

<http://doi.org/10.21555/top.v670.2411>

A Philosophical Articulation of Epigenetic Epidemiology

Una articulación filosófica de la epidemiología epigenética

Mariano Martín-Villuendas
Universidad de Salamanca
España
mariandomv@usal.es
<https://orcid.org/0000-0002-6814-7346>

Recibido: 13 - 10 - 2021.

Aceptado: 10 - 12 - 2021.

Publicado en línea: 01 - 08 - 2023.



This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License.

Abstract

Multiple experimental studies have highlighted the potential role that epigenetic alterations may play in the onset and stabilization of diseases. These investigations have led to the emergence of a new discipline known as epigenetic epidemiology. This paper has two fundamental aims. Firstly, to analyze and clarify the main epistemological, ontological, and methodological difficulties faced by the articulation of this new scientific discipline. Secondly, to articulate an alternative and innovative philosophical framework based on scientific pluralism that will ultimately allow epigenetic epidemiology to be integrated into current medical practice.

Keywords: reductionism; descriptive fundamentalism; models; scientific understanding; epidemiology.

Resumen

Múltiples estudios experimentales han iluminado el potencial papel que las alteraciones epigenéticas podrían jugar en el inicio y estabilización de las enfermedades. Estas investigaciones han motivado el surgimiento de una nueva disciplina conocida como epidemiología epigenética. Este artículo tiene dos objetivos fundamentales. Primero, analizar y clarificar las principales dificultades epistemológicas, ontológicas y metodológicas que enfrenta la articulación de esta nueva disciplina científica. Segundo, estructurar un marco filosófico alternativo e innovador basado en un pluralismo científico que permita, en último término, integrar la epidemiología epigenética dentro de la actual práctica médica.

Palabras clave: reduccionismo; fundamentismo descriptivo; modelos; comprensión científica; epidemiología.

Introducción¹

Las recientes investigaciones en el campo de la epigenética han motivado el surgimiento de una nueva disciplina de estudio conocida como epidemiología epigenética. Si bien diversos estudios experimentales han demostrado el potencial papel que estas alteraciones epigenéticas podrían jugar en el surgimiento y estabilización de las enfermedades, la estructuración y ulterior integración de esta disciplina dentro de la actual práctica médica afronta obstáculos epistemológicos, ontológicos y metodológicos que es preciso abordar. El objetivo del presente trabajo consistirá en tratar de arrojar luz a estos tres problemas de naturaleza eminentemente filosófica.

Para llevar a cabo esta tarea se estructurará el artículo en cuatro secciones. En la primera sección se analizará qué es la epidemiología epigenética y cuáles son sus características más definitorias. En la segunda sección se ilustrará la importancia de esta disciplina para la actual práctica médica a través de un caso de estudio. En la tercera sección se analizará cuáles son las principales dificultades epistemológicas, ontológicas y metodológicas que es preciso afrontar a fin de lograr la articulación conceptual y la inclusión teórica de esta nueva disciplina dentro de la actual práctica médica. En la cuarta sección se propondrá un marco filosófico alternativo basado en un pluralismo científico que ilustre hasta qué punto es posible, e incluso recomendable, lograr la consecución de este último objetivo.

1. Hacia una epidemiología epigenética

La epidemiología es la disciplina científica que tiene por objeto de estudio la distribución, etiología, estrategias de prevención y tratamiento de las enfermedades. Tradicionalmente (cfr. Jablonka, 2004, p. 929; Jacob, 1998, p. 126), la epidemiología ha encuadrado las enfermedades en dos grandes categorías conceptuales: 1) enfermedades con carga genética (alteraciones en el genoma, como cambios en la secuencia, delecciones o inserciones), y 2) enfermedades con carga ambiental (agentes infecciosos

¹ La elaboración de este artículo ha sido posible gracias al contrato predoctoral cofinanciado por la Consejería de Educación de la Junta de Castilla y León (España) y por el Fondo Social Europeo. Agradezco también los comentarios de los revisores de *Tópicos, Revista de Filosofía*.

y condiciones ambientales adversas). Esta clasificación ha permitido discriminar, a nivel epistemológico, cuáles son los factores que albergan el verdadero peso explicativo a la hora de dar cuenta de los fenotipos de las diversas enfermedades —factores internos o ambientales—. A nivel metodológico, esta clasificación ha permitido responder a la pregunta de qué tipo de estrategias terapéuticas es preciso seguir a la hora de abordar el tratamiento de las enfermedades.

