

ROL DEL AMBIENTE EN LA GENÓMICA DE ENFERMEDADES

ESTUDIO DE CASO DIABETES DE TIPO 2: PARTICULARIDADES Y LIMITACIONES EN UN CONTEXTO DE GENETIZACIÓN DE LA VIDA

ROLE OF THE ENVIRONMENT IN HUMAN DISEASE GENOMICS

Case study of type 2 diabetes: particularities and limitations in a context of genetization of life

O PAPEL DO AMBIENTE NA GENÔMICA DAS DOENÇAS

Estudo de caso diabetes tipo 2: particularidades e limitações num contexto de genetização da vida

Ailin Delvitto

*(Grupo de Filosofía de la Biología, FFyL – FCEN, Universidad de Buenos Aires - CONICET)
delvitto.ailin@gmail.com*

Nicolás José Lavagnino

*(Grupo de Filosofía de la Biología, FFyL – FCEN, Universidad de Buenos Aires - CONICET)
nlavagnino@gmail.com*

Carolina Ocampo Mallou

*(Ecología de Enfermedades Transmitidas por Vectores, Instituto de Investigación e Ingeniería Ambiental 3iA-III A, UNSAM-CONICET,
Grupo de Filosofía de la Biología, FFyL – FCEN, Universidad de Buenos Aires - CONICET)
caro.ocampo.mallou@gmail.com*

Recibido: 03/04/2023

Aprobado: 31/10/2023

RESUMEN

La Genómica genera conocimientos y tecnologías para intervenir en la salud humana. También, se destaca la potencialidad de realizar abordajes complejos de la enfermedad, que incluyan las características emergentes de redes génicas e interacciones con el ambiente. Al respecto, indagamos acerca de las nociones de ambiente que se encuentran en la Genómica de enfermedades. A partir de artículos científicos de investigaciones genómicas que abordan la Diabetes de tipo 2 (DT2) publicados en revistas de alto impacto entre 2018-2020, analizamos la manera en que se operativiza el ambiente y el rol causal que se le asigna. Nuestro análisis muestra que en dichas investigaciones: i) se tiende a omitir el rol causal del ambiente en el desarrollo de la DT2, ii) se excluye casi por completo cualquier operativización del ambiente en los diseños experimentales y iii) las explicaciones de la enfermedad se centran en elementos genómicos individuales que favorecen el desarrollo de tecnologías particulares. Caracterizamos que dichas omisiones se enmarcan en la profundización del proceso de "genetización de la vida", entendido como la tendencia hacia concebir a las personas en sus diferencias, comportamientos, padecimientos o enfermedades, principalmente a partir de sus características genéticas. Además, definir a la enfermedad casi exclusivamente en torno a la presencia de variantes genómicas específicas implica una

elección y un abordaje particular del sufrimiento, que privatiza e interioriza las causas de la enfermedad en la persona y promueve aproximaciones e intervenciones a nivel individual, invisibilizando factores sociales y limitaciones materiales.

Palabras clave: genómica. bases biológicas de enfermedades. diabetes de tipo 2. genetización. ambiente.

ABSTRACT

Genomics generates knowledge and technologies to intervene in human health. It also presents the potential for complex approaches to disease, including the emerging characteristics of gene networks and interactions with the environment. In this regard, we inquired about the notions of environment found in disease genomics. Based on scientific articles from genomic research addressing Type 2 Diabetes (TD2) published in high-impact journals between 2018-2020, we analyze how the environment is operationalized and the causal role assigned to it. Our analysis shows that such research: i) tends to omit the causal role of the environment in the development of T2D, ii) excludes, almost completely, any operationalization of the environment in experimental designs, and iii) focuses explanations of the disease on individual genomic elements that favor the development of particular technologies. We characterize these omissions as part of the process of "genetization of life", understood as the tendency to conceive people in their differences, behaviors, illnesses or diseases, mainly on the basis of their genetic characteristics. Moreover, defining disease almost exclusively around the presence of specific genomic variants implies a particular choice and approach to suffering, which privatizes and internalizes the causes of the disease in the person and promotes approaches and interventions at the individual level, making social factors and material limitations invisible.

Keywords: genomics. biological basis of disease. type 2 diabetes. geneticization. environment.

RESUMO

A genômica gera conhecimentos e tecnologias para intervir na saúde humana. Também, destaca o potencial para abordagens complexas da doença, incluindo características emergentes de redes de genes e interações com o ambiente. A este respeito, investigamos as noções de ambiente encontradas na genômica das doenças. Com base em artigos científicos de investigação genômica sobre Diabetes Tipo 2 (DT2) publicados em revistas de alto impacto entre 2018-2020, analisamos a forma como o ambiente é operacionalizado e o papel causal que lhe é atribuído. A nossa análise mostra que tal investigação: i) tende a omitir o papel causal do ambiente no desenvolvimento do DT2, ii) exclui quase completamente qualquer operacionalização do ambiente em desenhos experimentais, e iii) centra as explicações da doença em elementos genômicos individuais que favorecem o desenvolvimento de tecnologias particulares. Caracterizamos estas omissões como parte do processo de aprofundamento da "genetização da vida", entendida como a tendência para conceber as pessoas nas suas diferenças, comportamentos, doenças ou enfermidades, principalmente com base nas suas características genéticas. Além disso, definir a doença quase exclusivamente em torno da presença de variantes genômicas específicas implica uma escolha e abordagem particular ao sofrimento, que privatiza e internaliza as causas da doença na pessoa e promove abordagens e intervenções a nível individual, tornando os fatores sociais e as limitações materiais invisíveis.

Palavras-chave: genômica. base biológica da doença. diabetes tipo 2. genetização. ambiente.

1. Introducción

A partir del lanzamiento del Proyecto Genoma Humano (PGH) a principios de la década del 90 del siglo pasado (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). Desde ese momento, presenta un crecimiento continuo en cuanto a desarrollo metodológico y cantidad de investigaciones a nivel global (Cheifet, 2019). El objetivo principal e inicial de la Genómica fue, y es, conocer la secuencia completa de bases nucleotídicas del ADN que conforman el genoma de una determinada entidad biológica, y darle un sentido biológico tanto estructural como funcional a los elementos genómicos específicos contenidos en dichas secuencias (IHGSC, 2001; 2004; Venter *et al.*, 2001; Suárez-Díaz, 2010). Sin embargo, la Genómica y el PGH no sólo presentan dicho objetivo sino también pretenden generar conocimiento y tecnologías para intervenir en diferentes aspectos relacionados con la vida cotidiana de los sujetos, especialmente en relación a problemáticas de salud. Estas pretensiones pueden encontrarse claramente enunciadas en las publicaciones científicas fundacionales del PGH. Por ejemplo, desde el consorcio público internacional que secuenció el genoma humano 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 (...)"¹ (IHGSC, 2001, p. 862).

En el mismo sentido la publicación científica inicial de *Celera Genomics*, una empresa privada estadounidense desarrollada por *Applera Corporation* y el biólogo-empresario Craig Venter con el fin de realizar la secuenciación del genoma humano en paralelo al sector público, 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." (Venter *et al.*, 2001, p 1305).

Más allá de aquellas declaraciones iniciales, luego de la finalización del PGH se han destinado grandes recursos al desarrollo de investigación y tecnologías genómicas orientadas a generar aplicaciones para la salud humana y posibles beneficios económicos (Rogers y Zhang, 2016). A su vez, recientemente, se observa una expansión de aquellas investigaciones que buscan examinar las relaciones genotipo-fenotipo presentes en el desarrollo de enfermedades multifactoriales complejas (Castiel y Álvarez-Dardet Díaz, 2010; Kumar y Antonarakis, 2016). Este tipo de investigaciones tienen como objetivo general conocer las bases genéticas vinculadas al desarrollo de enfermedades y a las posibles respuestas individuales a los distintos tratamientos. De esta manera, se orientarían a mejorar la prevención, diagnóstico y terapéutica de enfermedades, principalmente a través de los desarrollos en Medicina de Precisión (Castiel y Álvarez-Dardet Díaz, 2010).

Este vínculo estrecho entre la Genómica y el abordaje de problemáticas de salud se refleja, también, en la proliferación de iniciativas de investigación de tipo "consorcios genómicos internacionales" y Bancos de Datos Genómicos nacionales para el abordaje genómico de distintas enfermedades. Este tipo de iniciativas ha seguido la tendencia generalizada, y ha cambiado la perspectiva de estudio de enfermedades monogénicas raras (característico de la Genética Clásica, la Genética Molecular y las fases iniciales de la Genómica) hacia la investigación de enfermedades complejas de alta prevalencia (por ejemplo cáncer, diabetes y enfermedades cardíacas) (Kumar, 2016; Schneider, 2008). Dentro de los múltiples proyectos de este estilo podemos mencionar, a modo de ejemplos relevantes para nuestra investigación, el consorcio *GoT2D (Genetics of Type 2 Diabetes consortium)* y el consorcio *T2D-GENES (The Type 2 Diabetes Genetic Exploration by Next-generation sequencing in multi-Ethnic Samples consortium)*. A su vez, desarrollos relacionados con la Genómica han permitido la producción tecnologías de diagnóstico y tratamiento puntuales utilizadas en la práctica clínica (Bainbridge *et al.*,

¹ Las frases citadas son traducciones de los autores del idioma original al español.

2011; Worthey et al., 2011; Dinwiddie et al., 2013; Manolio, 2013; Karczewski y Snyder, 2018), así como también disponibles al público en general sin la necesidad de la mediación de un profesional de la salud (Fenech et al., 2011; Dudley y Karczewski, 2013; Dickmann y Ware, 2016).²

Otro rasgo distintivo de la Genómica es que realiza sus investigaciones abarcando el genoma en su totalidad; es decir, la secuencia completa de bases nucleotídicas que lo conforman y los elementos genómicos funcionales (por ejemplo, regiones codificantes de proteínas, regiones reguladoras, elementos de repetición) contenidos en ella. Entonces, se podría considerar que la Genómica aborda un campo fenoménico ampliado en comparación con áreas disciplinares existentes previamente como la Biología Molecular, la Genética Clásica, la Genética Molecular, entre otras. Dichas áreas proponen hipótesis, realizan experimentos y efectúan explicaciones, principalmente, a partir de una o un número limitado de moléculas. Lo que interesa, entonces, de esta característica novedosa de la Genómica es que posee una pretendida potencialidad de investigar el funcionamiento y estructura del genoma de manera integral y compleja a partir del abordaje, en simultáneo, de una gran cantidad de elementos genómicos funcionales. Así, se presenta con la capacidad, al menos potencial, de complejizar las explicaciones sobre cómo los elementos genómicos actúan en la formación del fenotipo. Por ejemplo, a través de la inclusión de factores complejizantes como la interacción de genes en redes génicas y la interacción de genes y redes con el ambiente (Delvitto y Lavagnino, 2023). Desde ya, la promesa de complejidad aparece también incluida en los artículos científicos fundacionales del PGH (IHGSC, 2001; Venter *et al.*, 2001). Así, la iniciativa privada señala la posibilidad de examinar las enfermedades humanas más allá de la actuación de genes individuales:

"(...) 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." (Venter et al. 2001, p. 1347).

Como consecuencia, desde la Genómica de enfermedades, Kumar (2016) plantea que el éxito de las aplicaciones genómicas en medicina depende de que den cuenta de la complejidad del desarrollo de las diferentes enfermedades y la variación genética individual. En este contexto, incluir, por ejemplo, las interacciones gen-ambiente, o redes de genes-ambiente, se vuelve esencial para comprender la forma en que las variantes genéticas influyen en la salud y la enfermedad (Shostak y Moinster, 2015).

En torno a las características señaladas partimos de la inquietud general sobre cómo es que se aborda la complejidad de la enfermedad en la Genómica. Luego, más particularmente nos preguntamos, ¿cuáles son las formas en las que se incluye el rol del ambiente en las investigaciones genómicas de enfermedades? ¿cuáles podrían ser las consecuencias de dicho abordaje del ambiente en las intervenciones de salud propuestas? Con estas preguntas como guía, nos proponemos indagar acerca de las nociones de ambiente que se encuentran en la Genómica de Enfermedades. El objetivo de nuestra investigación se dirigió a analizar cómo se comprende y operativiza el ambiente, y qué rol causal se le asigna en las investigaciones genómicas de diabetes de tipo 2 (DT2). A su vez, nos propusimos rastrear algunas posibles consecuencias de estos abordajes en relación con las intervenciones en salud. Consideramos que la DT2 representa un buen caso de estudio dado el consenso respecto a la complejidad de sus bases biológicas. Es decir, el acuerdo general de que el desarrollo de esta patología implicaría interacciones entre factores ambientales y genéticos (DeFronzo *et al.*, 2015; Chatterjee *et al.*, 2017, Zheng *et al.*, 2018). Para llevar a cabo nuestro objetivo, seleccionamos artículos científicos de investigaciones genómicas que abordan la Diabetes de tipo 2 (DT2) publicados en revistas de alto impacto entre los años 2018-2020. Para esto, se utilizaron los buscadores académicos Google Scholar y Pubmed y se introdujo en el campo de búsqueda de *título/abstract*, los términos libres: Diabetes Type 2 Genomics. Se eligieron aquellos artículos que contarán con el mayor número de citas, considerando el factor de impacto de la revista entre los años 2018 y 2020 (Tabla 1). Estos parámetros de búsqueda

² Este tipo de producto de diagnóstico genómico se desarrolla en diferentes países de América Latina. En Argentina se realizan en empresas de base tecnológica que también están constituidas por miembros del sistema estatal de ciencia y tecnología, como por ejemplo, Bitgenia S.A o Biocódices S.A. También se ofrecen en Brasil en diferentes empresas como Fleury Genomica y Genera.

fueron configurados con la intención de comprender la concepción predominante de ambiente de esta disciplina en torno a la DT2.

En nuestro recorrido argumental continuaremos desarrollando la idea de potencialidad, y necesidad, de un abordaje complejo en la Genómica de Enfermedades en contraposición del determinismo genético de aproximaciones anteriores. Así, particularizamos en la noción de ambiente y su relevancia en la comprensión de las bases biológicas de las enfermedades. Luego, en las siguientes secciones introducimos una caracterización de la DT2 como caso de estudio. Seguidamente, mostramos los resultados obtenidos acerca del rol del ambiente en las investigaciones genómicas de DT2. Finalmente, discutimos el escenario caracterizado a partir del concepto de genetización de la salud.

2. Genómica y determinismo genético en el abordaje de enfermedades

A partir del PGH diferentes investigadores hacen hincapié en la necesidad, y la capacidad, de la Genómica de abandonar el estudio de genes individuales y pasar a un abordaje complejo de los fenómenos que se estudian (Fox Keller, 2000, 2015; Venter *et al.*, 2001; Rose, 2007). Así, se enfatiza que la complejidad inherente al ser humano debe ser estudiada incluyendo más elementos que sólo la secuencia nucleotídica de su genoma. Es decir, para explicar el desarrollo y funcionamiento del organismo humano no bastaría con conocer y asignar funcionalidades biológicas a los diferentes genes, sino entender también, por ejemplo, las distintas interacciones entre los elementos funcionales del genoma y el ambiente. De esta manera, se plantea el agotamiento del determinismo genético de abordajes anteriores a la Genómica (Fox Keller, 2000; Rose, 2007).