El principal problema es que las actuales investigaciones en medicina han dejado entrever que esta clasificación refleja una realidad extremadamente simplificada.² Las enfermedades —fenotipos complejos— pueden ser el resultado, no ya solo de mutaciones —puntuales o estructurales— o de factores ambientales —patógenos o condiciones adversas—, sino de *alteraciones epigenéticas* (Gluckman *et al.*, 2011). Es por este motivo por el que, en las últimas décadas, la investigación médica se ha volcado en desarrollar una nueva disciplina conocida como epidemiología epigenética (Michels, 2012). Eva Jablonka ha definido la epidemiología epigenética en los siguientes términos: “the part of epidemiology that studies the effects of heritable epigenetic changes on the occurrence and distribution of diseases” (2004, p. 929).

Conrad Waddington (1942) acuñó el término “epigenética” para hacer referencia a la rama de la biología dedicada al estudio de las interacciones causales que dan lugar al surgimiento de los fenotipos, interacciones que cubren las relaciones entre los genes, los genes y los productos de otros genes, y los genes y el ambiente. Actualmente, la epigenética, empero, se ha definido de manera más precisa como el estudio de los mecanismos moleculares que ocasionan cambios en la expresión genética sin modificar la secuencia de ADN subyacente. Existen tres mecanismos epigenéticos que han recibido una detallada consideración y análisis: 1) la metilación de la citosina en el carbono 5 del anillo de pirimidina (Bird, 2002), la cual conduce a la represión transcripcional; 2) las modificaciones de las histonas, las cuales constituyen un conjunto de alteraciones (metilación, acetilación o fosforilación, entre otras) que se llevan a cabo en las regiones N-terminales de las histonas; 3) los ARN interferentes (ARNi), que constituyen moléculas de unos 20-25 nucleótidos de extensión que se caracterizan por inhibir la expresión genética (Hu y Barrett, 2017).

² Esto se extiende a las enfermedades monogénicas (Bach, 2019).

Si bien diversos críticos de la epigenética han señalado que la mayor parte de las variaciones epigenéticas se hallan correlacionadas con las variaciones genéticas —son dependientes de estas—, un amplio espectro de investigaciones ha apoyado la idea de que es posible concebir variaciones epigenéticas puras (Richards, 2006). Es decir, es posible concebir variaciones epigenéticas que no se hallen bajo el control de las secuencias de ADN. Estas investigaciones han establecido, además, la posibilidad de que las variaciones epigenéticas puedan estar inducidas y dirigidas por el medio ambiente, lo cual otorgaría un mayor peso explicativo a los entornos exógenos a los sistemas biológicos (Vogt, 2017). A diferencia de las epimutaciones, se dice que las variaciones epigenéticas están inducidas por el medio ambiente cuando un estímulo exógeno al organismo en cuestión es capaz de ocasionar cambios epigenéticos dirigidos que impactan en las trayectorias fenotípicas. De esta manera, es posible afirmar que las señales ambientales influyen en la conformación de fenotipos adaptativos mediados epigenéticamente. Es posible incluso considerar que estas variaciones epigenéticas inducidas puedan mediar la conformación de fenotipos asociados con la enfermedad.

El epigenoma, a diferencia del ADN, se halla compuesto por una heterogeneidad de moléculas que son susceptibles de sufrir diversas alteraciones —de raíz estocástica o ambiental—. Es precisamente este dinamismo del epigenoma el que permite desplegar procesos biológicos tan relevantes como la diferenciación celular o la misma plasticidad del desarrollo. La epigenética, además de constituir un factor causal relevante en la fenogénesis, ha permitido ofrecer una *possible* respuesta a la clásica cuestión de cómo se puede conectar de manera mecanicista factores genéticos y ambientales, factores que, en la mayor parte de las ocasiones, median de manera conjunta el surgimiento de las enfermedades comunes. Esta consideración se debe a dos motivos estrechamente relacionados: 1) debido a la amplia variedad de alteraciones epigenéticas que pueden desencadenarse en respuesta a los factores ambientales, y 2) debido a que estas alteraciones epigenéticas pueden afectar la estabilidad del mismo ADN —expresión genética—. Este hecho es sumamente relevante dado que el inicio y estabilización de la mayor parte de las enfermedades raramente suele ser el resultado de un único factor causal, de ahí que en la mayor parte de los casos se hable de enfermedades multifactoriales.

Las marcas epigenéticas son capaces de alterar la función del ADN de diversas maneras. En primer lugar, pueden afectar a las tasas de mutación mediante la desaminación espontánea —la citosina tiende a mutar más en timina cuando esta se halla previamente metilada—. En segundo lugar, pueden afectar a los ratios de recombinación a través de la modificación de la estructura de la cromatina. En tercer lugar, pueden alterar la accesibilidad del ADN mediante la modificación de la estructura de la cromatina. Esto ocasionaría que ciertas regiones genómicas estuviesen más expuestas al daño ambiental. En cuarto lugar, pueden alterar la estabilidad genómica a través la activación de los elementos transponibles mediante la desmetilación de estos.

A estas consideraciones se le suma la creciente evidencia (Jablonka, 2004) de que las variaciones epigenéticas pueden transmitirse, no ya solo de célula a célula durante la vida de los organismos (herencia intrageneracional), sino entre generaciones (herencia intergeneracional y transgeneracional), superando las barreras impuestas por la reprogramación epigenética. Este hecho no hace sino resaltar la importancia epidemiológica de la epigenética: es posible que las alteraciones en el epigenoma se puedan transmitir de generación en generación, condicionando, de esta forma, la futura salud de la descendencia (Martín-Villuendas, 2021b).

2. Una expansión de los contornos explicativos en medicina: DOHaD

Tal y como ha establecido Andrew Feinberg (2007), uno de los grandes desafíos que se plantean en el actual contexto de la medicina moderna es el de esclarecer el potencial papel que pueden jugar estas alteraciones epigenéticas en las enfermedades consideradas como *no neoplásicas*. Dentro de las actuales investigaciones en el marco de la epidemiología, una de las teorías que más énfasis ha hecho en destacar el papel que podrían jugar las alteraciones epigenéticas en el surgimiento y estabilización de las enfermedades ha sido la denominada teoría del “Origen del desarrollo de la salud y de la enfermedad” (DOHaD, por sus siglas en inglés). Esta teoría, encuadrada dentro de la epidemiología epigenética, postula que determinadas influencias ambientales durante periodos críticos de la ontogenia pueden tener consecuencias significativas sobre la salud de los organismos tanto a corto como a largo plazo. Exponer a los organismos a influencias ambientales adversas

durante determinadas fases del periodo prenatal y postnatal puede ocasionar graves alteraciones epigenéticas que modifiquen la expresión de genes críticos para el desarrollo, condicionando, de esta manera, el desarrollo de fenotipos asociados con la enfermedad (Heijmans *et al.*, 2008). Este hecho, sumado a la posibilidad de que las marcas epigenéticas puedan ser heredadas transgeneracionalmente (Martín-Villuendas, 2021b), no hace sino recalcar la importancia de considerar los mecanismos epigenéticos desde el punto de vista explicativo como factores causales con un peso epistemológico destacado.

La plasticidad del desarrollo constituye un fenómeno de especial relevancia dado que permite a los organismos ajustar su fenotipo a las diversas condiciones ambientales que estos experimentan. Si bien la plasticidad del desarrollo ha sido un fenómeno que se ha encuadrado tradicionalmente dentro de las investigaciones evolutivas, diversos estudios epidemiológicos asociados a la DOHaD han subrayado el potencial papel que este mecanismo podría jugar a la hora de dar cuenta del surgimiento de una amplia variedad de trastornos fisiológicos. Investigadores como Peter Gluckman (*et al.*, 2005) han abogado por insertar un componente predictivo dentro de estas respuestas plásticas: una subclase conocida como *respuestas adaptativas predictivas* (RAP). Estos mecanismos permitirían que el feto “predijese” su ambiente futuro —a través de la placenta— adoptando una vía de desarrollo que se ajuste de manera más precisa al entorno postnatal predicho, garantizando así una plena adecuación entre el fenotipo y el óptimo local esperado.

Existe una creciente evidencia experimental que avala la posibilidad de que los mecanismos epigenéticos medien la estructuración de estas respuestas adaptativas predictivas (RAP) (Gluckman *et al.*, 2007). De esta manera, las marcas epigenéticas podrían condicionar las trayectorias fisiológicas adoptadas por los organismos, ejerciendo un profundo impacto sobre la morfología, el metabolismo y la salud de estos (Barker y Osmond, 1986).

Se ha señalado, empero, que la eficacia adaptativa de esta clase de respuestas plásticas depende, en último término, de si la predicción realizada es precisa y correcta. Es decir, depende de si el ambiente predicho por el feto *coincide* con las condiciones ambientales reales que este experimentará durante su vida adulta (Gluckman *et al.*, 2007). Si se produce un ajuste entre el entorno previsto y el real, entonces las RAP mejorarán la adaptación del organismo en cuestión (supervivencia y reproducción). Si, por otra parte, se produce un desajuste entre el

entorno previsto y el entorno real, entonces el organismo puede verse atrapado en un fenotipo de baja adecuación, lo cual puede acarrear graves perjuicios para su supervivencia y salud. Existen dos formas a través de las cuales se puede producir tal desajuste: 1) debido a un estado deteriorado en la salud del macho o de la hembra gestante —entornos adversos o enfermedad—, y 2) debido a cambios en el entorno predicho. El entorno real puede cambiar cualitativamente —por medio de la migración a un nicho ecológico distinto— y cuantitativamente —por un incremento o decrecimiento en los recursos—. El grado de tal desajuste determinará la susceptibilidad de que el organismo en cuestión desarrolle un fenotipo de baja adecuación durante su fase adulta. Es en este punto que los defensores de DOHaD han reivindicado el papel de las *respuestas plásticas mediadas epigenéticamente* como un mecanismo relevante a fin de comprender el surgimiento de las enfermedades.