La manera clásica de entender el determinismo genético suele ser a partir de una relación causal específica entre el genotipo y el fenotipo, donde los genes aparecen como agentes causales principales y cuasi-exclusivos de los distintos rasgos biológicos. Es decir, dado cierto gen o genes (genotipo) se dan ciertos rasgos particulares (fenotipo). De esta forma, conocer el genotipo habilitaría la comprensión del fenotipo. El determinismo considerado de esta manera resulta estrechamente vinculado a la capacidad de predicción de un determinado sistema (Francese y Folguera, 2016).

Resnik y Vorhaus (2006) se alejan de una concepción de determinismo dura. En su investigación afirman que, considerando la complejidad inherente de los rasgos biológicos, ligada a la influencia del ambiente y el entramado entre genes, el determinismo genético podría ser entendido en términos de una probabilidad. Así, la presencia de un gen aumenta la probabilidad del desarrollo de cierto fenotipo particular. En este sentido, según los autores, existen diferentes grados de determinismo. El determinismo genético "fuerte" se refiere a una manera de entender las causas de las características biológicas que tendría la siguiente forma: "(...) el gen G casi siempre conduce al desarrollo del rasgo T (G aumenta la probabilidad de T y la probabilidad de T, dado G, es del 95% o más)" (Resnik y Vorhaus, 2006, p. 3). Luego, también habría formas de determinismo más "débiles", donde las probabilidades de T (fenotipo) dado G (gen) son menores.

Por otro lado, una de las preocupaciones centrales que traen las discusiones en torno a la vigencia del determinismo genético en estas áreas ha residido en las consecuencias sociopolíticas (Francese y Folguera, 2016). En este sentido y relevante en el contexto de esta investigación, entendemos que clasificar una enfermedad como 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, consideramos que la mayoría de las problemáticas de salud tienen un gran número de causas asociadas y que dependiendo de en cuál de ellas esté puesto el énfasis será como se configuren las explicaciones e intervenciones en torno a los distintos padecimientos. Así, uno de los puntos centrales del debate en torno a la vigencia del determinismo genético en la Genómica es acerca de la inclusión de factores contextuales o ambientales (ecológicos, sociales, productivos y culturales) que expliquen el desarrollo de la enfermedad y sus posibles consecuencias.

3. Ambiente, genes y enfermedad: nociones generales y en Genómica de Enfermedades

Desde las áreas que abordan los procesos de salud-enfermedad-atención-cuidado se introduce, discursivamente, la necesidad de abordajes complejos en la construcción del objeto de salud en contraposición a análisis más simples típicos de las Ciencias Naturales en su aproximación a problemáticas de salud (Diez-Roux, 1998; Almeida Filho, 2006). Pues, se indica que el desarrollo de la gran mayoría de enfermedades resulta de una conjunción o interacción de factores extrínsecos, situados en el ambiente, y de factores intrínsecos propios del ser vivo afectado (Almeida Filho y Rouquayrol, 2008; Gordis, 2015). Así, comprender las contribuciones de los distintos factores ambientales y genéticos, y cómo se configuran sus interacciones permitiría conocer con mayor profundidad la etiología de una enfermedad. De esta forma, se considera que mejoraría la capacidad de prevención, diagnóstico y tratamiento de diversas patologías (Ramos y Olden, 2008; Gordis, 2015). En particular, en los estudios de Genómica de Enfermedades, la relevancia de la interacción genoma-ambiente reside en que la magnitud del efecto de una variante genética puede variar según el entorno al cual la persona está expuesta o en el cual se desarrolló. Por ejemplo, aún cuando una persona hereda una predisposición genética a una enfermedad, puede no desarrollarla si no se expone a ciertos factores ambientales. En este aspecto, se remarca la importancia de incluir el rol del ambiente en las investigaciones en salud, como también la necesidad de analizar la manera en la que se considera o se define a los factores ambientales (Ramos y Olden, 2008).

En tanto muchas de las estrategias de prevención de enfermedades complejas apuntan a la reducción de la exposición de factores de riesgo ambientales (Gordis, 2015), el estudio del ambiente se vuelve relevante en la investigación sobre enfermedades. En relación, una de las formas en las que el ambiente es comprendido en el estudio de las enfermedades es a través de la exposición o el contacto entre la persona y agentes del medio externo que actúan como factores de riesgo (Almeida Filho y Rouquayrol, 2008). Dicho medio externo incluye factores de naturaleza física, biológica, sociopolítica y cultural. Así, se incorporan a las explicaciones sobre el desarrollo de la enfermedad tanto agentes físicos, químicos, patógenos, determinantes ecológicos, factores de estilo de vida, determinantes económicos, culturales y aspectos de las dimensiones interpersonales, psicológicas y espirituales de la persona (Petersen y Lupton, 1996; Almeida Filho y Rouquayrol, 2008). En este sentido, para analizar el rol de ambiente en la Genómica de Enfermedades recuperamos dicha noción amplia de ambiente como categoría de análisis. De esta manera, se habilita la posibilidad de rastrear las formas particulares en las que el ambiente podría estar incorporado en las investigaciones de la Genómica sobre DT2.

4. Caso de Estudio: Genómica de Diabetes de Tipo

La diabetes es una de las principales causas de muerte y discapacidad en todo el mundo (WHO, 2016; 2020). De hecho, en las últimas décadas, se ha generado un drástico aumento de la prevalencia de DT2 en países con diferentes niveles de ingresos (DeFronzo *et al.* 2015; WHO, 2020). Este trastorno metabólico se caracteriza por un alto nivel de glucosa en sangre, debido a una producción o secreción insuficiente de insulina, resistencia a esta hormona en los distintos tejidos o bien una combinación de ambas (DeFronzo *et al.*, 2015). Como consecuencia de esto, la DT2 produce progresivamente daños graves en el corazón, los vasos sanguíneos, los ojos, los riñones y los nervios que implican riesgo de incidentes cardiovasculares, pérdida de la visión, insuficiencia renal y amputación de miembros inferiores.

Adicionalmente, existe un consenso dentro de la comunidad biomédica respecto a la complejidad de sus bases biológicas. Es decir, el desarrollo de la enfermedad implicaría interacciones entre factores ambientales y genéticos (DeFronzo *et al.*, 2015; Chatterjee *et al.*, 2017; Zheng *et al.*, 2018). Dada esta característica, la DT2 representa un buen caso de estudio para nuestro objetivo de indagar acerca de cómo se comprende y operativiza el ambiente, y el rol causal que se le asigna en las investigaciones genómicas. Entre los posibles factores de riesgo ambientales asociados a la DT2 se enfatizan aquellos ligados al comportamiento del individuo como hábitos alimentarios, nivel de actividad física, consumo de alcohol y tabaquismo. Por otro lado, se resalta la posible influencia de factores o determinantes

contextuales como la posibilidad de acceso a alimento de calidad durante la gestación, el acceso a servicios de salud o la contaminación del aire (Zheng *et al.*, 2018). Pese a esta variedad de factores de riesgo ligados a la DT2, las intervenciones sobre esta enfermedad suelen dirigirse exclusivamente al nivel individual. De esta manera, se centran en recomendaciones de estilos de vida o hábitos saludables. Por ejemplo, elevar el nivel de actividad física, consumir frutas y verduras, controlar el peso corporal, evitar el consumo de alimentos altamente procesados, tabaco y alcohol. Otras intervenciones implican la utilización de medicación y control regular para mantener los niveles de azúcar en sangre en un rango “normal” (WHO, 2016).

5. Particularidades y omisiones de las bases genómicas de Diabetes de Tipo 2

5.1. Preeminencia de genes aislados y omisión del ambiente en la Genómica de DT2

En la investigación genómica de la DT2, se caracteriza a la enfermedad mediante explicaciones centradas en la presencia de elementos genómicos específicos, principalmente, genes individuales. La mayoría de las investigaciones analizadas corresponden a estudios de asociación del genoma completo (GWAS, de las siglas en inglés Genome Wide Association Studies) que tiene como objetivo identificar variantes genómicas asociadas estadísticamente a la DT2. En los artículos seleccionados la forma más común en la que se presentan los resultados son las listas o tablas de "genes candidatos" vinculados a la DT2 (ver por ejemplo Mahajan *et al.*, 2018; Xue *et al.*, 2018; Spracklen *et al.*, 2020). Así, se favorece la búsqueda de un gen, o conjunto de genes considerados de manera aislada y en paralelo como unidad funcional dentro de las explicaciones de la DT2. Es decir, la etiología de la enfermedad sería determinada principalmente por dichos elementos genómicos o, en algunos casos, por las vías de señalización a los que estos genes pertenecen.