Un caso que permite ilustrar las anteriores reflexiones es la *reprogramación del metabolismo fetal*. Diversos estudios epidemiológicos (Gluckman y Hanson, 2004) han establecido que las manipulaciones de las condiciones intrauterinas durante el periodo prenatal pueden ocasionar profundos efectos sobre la programación metabólica de los fetos a través de la alteración de las marcas epigenéticas, condicionando, de esta manera, el inicio y establecimiento de las enfermedades metabólicas que se desarrollan durante la etapa adulta. Estas alteraciones, siguiendo con el modelo epidemiológico marcado por la DOHaD, se llevarían a cabo con el único fin de adaptar al feto al futuro ambiente que este predice. Esta idea se ha estudiado a través de la denominada “hipótesis del fenotipo ahorrativo” (Gluckman y Hanson, 2004). Esta clase de respuesta fenotípica se desencadenaría con el único fin de adaptar el metabolismo de los organismos a un ambiente pobre en recursos nutricionales.

La validez de esta hipótesis ha sido testada experimentalmente en ratas a través del modelo de restricción de proteínas (RP) (Lillycrop *et al.*, 2005). Este modelo experimental demuestra que alimentar a ratas preñadas con una dieta reducida en proteínas puede ocasionar alteraciones en los patrones de metilación —hipometilación— de los promotores del receptor de glucocorticoides (GR) y del receptor α activado por el proliferador de peroxisoma (PPAR α), aumentando, de esta forma, la expresión de estos en el hígado de la descendencia. Estas alteraciones son capaces de ocasionar graves disfunciones metabólicas si las ratas reciben durante su vida adulta una dieta proteínica normal. Aquí se produciría un *desajuste* entre el entorno predicho

—restringido en nutrientes— y el entorno real —no restringido en nutrientes—. Los modelos experimentales no solo han demostrado que estas modificaciones epigenéticas conducen a un fenotipo estable que persiste durante la vida adulta del organismo en cuestión, sino que estas alteraciones pueden transmitirse a las generaciones subsecuentes (F1-F2), reproduciendo en la descendencia las anomalías metabólicas mencionadas anteriormente (herencia intergeneracional) (Burdge *et al.*, 2007).

No obstante, se ha demostrado que estas alteraciones epigenéticas se pueden revertir a través de una suplementación dietética con folato. La deficiencia de componentes como el folato o la metionina conduce a niveles inadecuados de SAM (S-adenosil metionina), un componente crítico para poder llevar a cabo la metilación dependiente de DNMT (cfr. Lima, Pinto y Herceg, 2011, p. 451). Añadir este suplemento a una dieta RP durante el embarazo previene el desarrollo de estos cambios metabólicos mediante la normalización de los patrones de expresión de GR y PPAR α (Lillycrop *et al.*, 2005). Como vemos, la nutrición materna constituye un factor crucial en la estabilidad del programa epigenético del feto en desarrollo.

Estos descubrimientos han desencadenado una nueva ola de estudios epidemiológicos centrados en entender cómo las respuestas plásticas —y los mecanismos epigenéticos que las median— pueden contribuir al desarrollo de las enfermedades de síndrome metabólico. Comprender los procesos epigenéticos que subyacen a estas respuestas plásticas permitirá iluminar muchos de los aspectos de la fisiopatología subyacente a estas enfermedades, pudiendo desarrollar estrategias de prevención y de tratamiento más adecuadas y precisas. Tal y como ha establecido Feinberg (2008, p. 1350), el enfoque dirigido al epigenoma ofrece oportunidades de prevención y tratamiento no pensadas hasta el presente momento.

3. Tres obstáculos filosóficos a la idea de una epidemiología epigenética

La articulación de una epidemiología epigenética afronta, empero, tres obstáculos teóricos íntimamente relacionados: las asunciones epistemológicas, ontológicas y metodológicas que se implantaron con el advenimiento de la biología molecular en la década de los cincuenta,

asunciones que siguen guiando en la actualidad una gran parte de la investigación médica.