En este contexto volvemos a la pregunta central del trabajo sobre las formas en que los efectos o factores ambientales son abordados en las investigaciones genómicas de enfermedades. En tanto, no encontramos que las investigaciones genómicas de DT2 analizadas busquen examinar la complejidad contenida dentro del genoma, nos preguntamos: ¿qué ocurre específicamente con las interacciones o respuestas de lo genómico a distintos ambientes? En principio, en todas las investigaciones analizadas, excepto en el artículo de Li *et al.* (2020) que examinaremos en un apartado posterior, se excluye el rol causal del ambiente en las explicaciones de la DT2. En definitiva, se observa la omisión del estudio de cierta complejidad del genoma al desconsiderar la interacción entre genes y de estos con el ambiente en relación con las bases genómicas de la enfermedad.

En nuestro estudio previo advertimos sobre cómo los diseños experimentales de las investigaciones genómicas de enfermedades excluyen diversos factores complejizantes, entre ellos una evaluación directa del ambiente como factor relevante en la relación genotipo-enfermedad (Delvitto y Lavagnino, 2023). En la presente investigación, cuando abordamos específicamente los estudios genómicos de DT2 observamos la misma ausencia de operativización del ambiente en los diseños experimentales. Así, ante incongruencias en los resultados de las investigaciones se generan hipótesis *ad hoc* sobre las posibles influencias del ambiente en el desarrollo de la enfermedad. Es decir, se discute sobre la posibilidad de que el ambiente altere los resultados, pero no se analiza explícitamente su rol. Por ejemplo, en el artículo analizado de Spracklen *et al.* (2020) se señala:

“Entre todos los loci asociados a DT2, una región que abarca aproximadamente 2 Mb cerca de ALDH2 exhibió las diferencias más fuertes entre sexos (...), con evidencia convincente de asociación en hombres (...) y no hay evidencia de asociación en mujeres (...). ALDH2 codifica una enzima clave en el metabolismo del alcohol que convierte el acetaldehído en ácido acético. (...) El fuerte dimorfismo sexual observado en este locus puede deberse a diferencias en los patrones de consumo de alcohol entre hombres y mujeres, los efectos del alcohol sobre el IMC y/o diferencias en el efecto del alcohol sobre la sensibilidad a la insulina.” (Spracklen *et al.*, 2020, p. 3).

Observamos en esta cita como la presencia de diferencias entre hombres y mujeres respecto de la asociación de un gen a la DT2 intenta ser explicada, en gran medida, mediante las posibles diferencias

en el consumo de alcohol. Sin embargo, esta posibilidad de considerar elementos por fuera de lo genómico (ambiente) no ingresó anteriormente a la lógica, planificación y análisis formal del estudio. Nos encontramos ante una omisión del ambiente que se cristaliza a través de dos estrategias concretas, como discutiremos a continuación.

5.2. Dos formas de excluir el ambiente en la Genómica de DT2

De manera congruente con nuestro estudio anterior (Delvitto y Lavagnino, 2023) observamos que se presentan, principalmente, dos estrategias que permiten excluir la evaluación directa del ambiente como factor relevante en la relación genoma-enfermedad. Por un lado, *i*) a través de muestreos poblacionales grandes que disminuirían el efecto de las posibles heterogeneidades ambientales. Por otro lado, *ii*) mediante la estandarización de los factores ambientales en el diseño experimental.

En cuanto a la primera estrategia (*i*), la lógica subyacente es que las posibles heterogeneidades ambientales que influirían en el fenotipo tendrían más probabilidad de distribuirse al azar en tamaños poblacionales grandes. De esta manera, de existir diferencias ambientales pasarían a ser consideradas estadísticamente no representativas ni biológicamente relevantes. La irrelevancia estadística y biológica implica que se puede excluir de la explicación de los fenotipos estudiados (la DT2, en nuestro caso), las diferencias que la heterogeneidad ambiental podría aportar. Para los estudios genómicos de DT2, en la siguiente cita de Mahajan *et al.* (2018) se plantean los posibles aportes de esta estrategia a una caracterización principalmente genética de la DT2:

"Este estudio demuestra como los aumentos sustanciales en el tamaño de la muestra junto con una imputación más precisa y completa puede ampliar la caracterización de la contribución genética al riesgo de DT2. El número de regiones genómicas significativamente asociadas se duplicó, y la recolección de alelos de riesgo de baja frecuencia, algunos con efectos relativamente grandes, aumentó." (Mahajan *et al.*, 2018, p. 6).

La otra estrategia mencionada (*ii*), se basa en obtener muestras poblacionales que provienen de un ambiente que presenta la menor cantidad de diferencias ambientales posibles. De esta forma, en tanto el ambiente se supone homogéneo el o los factores explicativos serían otras variables no ambientales. En particular, en los estudios genómicos de enfermedades (López Beltrán *et al.*, 2017), como la DT2 aquí analizada, dicha estandarización ocurre a través de la agrupación de las personas de las poblaciones bajo estudio en torno a líneas de ancestrías biogeográficas. En este sentido, se organiza la investigación alrededor de grupos poblacionales, los cuales se consideran que comparten una historia evolutiva enmarcada en un espacio geográfico particular. Sin embargo, en términos prácticos, la población bajo estudio queda definida, generalmente, en torno a algún criterio geográfico, demográfico y/o político. Es decir, por ejemplo, se agrupan personas de una región, país o continente. Se asume que esta delimitación asegura un ambiente homogéneo tanto en la historia evolutiva del genoma como en el presente. En las investigaciones genómicas de DT2 que analizamos, advertimos esta tendencia en la delimitación de la población de estudio. Por ejemplo, en el artículo de Spracklen *et al.* (2020), la población es el conjunto de individuos de Asia oriental. De la misma forma, en el artículo de Suzuki *et al.* (2019), es la población japonesa y en el trabajo de Adeyemo *et al.* (2019), es el conjunto de personas de África Subsahariana. Esta estrategia es reconocida como una tendencia general dentro de la Genómica y la Genética, donde se organiza la diversidad humana, y sus características específicas en materia de salud y enfermedad, en poblaciones entendidas en términos genéticos y/o demográficos con una historia evolutiva particular además de una ubicación geográfica compartida (López Beltrán *et al.*, 2017). En estos casos, tal como señala Krieger (2012), la delimitación de la población de estudio remite tanto a un objeto *natural* como a un constructo artificial que sirve de herramienta estadística para la desestimación de la influencia del ambiente y/o todo aquello por fuera del nivel genético. La organización de la investigación en torno a ancestrías biogeográficas jerarquiza y pone en valor un tipo de relaciones hacia dentro de la población: aquellas que involucran la herencia de características genéticas compartidas. Luego, el ambiente y su influencia en el desarrollo de la enfermedad tienen un rol exclusivo de filtro en la selección natural que habría moldeado al genoma de esas poblaciones en generaciones pasadas. Este rol del ambiente

principalmente como agente selectivo en la historia evolutiva de la población se señala, por ejemplo, y de manera explícita en la investigación de Adeyemo *et al.* (2019):

“La gran diversidad de ambientes y características genéticas en todo el mundo indica que las enfermedades complejas comunes, como la Diabetes de Tipo 2, deben estudiarse en poblaciones mundiales diversas. En ningún lugar ésto es más cierto que en África subsahariana, que no sólo es la cuna de la humanidad, sino que también alberga una gran diversidad de poblaciones con estilos de vida, comportamientos y factores ambientales muy divergentes, incluyendo la exposición a largo plazo a patógenos, que han dado forma a la arquitectura genómica de los pueblos africanos.” (Adeyemo *et al.*, 2019, p 6).

En este contexto, aparece como objetivo principal de las publicaciones seleccionadas el poder captar la variabilidad de cada una de estas poblaciones. A su vez, dada la ausencia de un rol causal o explicativo del ambiente, las posibles diferencias entre estas poblaciones, en torno al desarrollo de la DT2, aparecen entonces explicadas a partir del hallazgo de nuevas variantes genómicas asociadas a la patología. O bien, estas diferencias son explicadas por la aparición de variantes genómicas ya conocidas pero que se encuentran en distintas proporciones dentro de cada población. Así, desde las fuentes analizadas se plantea que:

“[e]n la búsqueda de nuevos loci, esta estrategia de incluir poblaciones de diferente ascendencia complementa la estrategia de aumentar los tamaños de muestra para aumentar el poder estadístico para detectar variantes de efecto pequeño.” (Adeyamo *et al.*, 2020, p.8).

Teniendo en cuenta la relevancia que tiene la delimitación de la población bajo estudio, y en relación, la forma en que se concibe a los conjuntos de personas incluidas en los estudios genómicos de DT2, es importante clarificar la manera en que se conceptualiza y operativiza a la población bajo estudio. Esto es, diferentes autoras proponen que la manera en la cual se delimita y configura la población bajo estudio, determina también la validez y el sentido de los resultados estadísticos obtenidos (Krieger, 2012; Giroux, 2020). En nuestro análisis encontramos que en la genómica de la DT2 hay una caracterización estadística de la población. Es decir, la población es definida como una entidad constituida por la suma de individuos que comparten una característica o atributo común. En estas investigaciones dichos atributos comunes son genéticos, y se generan y mantienen a través de una historia evolutiva compartida. Cabe señalar que esta conceptualización estadística de las poblaciones humanas concuerda con la visión tradicional de población que se observa en la Epidemiología Clásica (la visión tradicional de población en el estudio de los procesos de salud-enfermedad), y que también es común a distintas áreas de las Ciencias Naturales (Krieger, 2012; Giroux, 2020; Ocampo, Delvitto y Di Pasquo, 2022). Este punto resulta relevante dadas las posibles consecuencias que la conceptualización de la población puede tener en la comprensión del desarrollo de la enfermedad. A su vez, también conlleva profundas implicancias para las intervenciones en torno a la salud poblacional y, específicamente, para el abordaje o no de inequidades concernientes a diferentes aspectos de la enfermedad (Ocampo, Delvitto y Di Pasquo, 2022). Entonces, una mirada exclusivamente estadística sobre las poblaciones humanas organizadas en torno a ancestrías biogeográficas puede traer consecuencias negativas en el estudio e intervención de la DT2; ya sea por omisión de grupos sociales al interior de las poblaciones consideradas y/o por, como desarrollamos en este apartado, invisibilización de otro tipo de explicaciones a los padecimientos de las personas por fuera de lo estrictamente individual o genético en este caso.

6. Inclusión del rol del ambiente en el desarrollo de Diabetes de Tipo 2, a través de los “estilos de vida” de las personas

Dentro de los artículos científicos analizados, encontramos como particularidad que en el trabajo de Li *et al.* (2020), realizado en población China, se recupera en alguna medida el rol del ambiente en el desarrollo de DT2. En este caso, el ambiente es recuperado como adherencia o no a estilos de vida saludables. Siendo entonces, la no adherencia a una vida saludable un factor de riesgo para desarrollar DT2. Al respecto, la interacción del ambiente con el genoma y su influencia en el desarrollo de la enfermedad están incluidas dentro de los objetivos y del diseño experimental de la investigación. De manera breve, en el trabajo se construyen dos categorías conformadas por puntajes diferentes. Por un

lado, un puntaje de “estilo de vida” que engloba la suma de indicadores considerados pertinentes para evaluar un estilo de vida saludable y relevante para el desarrollo de la DT2. Por ejemplo, el índice de masa corporal, el consumo de alcohol o tabaco, la realización de actividad física o dietas, entre otros. Y, por otro lado, un puntaje en torno al riesgo genético de desarrollar DT2, construido en base a asociaciones entre SNPs (de las siglas en inglés Single Nucleotide Polymorphism) y DT2 en estudios genómicos anteriores y calculado como la suma de la presencia de estos alelos de riesgo.

El resultado general que muestra la investigación es que la adherencia a estilos de vida denominados saludables disminuye el riesgo de desarrollar DT2 para cualquiera de los grupos de riesgo genético analizados. Es decir, no se encuentra la interacción gen-estilo de vida como determinante de DT2. También, reportaron que un “estilo de vida saludable” disminuye el riesgo de DT2 sin importar el sexo, edad y región de procedencia de la persona (resultado que indican similar a estudios genómicos de DT2 en Estados Unidos y Europa). Al respecto de las consecuencias de estos resultados, los autores señalan:

“Nuestros hallazgos sugieren que se supone que debemos animar a toda la población china a adherirse a un estilo de vida saludable, independientemente de sus genes, para reducir el riesgo de padecer Diabetes de Tipo 2.” (Li *et al.*, 2020, p. 703).

En la cita observamos que se recomienda la adhesión a un estilo de vida saludable para cualquier persona perteneciente a la población china, más allá de los genes que esta posea. De esta forma, la adopción de estilos de vida saludables se vuelve central en la caracterización y prevención de la DT2. A su vez, como ya dijimos, consideramos que esta caracterización de los estilos de vida implica la inclusión del ambiente en el análisis de la investigación.

A su vez, esta inclusión del ambiente implica una complejización en las explicaciones biológicas de la enfermedad. Sin embargo, la forma particular de dicha inclusión genera, también, consecuencias controversiales, dadas las intervenciones que se sugieren. Esto es, en tanto el ambiente se conceptualiza siguiendo la lógica del riesgo centrada en la persona, la prevención se sitúa en la decisión y comportamiento del sujeto. En este escenario, en el cual podemos considerar el ambiente como los patrones comportamentales individuales, se refuerzan aproximaciones hacia la salud que poseen un fuerte contenido descontextualizador (Castiel y Álvarez-Dardet Díaz, 2010). Es decir, se vuelve un abordaje descontextualizador en tanto omite las posibles restricciones a las decisiones individuales por el contexto material, social, económico y cultural. Por ejemplo, aquellas ligadas a la privación económica y la exclusión social. O bien omite diferencias entre las elecciones personales que pueden generarse a partir de distintas atribuciones simbólicas (por ejemplo, la atribución de distintos significados a los hábitos de vida). A su vez esta descontextualización también se observa en la generalización y exclusión de las diferencias entre las poblaciones humanas de cada región y al interior de cada una. Esto se evidencia, en particular, en la cuantificación del “estilo de vida saludable”, a través de consideraciones que pretenden ser universales, es decir, que buscan validez para diferentes países, regiones, clases sociales, etc.

A pesar de las críticas que existen para este tipo de abordajes descontextualizadores del ambiente en las investigaciones sobre la salud de las poblaciones, su inclusión en los estudios en Genómica de DT2 resulta novedoso y tendría fuertes efectos: lo genético no sería entonces el único y principal factor explicativo de la enfermedad y su desarrollo. De esta forma, también se podrían modificar las intervenciones sugeridas para prevenir y tratar la enfermedad. Sin embargo, esta aproximación al problema no sería dominante en el campo de estudio abordado, dada la marginalidad de la inclusión del ambiente en los trabajos analizados sobre Genómica de la DT2.