Desde un plano epistemológico, la molecularización de la biología trajo consigo la articulación de un programa de investigación tendente al reduccionismo genético: el peso epistemológico a la hora de articular las explicaciones en torno a la fenogénesis y la herencia debía recaer en la secuencia de ADN. Estas asunciones tienen sus orígenes en la “hipótesis de la secuencia” y en el “dogma central” propuestos por Francis Crick (1958). La hipótesis de la secuencia afirma que la especificidad de una pieza de ácido nucleico se expresa únicamente a través de la secuencia de sus bases, las cuales constituyen un código para la secuencia de aminoácidos de las proteínas. Es la misma secuencia de bases la que determina la estructura tridimensional de las proteínas de la cual se derivan, de manera directa, las funciones biológicas. Existe, por tanto, una cadena causal lineal que conecta el gen con la función biológica de las proteínas. Actualmente, esta idea se conoce como “paradigma estructura-secuencia-función” (PESF) (cfr. Lodish *et al.*, 2016, p. 76; Guttinger, 2018, p. 314). El dogma fundamental afirma que una vez que la información ha pasado a las proteínas, esta ya no puede retornar. La transferencia de información es unidireccional: va desde el ADN al ARN y de este a las proteínas, jamás al revés. Ninguna diferencia fenotípica que no esté codificada en el material genético tiene, por tanto, la potencialidad de ser heredada (cfr. Mayr, 2001, p. 100). La estabilidad y la diferencia en los rasgos fenotípicos —variación— tiene su origen en el genoma mismo.

François Jacob y Jacques Monod articularon de manera más precisa esta última idea a través de una metáfora que ha tenido un largo recorrido dentro del pensamiento biológico: la metáfora del “programa genético”. A juicio de Jacob y Monod (1961, p. 354), el programa del desarrollo de los individuos debía hallarse codificado en la misma secuencia de ADN. Es la estructura interna, la secuencia de aminoácidos (PESF), la que permite que las entidades biológicas desplieguen sus funciones correspondientes. El ambiente —abiótico, biótico, extracelular o intracelular— no constituye más que un mero *factor accidental* y *no constitutivo*: este es un simple capacitador funcional que cumple un rol secundario en el *despliegue* de las funciones *ya contenidas* en el programa genético.

Si bien es cierto que las influencias ambientales a menudo son citadas en los modelos cuantitativos a la hora de dar cuenta de la ontogenia de

los organismos (norma de reacción), estas no suelen ser consideradas como un factor con un peso epistemológico y causal destacado. Esto se explica por dos motivos. En primer lugar, debido a que el ambiente únicamente condiciona la expresión de la información ya contenida en el ADN, *actualizando las potencialidades ya inscritas* en el programa genético: “Development, according to this conception, is nothing more than the unfolding of an extraordinarily complex ‘program’ encoded in the genome” (Gawne *et al.*, 2018, p. 3). En segundo lugar, porque las influencias ambientales no son capaces de ejercer impacto alguno sobre el material genético (dogma central). Por ello, una consideración detallada de las influencias ambientales carece de importancia para el estudio de la herencia (estabilidad fenotípica intergeneracional en los linajes).

Se dan, como vemos, dos condiciones epistemológicas de fondo estrechamente relacionadas. En primer lugar, se afirma la existencia de un nivel de descripción privilegiado y de un conjunto de entidades básicas, los genes, cuyas funciones dependen de manera directa de su estructura interna —*fundamentalismo descriptivo*—.³ Se establece, así, una separación entre lo que es considerado como “fundamental” —lo interno, los genes— y lo “no fundamental”— lo externo, niveles que abarcan desde el ambiente celular hasta el ambiente externo al sistema biológico en cuestión: “if one knows the DNA sequence one can deduce all the properties of the organism” (Kolodkin, 2017, p. 185)—. En segundo lugar, se afirma que las propiedades e interacciones que se establecen entre los elementos situados a ese nivel fundamental constituyen los únicos elementos relevantes a nivel explicativo y causal para estudiar los fenómenos de fenogénesis y herencia (cfr. Sarkar, 1998, p. 46). El surgimiento de los fenotipos o de las mismas enfermedades se debe explicar únicamente en relación con el papel causal de estos factores internos o, en este caso, en relación con la disrupción estructural y funcional de estos: “The causality seems to be entirely one-way. The DNA causes the proteins, the proteins cause the cells, and so on” (Noble, 2006, p. 4).