7. Determinismo genético e intervenciones en la Genómica de Diabetes de Tipo 2

Como mencionamos en la sección 3, el determinismo genético puede ser entendido en términos de una probabilidad (Resnik y Vorhaus, 2006). Así, en nuestro caso de estudio, la presencia de un gen o genes podría aumentar la probabilidad de desarrollar DT2, pero no necesariamente estos serían las causas en

un sentido estricto, o único. En el marco del determinismo entendido de esta manera, la omisión del ambiente en su rol causal de la DT2 aumentaría el peso dado a la presencia del gen o genes en cuanto a la probabilidad asignada de desarrollar DT2.

Así, una caracterización de la DT2 de este tipo, de un determinismo genético en sentido fuerte (Resnik y Vorhaus, 2006), habilita el desarrollo de intervenciones médicas a partir de la información genómica obtenida en los estudios. De hecho, en los estudios genómicos de DT2 analizados, el desarrollo de tecnologías de diagnóstico y tratamiento se presenta de dos maneras. Por un lado, se menciona explícitamente como objetivo último de las investigaciones, justificando la realización y los aportes de las mismas. Por ejemplo, en la siguiente cita de Suzuki *et al.* (2020) se hace referencia a la relevancia clínica de sus resultados al proponer posibles aplicaciones terapéuticas para aquellas personas portadoras de un marcador genético particular:

“El alelo protector de la diabetes tipo 2 de p.Arg131Glu sustituye a la arginina por glutamina y se asocia con un aumento mayor al 100% en la secreción de insulina inducida por GLP1. Dado el alto MAF de p.Arg131Gln en japoneses y asiáticos orientales (MAFEAS = 0,23), p.Arg131Gln podría ser un marcador potencial para la respuesta clínica a los agonistas de GLP1R en japoneses y asiáticos orientales.” (Suzuki *et al.* 2020, p. 382).

Por otro lado, la segunda forma en la que aparecen involucradas las intervenciones en las investigaciones es directamente incluyendo dentro de sus diseños experimentales el desarrollo de aplicaciones a la práctica clínica. En la siguiente cita de Flannick *et al.* (2019) se observa que la investigación tiene como uno de sus objetivos analizar la relación gen-fármaco y la capacidad o efecto terapéutico de los fármacos:

“Además de priorizar los genes que son potencialmente relevantes para la DT2, evaluamos si el análisis a nivel de genes podría ayudar a predecir si la inactivación genética aumenta o disminuye el riesgo de DT2, ya que esto es de gran interés para el desarrollo de terapias. (...) Siete de cada ocho dianas farmacológicas para la diabetes tipo 2 mostraron concordancia entre las direcciones genéticas y terapéuticas del efecto (...).” (Flannick *et al.* 2019, p. 72)

También aparece la evaluación de la relación gen-fármaco incluida en la investigación de Vujkovic *et al.* (2020, p. 7). En estos casos, al asignar a los factores genéticos una relación directa y exclusiva con la DT2, se excluye o minimiza la acción de otros posibles factores relevantes. Así, las explicaciones centradas en el gen como unidad funcional y causa de la enfermedad prueban útiles en tanto su capacidad de generar elementos directos de intervención. Así, en las investigaciones analizadas, elucidar la etiología de la DT2 queda vinculado a la forma que tomará el diagnóstico e intervención.

8. Consideraciones finales

Nuestro objetivo se dirigió a analizar cómo se comprende y operativiza el ambiente en las investigaciones genómicas de la DT2, como también entender el rol causal que se le asigna en el desarrollo de la enfermedad, para luego señalar algunas posibles consecuencias de estos abordajes. Nuestro análisis de las bases genómicas de la DT2 permite observar que: *i)* se tiende a omitir el rol causal del ambiente en el desarrollo de la DT2, *ii)* se excluye casi por completo cualquier operativización del ambiente en los diseños experimentales y *iii)* las explicaciones de la enfermedad se centran en elementos genómicos individuales que favorecen el desarrollo de tecnologías. Con la excepción de una investigación donde se operativiza y otorga un rol causal fuerte al ambiente como “estilo de vida”. En este contexto, las investigaciones analizadas exhiben 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. Estos genes están relacionados causalmente a la DT2, en tanto es la portación de los biomarcadores específicos los que determinan la presencia de la enfermedad, o aumentan fuertemente la probabilidad de desarrollarla. Por el contrario, entender a los procesos de salud-enfermedad-atención-cuidado como objetos complejos, sería aceptar que no pueden ser explicados por modelos lineales de determinación (Almeida Filho, 2006). A su vez, el objeto complejo implicaría entender a la enfermedad a través de modelos con menor grado de precisión y predictibilidad, y por ende aplicabilidad. Entonces,

creemos que la omisión de la complejidad en el estudio de la enfermedad a través de la desconsideración del rol causal del ambiente se puede enmarcar en qué considerar la no linealidad o complejidad complica la predicción y la generación de tecnología.

En este contexto, 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 las maneras en que se ordenan las prioridades de investigación e intervención, por ejemplo a qué áreas o tipos de soluciones se destinan recursos, que a consideraciones biológicas o médicas (Lippman 1992; Dekeuwer 2017). En estas aproximaciones a los fenómenos de salud-enfermedad se privilegia la dimensión biológica excluyendo factores ambientales en un sentido amplio como los sociales, productivos y culturales; como también las propias trayectorias de vida de las personas (Penchaszadeh 1995; Lippman 1991, 1992, 1998; Castiel y Álvarez-Dardet Díaz, 2010; Weiner *et al.*, 2017). En particular, podemos inscribir el caso aquí analizado, el marcado interés por la investigación genómica de la DT2 vinculado al desarrollo de tecnologías de diagnóstico y tratamiento, en el proceso global y generalizado de genetización de la salud (Lippman, 1991, 1992, 1998). En este sentido, se propone que la construcción de la diabetes como caso paradigmático de una enfermedad genética compleja es el resultado de este proceso de genetización (Hedgecoe, 2002). Pues, se entiende a esta enfermedad como una condición genética dividida en diferentes tipos, basándose en privilegiar las bases genéticas en la descripción de las causas de la diabetes ante otro tipo de causas. El énfasis en el nivel genético/genómico refleja elecciones particulares condicionadas por aspectos de los contextos sociales, políticos y económicos de quienes nombran y asignan causas (Lippman, 1992). En este respecto, la aplicación de estrategias que concentran el riesgo en factores genómicos ha contribuido y reforzado la tendencia biologizante e individualizante de abordar los procesos de salud-enfermedad-atención-cuidado estableciendo a los genes como sustrato biológico fundamental y a la composición genética como característica principal de los individuos (Diez-Roux, 1998). La Genómica de Enfermedades contribuiría, entonces, a que las causas de los distintos padecimientos se vuelvan internas (Castiel y Álvarez-Dardet Díaz, 2010).

Otro punto a señalar es que las explicaciones genéticas de lo patológico, la creciente circulación y accesibilidad a tecnologías genómicas, como tests genéticos y genómicos, promueven una nueva noción de salud más estricta, o un concepto más laxo de *no salud* (Torres, 2014). Ser una persona sana involucra también no poseer determinadas variantes genómicas. Es suficiente que las personas porten variantes genómicas consideradas como estadísticamente no normales o patológicas para que se las caracterice de enfermas o potencialmente enfermas, contribuyendo a transformar a las personas en pacientes potenciales o pre-pacientes. En particular, se observa que al privatizar e interiorizar las causas de la enfermedad en la persona se promueven aproximaciones e intervenciones al nivel individual por medio de tecnologías y desarrollos biomédicos "personalizados". Así, estos desarrollos que habitualmente consistían en versiones industriales estandarizadas de un producto biomédico ahora pretenden ampliarse hacia fármacos, análisis diagnósticos e incluso recomendaciones de estilos de vida "personalizados". Entonces, las intervenciones en salud 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. Este proceso es a su vez sostenido por los intereses de las compañías farmacéuticas que apuntan a la ampliación de un nuevo mercado: el de los "enfermos sanos"; es decir, la producción de medicamentos y tratamientos a las personas genéticamente susceptibles (Massarini y Liascovich, 2010).

Cabe recordar aquí que el avance en el desarrollo de tecnologías de diagnóstico y tratamiento "personalizados" para la DT2 aparece tanto explícitamente como objetivo de las investigaciones, así como incluida en los diseños experimentales. Por el contrario, en las mismas investigaciones se desestiman los posibles efectos de factores ambientales o sociales en el desarrollo de la enfermedad, así como los posibles efectos terapéuticos de su intervención. Entonces, de manera funcional a los intereses del mercado, condiciones o problemas "sociales" son apropiados por el campo biológico, en tanto son definidos como hechos biológicos. Por lo tanto, se produce una mirada restrictiva de la salud y la enfermedad donde es el ser individual quien requiere un cambio y no la sociedad. En este contexto, los

problemas sociales se reconfiguran en patologías individuales (Lippman, 1992). En contraposición, se han descrito factores sociales y económicos relacionados con el aumento de la prevalencia de DT2, donde la situación socioeconómica actúa haciendo inviable la adopción de hábitos saludables (WHO, 2016). Es decir, en estos casos son las condiciones materiales socioeconómicas las cuales imposibilitan la capacidad de ejercer las recomendaciones antes mencionadas. Sin embargo, diferentes evidencias sugieren la asociación de la prevalencia de DT2 con elementos relacionados con variables socioeconómicas en primer lugar y no así con el estilo de vida de las personas afectadas (Petino Zappala, Folguera y Benitez-Vieyra, 2022). Por ejemplo, Walker *et al.* (2014) reportan que determinantes sociales como ingresos, nivel educativo, vivienda, seguridad alimentaria y el acceso a servicios de salud, entre otros, influyen tanto en el riesgo de desarrollo de DT2 como también en su progreso y resultados. Así, los abordajes descontextualizados de la enfermedad en su formato individualista resultan insuficientes (Castiel y Álvarez-Dardet Díaz, 2010).

Esta manera de entender a la enfermedad abona a la posición que asume que las necesidades sanitarias específicas, y la manera de dar respuestas a esas necesidades, de una comunidad particular es definida y explicada por una base genómica particular, habitualmente demarcada por una población de estudio formada por aquellas personas que forman parte de una ancestría biogeografía. Es decir que la solución es a través de la investigación genómica (Rose, 2007). Aparece así, la estratificación y organización de la diversidad humana en términos biológicos para la investigación biomédica como una cuestión de visibilidad y justicia en salud. Según Krieger (2006), en esta visión no aparecen consideradas las disparidades sanitarias y/o socioeconómicas raciales/étnicas ni el impacto de la discriminación racial en el estado de salud de las distintas poblaciones; a esto se le podría agregar las disparidades sanitarias entre poblaciones a nivel global. A modo de ejemplo, propone el reciente y rápido aumento de la obesidad, hipertensión y diabetes entre las poblaciones de ascendencia africana occidental que viven en el Reino Unido, el Caribe y los Estados Unidos, así como en África occidental que dada la velocidad del aumento de la prevalencia no puede explicarse en termino de frecuencia genética (Krieger, 2006). De manera similar, la prevalencia de DT2 ha incrementado en comunidades que han cambiado su entorno recientemente y que, por lo tanto, han sido expuestas a una dieta occidental alta en grasas y calorías y la disminución de ejercicio físico por ejemplo (Kumar, 2016). Así, aun si se establece que los genes desempeñan un papel en la etiología de las enfermedades comunes, es menos claro que las diferencias genéticas entre las poblaciones sean las responsables de las diferencias en las tasas de prevalencia entre las poblaciones.

En definitiva, nuestro análisis muestra que a pesar de ser la DT2 una enfermedad compleja, la Genómica de Enfermedades la construye descontextualizada y simplificada. Es decir, causada principalmente por la acción de genes individuales, negando un rol al ambiente en un sentido amplio. Esto sugiere la inscripción del campo en el proceso de genetización de la salud. Ámbito donde se explican los procesos de salud-enfermedad-atención-cuidado linealmente y con un fuerte determinismo genético, características que favorecen la generación de tecnologías genómicas de diagnóstico y tratamiento a ser vendidas en el mercado que mercantilizan, individualizan e internalizan las problemáticas de salud.

Bibliografía

Almeida Filho, N. y Rouquayrol, M.Z. (2008). *Introducción a la Epidemiología*. Buenos Aires: Lugar Editorial.

Almeida-Filho, N. (2006). Complejidad y transdisciplinariedad en el campo de la Salud Colectiva: evaluación de conceptos y aplicaciones. *Salud Colectiva*, 2(2), 123-146.

Bainbridge, M. N., Wiszniewski, W., Murdock, D. R., Friedman, J., Gonzaga-Jauregui, C., Newsham, I., Reid, J. G., Fink, J. K., Morgan, M. B., Gingras, M. C., Muzny, D. M., Hoang, L. D., Yousaf, S., Lupski, J. R., y Gibbs, R. A. (2011). Whole-genome sequencing for optimized patient management. *Science translational medicine*, 3(87), 87re3.