Estas asunciones epistemológicas —la existencia de un nivel de descripción privilegiado (genético) donde residen todos los factores relevantes a nivel causal y explicativo— se derivan, de manera directa,

³ Tómese como ejemplo el principal modelo para explicar el surgimiento del cáncer: la teoría somática (Bertolaso, 2016; Hanahan y Weinberg, 2011).

de la adopción de una *ontología sustancialista-disposicional* (Choi y Fara, 2021; Laplane, 2016; Nicholson y Dupré, 2018): las funciones de las entidades biológicas se toman como propiedades o disposiciones causales intrínsecas. Esto significa que la función adscrita a los estímulos o factores externos no es otra más que la de actualizar o desencadenar (*trigger*) la expresión de esas propiedades o disposiciones ya inscritas en la misma estructura de la entidad, en este caso, de los genes (Laplane, 2016). Ningún cambio que afecte a la constitución material o estructural en cuestión tiene la capacidad de alterar, de manera sustancial, la función biológica y, por ello, la identidad. Esta es la razón por la que las influencias ambientales —o las mismas interacciones con otras entidades o factores biológicos— son tomadas como simples capacitadores funcionales: bajo un conjunto especificado X de ambientes y/o interacciones, las entidades son capaces de desplegar Y propiedades, las cuales se hallan determinadas de manera intrínseca. Es por este motivo por el que la individuación e identificación de las entidades —y de sus propiedades funcionales— depende de la dilucidación de su estructura interna: es la estabilidad de estas propiedades o disposiciones internas la que permite delinear los contornos físicos y funcionales de las entidades biológicas (Laplane, 2016; Walsh, 2018).

De estas consideraciones epistemológicas y ontológicas se ha derivado una comprensión mereológica de los sistemas biológicos, comprensión que de manera indirecta ha justificado la adopción de una metodología de investigación tendente al reduccionismo genético. Esta metodología se ha caracterizado, fundamentalmente, por los siguientes principios: 1) simplificar o ignorar las condiciones exógenas al sistema biológico en cuestión; 2) simplificar la organización de los sistemas biológicos (Westerhoff *et al.*, 2009); 3) descomponer los sistemas en múltiples niveles discretos de regulación —jerarquización espacial (cfr. Sarkar, 1998, p. 44)—; 4a) simplificar las interacciones que se establecen entre niveles alternativos de regulación (versión débil), o 4b) investigar cada nivel de regulación en aislamiento (versión fuerte) (cfr. Davidson, 2017, p. 71); 5) reducir la complejidad de las interacciones que se establecen entre las entidades de un mismo nivel de regulación, asociando la función a la estructura interna de cada entidad (cfr. Gross, 2017, p. 111); 6) privilegiar, desde un punto de vista explicativo y causal, el nivel de regulación considerado “fundamental” —genético—, dado que el todo no es más que la suma de las partes (Boogerd *et al.*, 2007).

Esta metodología de investigación se ha materializado en la implementación de un marco particular de estudio, denominado “sistemas agregativos” por William Bechtel y Robert Richardson (2010). En estos sistemas, la función de cada entidad depende directamente de su constitución y disposición causal intrínseca y es, asimismo, independiente del contexto, de la función y de la disposición espacial y temporal de las restantes entidades. De esta manera, se afirma que es posible comprender el comportamiento de un sistema biológico complejo en términos del funcionamiento aislado de sus partes componentes (aditividad). La validez y pertinencia de este marco metodológico han sido, empero, puestas recientemente en duda por una amplia variedad de comentadores. Marta Bertolaso, tomando como base la investigación del cáncer, ha recalado las profundas inadecuaciones teóricas y prácticas de esta perspectiva metodológica, así como de sus mismos fundamentos epistemológicos —fundamentalismo descriptivo— y ontológicos —sustancialismo-disposicional—:

A pure mereological account, although it does describe the appearance of level properties in aggregative systems, is not adequate to capture the specificity of this biological organization. Cells constitute an ordered system because of their functional specialization, through their functional and structural belonging to the tissue itself. Parts of a whole do not have prior existence as parts (Bertolaso, 2016, p. 92).

3.1. Procesualismo y complejidad. Una caracterización ontológica de los sistemas biológicos

En esta sección se cuestionará la validez, tanto teórica como empírica, de las tres tesis filosóficas enumeradas anteriormente (sustancialismo-disposicional, fundamentalismo descriptivo y metodología mereológica). Todo ello con el explícito objetivo de establecer unas bases conceptuales y filosóficas firmes que permitan la integración de la epidemiología epigenética dentro de la actual investigación médica.

En la actualidad, un amplio número de filósofos han abogado por reemplazar la ontología sustancialista-disposicional por una ontología que se ajuste de manera más adecuada al carácter complejo de las entidades biológicas: una ontología procesualista-sistémica (Jaeger

y Monk, 2015; Nicholson y Dupré, 2018). En lugar de entender los fenómenos biológicos como el resultado de una simple composición aditiva de entidades estáticas cuyas funciones vienen determinadas por sus disposiciones o propiedades causales internas, se ha propuesto entenderlos como el resultado de una composición dinámica de múltiples procesos interrelacionados que abarcan distintos niveles de regulación.

Eso que llamamos “entidades biológicas” (gen, célula, tejido, órgano u organismo), las cuales se individúan a través de sus funciones, no son más que un conjunto de procesos altamente integrados, coherentes y estables a nivel temporal y espacial.⁴ Es decir, la identidad de las entidades biológicas se sostiene, no ya por una serie de propiedades intrínsecas, sino por un flujo dinámico y continuo de procesos biológicos organizados, cohesivos y altamente integrados que abarcan distintos niveles de regulación y que se expanden a lo largo de distintas escalas temporales y espaciales (cfr. Jaeger y Monk, 2015, p. 1065).⁵ Así, para poder comprender la identidad y el carácter funcional de las entidades biológicas en cuestión es necesario determinar la posición espacial y temporal que estas entidades ocupan dentro del sistema del que forman parte. Asimismo, dado que los procesos se caracterizan, esencialmente, por ser entidades relacionales y sistémicas —no disposicionales—, sus condiciones de identidad y de existencia dependen, de manera directa, de procesos alternativos de regulación y del sistema en su conjunto. Es, por ello, por lo que resulta imposible comprender las propiedades de dichas entidades biológicas de manera independiente al contexto, a las interacciones y a la articulación temporal y estructural de los restantes procesos que integran el sistema considerado.⁶ Como se puede apreciar,

⁴ Los procesos pueden disponer de una gran estabilidad temporal (órgano u organismo) o de una estabilidad temporal relativa (ARNm). En cualquier caso, la estabilidad es, como se ha mencionado, *dinámica* y no estática. El cambio es un punto absolutamente esencial dentro del marco procesualista-sistémico.

⁵ Los procesos que se sitúan en una escala molecular difieren en lo relativo a su escala temporal, por ejemplo, de los procesos que acaecen en la escala celular.

⁶ Es necesario remarcar que los procesos que se expanden a lo largo de los diversos niveles de regulación no tienen por qué estar en contacto o en interacción material o causal directa los unos con los otros. Estos pueden estar en una relación de *interdependencia*, esto es, pueden hallarse en una relación de

la adopción de un marco ontológico procesualista-sistémico conduce a un importante giro en la conceptualización de las entidades biológicas: pasamos de hablar de disposiciones causales intrínsecas a *propiedades sistémicas, dinámicas y relacionales*.

Este marco ontológico,⁷ por otra parte, se ajusta de manera más adecuada a la realidad de los sistemas biológicos, los cuales se caracterizan, fundamentalmente, por dos propiedades esenciales: su carácter dinámico y termodinámicamente abierto y su complejidad material y estructural. A continuación se analizarán cada una de estas propiedades, así como su relación con el marco ontológico procesualista-sistémico aquí propuesto.

3.1.1. Apertura y contextualidad en los sistemas biológicos. Contra el fundamentalismo descriptivo

Los sistemas biológicos se caracterizan por ser sistemas abiertos que permanecen lejos del equilibrio termodinámico al intercambiar materia y energía con el ambiente (sea este biótico, abiótico o celular): “Some things do not merely persist through change; they subsist in change. That is to say, their individuation and persistence conditions involve the constant exchange of matter and energy with the environment” (Walsh, 2018, p. 169).⁸ Esta apertura ha sido estudiada, *a nivel analítico*, desde dos dimensiones: una organismal y otra intraorganismal.

A nivel organismal, las investigaciones en eco-devo (Gilbert y Epel, 2015) y construcción del nicho (Odling-Smee, Laland y Feldman, 2003; Sultan, 2015) han dejado entrever que constituye un severo malentendido conceptualizar a los organismos y a sus ambientes como dos entidades ontológicas diferenciadas: “Genes and environments are typically thought to affect a phenotype through different pathways and their combined effects are analyzed statistically as a gene-environment interaction” (Nijhout, Best y Reed, 2019, p. 15). Ya no es solo que el ambiente sea capaz de influenciar la conformación fenotípica de los organismos (eco-devo), es que los mismos organismos son capaces de

condicionamiento funcional: pueden proveer las condiciones de existencia para los restantes procesos (Nicholson y Dupré, 2018; Wolkenahuer, 2014).

⁷ A diferencia de Thomas Pradeu (2018), aquí se entiende el procesualismo desde un marco ontológico y no epistemológico.