- Castiel, L. D. y Álvarez-Dardet Díaz, C. (2010). *La salud persecutoria: los límites de la responsabilidad*. Buenos Aires: Lugar Editorial.
- Chatterjee, S., Khunti, K., y Davies, M. J. (2017). Type 2 diabetes. *Lancet (London, England)*, 389(10085), 2239–2251.
- Cheifet, B. (2019). Where is genomics going next?. *Genome Biology* 20(1): 17.
- Delvitto A. y Lavagnino N.J. (2023). Limitaciones de la complejidad en las ciencias ómicas: simplificación epistemológica en el abordaje de enfermedades. *Principia*, 27(2), 165–194.
- DeFronzo, R. A., Ferrannini, E., Groop, L., Henry, R. R., Herman, W. H., Holst, J. J., Hu, F. B., ... Weiss, R. (2015). Type 2 diabetes mellitus. *Nature reviews. Disease primers*, 1, 15019.
- Dekeuwer, C. (2017). Conceptualization of Genetic Disease. En: Schramme, T., Edwards, S. (eds) *Handbook of the Philosophy of Medicine*, p. 325-345. Dordrecht: Springer.
- Dickmann, L. J. y Ware, J. A. 2016. Pharmacogenomics in the age of personalized medicine. *Drug Discovery Today Technologies* 21, 11–16.
- Diez-Roux, A.V. (1998). On genes, individuals, society, and epidemiology. *American Journal of Epidemiology*, 148(11), 1027-32.
- Dinwiddie, D. L., Soden, S. E., Saunders, C. J., Miller, N. A., Farrow, E. G., Smith, L. D., & Kingsmore, S. F. (2013). De novo frameshift mutation in ASXL3 in a patient with global developmental delay, microcephaly, and craniofacial anomalies. *BMC medical genomics*, 6, 32.
- Dudley, J. T. y Karczewski, K. J. (2013). *Exploring personal genomics*. Londres: Oxford University Press.
- Fenech, M.; El-Sohemy, A.; Cahill, L.; Ferguson, L. R.; French, T. A.; Tai, E. S.; Milner, J.;... 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. (2000). *The century of the gene*. New York: Harvard University Press.
- Fox Keller, E. (2015). The postgenomic genome. En: Richardson SS and Stevens H (eds) *Postgenomics: Perspectives on Biology after the Genome*, p. 9-31. Durham, NC: Duke University Press.
- Francesca, C. y Folguera, G. (2016). ¿Qué se entiende por determinismo genético? En: Claudia Vanney, C. y Franck, J.F. (eds) *¿Determinismo o Indeterminismo?: Grandes preguntas de las ciencias a la filosofía*, p. 111-132. Rosario: Ediciones Logos Ar.
- Giroux, É. (2020). “Is personalized medicine humanist?”. *Archives de Philosophie*, 83(4), 59-82.
- Gordis, L. (2015). *Epidemiología*. Barcelona: Elsevier España.
- Hedgecoe, A. M. (2002). “Reinventing Diabetes: Classification, Division and the Geneticization of Disease.” *New Genetics and Society*, 21 (1), 7–27.
- 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. y Snyder, M. P. 2018. Integrative omics for health and disease. *Nature Reviews Genetics*, 19(5), 299–310.
- Krieger, N. (2006). If “race” is the answer, what is the question? on “race,” racism, and health: a social epidemiologist’s perspective. Disponible en: <http://raceandgenomics.ssrc.org/Krieger/> (visitado enero 2023)
- Krieger, N. (2012). Who and what is a "population"? Historical debates, current controversies, and implications for understanding "population health" and rectifying health inequities. *The Milbank quarterly*, 90(4), 634–681.
- Kumar, D. (2016). The Human Genome. En: Kumar, D., y Antonarakis, S.E. (eds) *Medical and Health Genomics*, p. 1-13. Londres: Elsevier Inc.
- Kumar, D. y Antonarakis, S.E. 2016. Preface. En: Kumar, D., y Antonarakis, S.E. (eds) *Medical and Health Genomics*, p. xv-xvi. Londres: Elsevier Inc.
- 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), 1469–1476.
- Lippman, A. (1998). The politics of health: geneticization versus health promotion. En Sherwin, S. (ed) *The Politics of Women’s Health: Exploring Agency and Autonomy*, p. 64-82. Philadelphia: Temple University Press.
- Lopez Beltrán, C, Wade, P., Restrepo, E. y Ventura Santos, R. (2017). Genómica, mestizaje y nación en América Latina. En *Genómica mestiza. Raza, nación y ciencia en Latinoamérica* (pp. 21-72). México: Fondo de Cultura Económica.
- Manolio, T. A. (2013). Bringing genome-wide association findings into clinical use. *Nature Reviews Genetics* 14(8), 549–558.
- Massarini A y Liascovich R. (2010). La genetización de la condición humana: aportes para un debate. En Vallejo GG y Miranda MA (Eds) *Derivas de Darwin: cultura y política en clave biológica*. Buenos Aires: Siglo XXI.
- Ocampo, C., Delvitto, A., y Di Pasquo, F. (2022). Discusiones sobre el concepto de población humana en la investigación epidemiológica del dengue en Argentina. *Revista Colombiana De Filosofía De La Ciencia*, 22(44).
- Penchaszadeh, V.B. (1995). Genética, individuo y sociedad: desafíos para la medicina social. *Boletín de la Oficina Sanitaria Panamericana*, 118(3), 254-263.
- Petersen, A. y Lupton, D. (1996). Risk discourse and 'the environment'. En: Petersen, A. y Lupton, D. (eds) *The new public health: Health and self in the age of risk*, p. 89-119. Londres: Sage Publications Ltd.
- Petino Zappala, M. A., Folguera, G., y Benitez-Vieyra, S. (2022). Phenotypic decanalization driven by social determinants could explain variance patterns for glycemia in adult urban Argentinian population. *Scientific reports*, 12(1), 10865.
- Ramos, R. G. y 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.

- Resnik, D. B. y Vorhaus, D. B. (2006). Genetic modification and genetic determinism. *Philos Ethics Humanit Med*, 1(1), E9.
- Rogers, Y.H., y Zhang, C. (2016). Genomic Technologies in Medicine and Health: Past, Present, and Future. En: Kumar, D., y Antonarakis, S.E. (eds) *Medical and Health Genomics*, p. 15-28. Londres: Elsevier Inc.
- Rose, N. (2007). *The Politics of Life Itself: Biomedicine, Power, and Subjectivity in the Twenty-First Century*. New Jersey: Princeton University Press.
- Schneider, I. (2008). ‘This is not a national biobank...’: the politics of local biobanks in Germany. En Petersen, A. y Gottweis, H. (Eds). *Biobanks: Governance in Comparative Perspective* (pp. 100-120). Abingdon: Routledge - Taylor & Francis.
- Shostak, S. y Moinster, M. (2015). The missing piece of the puzzle? Measuring the environment in the postgenomic moment. En: Richardson SS and Stevens H (eds) *Postgenomics: Perspectives on Biology after the Genome*, p. 192-209. Durham, NC: Duke University Press.
- 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.
- Torres, J. M. (2014). El concepto de salud y el proceso de genitización. *Revista de Humanidades de Valparaíso*, 2(3), 13-21.
- Venter, J. C.; Adams, M. D.; Myers, E. W.; Li, P. W.; Mural, R. J.; Sutton, G. G.; Smith, H. O.; Zhu, X. (2001). The sequence of the human genome. *Science*, 291(5507), 1304–1351.
- Walker, R. J., Smalls, B. L., Campbell, J. A., Strom Williams, J. L., y Egede, L. E. (2014). Impact of social determinants of health on outcomes for type 2 diabetes: a systematic review. *Endocrine*, 47(1), 29–48.
- Weiner, K., Martin, P., Richards, M., y Tutton, R. (2017). Have we seen the geneticisation of society? Expectations and evidence. *Sociology of health & illness*, 39(7), 989–1004.
- World Health Organization. Diabetes (2020). Disponible en: <https://www.who.int/health-topics/diabetes> (visitado diciembre 2020).
- World Health Organization. Global Report on Diabetes (2016). Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241565257> (visitado mayo 2021).
- Worthey E. A.; Mayer A. N.; Syverson G. D.; Helbling D.; Bonacci B. B.; Decker B.; Serpe J. M.; ... 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.
- Zheng, Y., Ley, S. H., y Hu, F. B. (2018). Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nature reviews. Endocrinology*, 14(2), 88–98.

Tabla 1: Lista de artículos seleccionados para el análisis sobre la noción de ambiente en la Genómica de la DT2.

Año de publicación y autores	Artículos y revistas de publicación
Adeyemo, A. <i>et al.</i> (2019).	ZNRANB3 is an African-specific type 2 diabetes locus associated with beta-cell mass and insulin response. <i>Nature communications</i> , 10(1), 3195.
Chen, J. <i>et al.</i> (2019).	Genome-wide association study of type 2 diabetes in Africa.

	<i>Diabetologia</i> , 62(7).
Flannick, J. <i>et al.</i> (2019).	Exome sequencing of 20,791 cases of type 2 diabetes and 24,440 controls. <i>Nature</i> , 570(7759), 71–76.
Li, H. <i>et al.</i> (2020).	Genetic risk, adherence to a healthy lifestyle, and type 2 diabetes risk among 550,000 Chinese adults: results from 2 independent Asian cohorts. <i>The American journal of clinical nutrition</i> , 111(3), 698–707.
Mahajan, A. <i>et al.</i> (2018).	Fine-mapping type 2 diabetes loci to single-variant resolution using high-density imputation and islet-specific epigenome maps. <i>Nature genetics</i> , 50(11), 1505–1513.
Mahajan, A. <i>et al.</i> (2018).	Refining the accuracy of validated target identification through coding variant fine-mapping in type 2 diabetes. <i>Nature genetics</i> , 50(4), 559–571.
Spracklen, C. N. <i>et al.</i> (2020).	Identification of type 2 diabetes loci in 433,540 East Asian individuals. <i>Nature</i> , 582(7811), 240–245.
Suzuki, K. <i>et al.</i> (2019).	Identification of 28 new susceptibility loci for type 2 diabetes in the Japanese population. <i>Nature genetics</i> , 51(3), 379–386.
Vujkovic, M. <i>et al.</i> (2020).	Discovery of 318 new risk loci for type 2 diabetes and related vascular outcomes among 1.4 million participants in a multi-ancestry meta-analysis. <i>Nature genetics</i> , 52(7), 680–691.
Xue, A. <i>et al.</i> (2018).	Genome-wide association analyses identify 143 risk variants and putative regulatory mechanisms for type 2 diabetes. <i>Nature communications</i> , 9(1), 2941.