⁸ Nicolis y Prigogine (1989) han denominado a esta clase de sistemas “disipativos”.

alterar, a través de sus acciones, sus mismas condiciones de existencia (construcción del nicho), condicionando de esta manera sus presiones selectivas y, por ende, sus destinos evolutivos. Los sistemas biológicos son, por tanto, sistemas abiertos y dinámicos que evolucionan y responden de manera específica a las condiciones ambientales en las que se ven inmersos (cfr. Noble, 2006, p. 35). Esto es algo se ha podido visualizar de manera bastante clara en la sección 2 a través de las RAP. Aquí se pudo apreciar cómo el nivel ambiental —calidad proteica— era capaz de ocasionar cambios en el nivel epigenético, el cual, a su vez, ejercía cierta influencia sobre el nivel genético al modificar la expresión de los receptores GR y PPAR α , condicionando de esta manera las trayectorias de desarrollo y la adecuación de los mismos organismos (cfr. Feinberg, 2018, p. 1329).

También se estableció la posibilidad de que los efectos epigenéticos inducidos ambientalmente pudiesen ser heredados de manera intergeneracional y transgeneracional. Reconocer la importancia de este último punto es crucial tanto para la investigación evolutiva como para la investigación médica. En cuanto a la primera, porque las variaciones epigenéticas inducidas ambientalmente tienen la potencialidad de alterar las dinámicas evolutivas de las poblaciones. Tener en cuenta el impacto de estas marcas epigenéticas en la modelización de los destinos evolutivos de las poblaciones puede aportar nuevas formas de comprensión que nos permitan lograr un mejor entendimiento de las dinámicas de especiación, adaptación o evolución. En cuanto a la segunda, porque las variaciones epigenéticas mediadas ambientalmente pueden constituir un factor crucial en el desarrollo de fenotipos asociados a la enfermedad. Estas consideraciones no hacen sino re incidir en la inadecuación conceptual y práctica del fundamentalismo descriptivo: el nivel de descripción genético, por sí mismo, es insuficiente causal y explicativamente para dar cuenta de los fenómenos de fenogénesis y de herencia.

Desde un plano intraorganismal, constituye un severo malentendido afirmar que las entidades biológicas poseen disposiciones causales intrínsecas. La misma estabilidad del ADN —considerado un nivel fundamental— depende de una serie de mecanismos celulares de corrección y reparación que se encargan de asegurar su integridad estructural (Shapiro, 2011). Se ha demostrado, además, que su

funcionalidad depende de una serie de factores no genéticos⁹ que forman parte de múltiples procesos que se expanden a lo largo de diversos niveles de regulación. En las secciones 1 y 2 se pudo comprobar hasta qué punto las modificaciones epigenéticas inducidas ambientalmente eran capaces de influenciar la expresión genética. La misma conformación terciaria —funcional— de los productos genéticos refleja de manera más precisa este último punto (Jeffery, 2003). A fin de comprender la dinámica del plegamiento de las proteínas es preciso tener en cuenta, ya no solo la secuencia de aminoácidos (PSEF), sino también el ambiente celular, el cual comprende aspectos tan variados como el pH, la temperatura, la concentración de sal, la asistencia de proteínas chaperonas, las interacciones intermoleculares —fuerzas de Van der Waals— o las mismas modificaciones epigenéticas. Estudios recientes (Choi, 2010; Luco *et al.*, 2011) han demostrado cómo ciertas modificaciones epigenéticas de las histonas parecen jugar un rol esencial en la correcta conformación del empalme alternativo, un proceso postranscripcional que es de capital importancia para la correcta regulación de la expresión genética (Nijhout, Best y Reed, 2019, p. 10).

Las entidades o sistemas biológicos son, por tanto, el producto de una serie de procesos biológicos parcialmente solapados que se expanden a lo largo de distintos niveles de regulación. Esto significa que cada proceso tiene la potencialidad de *influir* a los restantes.¹⁰ La consecuencia inmediata de estas consideraciones es que no existe un nivel privilegiado de descripción ni un flujo causal unidireccional: “they are multi-level, open stochastic systems in which the behaviour at any level depends on causal interaction between higher and lower levels and cannot be understood in isolation” (Noble, 2017, p. 181). En los sistemas biológicos complejos, el todo y las partes son capaces de condicionar de manera recíproca sus respectivos comportamientos (Wolkenhauer, 2014). Esto significa, en última medida, que desde un plano teórico y práctico es inadecuado hablar de un flujo causal unidireccional (*bottom-up*):¹¹ ya no se trata de que las partes sean capaces de condicionar el funcionamiento

⁹ Otro ejemplo sería cómo determinadas bacterias afectan a la expresión del ADN.

¹⁰ Tómese como ejemplo las interacciones que se establecen entre los niveles genético y epigenético. Cfr. *supra*, secciones 1 y 2.

¹¹ Denis Noble (2017, p. 181) ha articulado esta idea sobre la base de una relatividad biológica.

del todo, es que el comportamiento de las partes se halla constreñido por el mismo funcionamiento del sistema. Tal y como indica Jannie Hofmeyr (2017, p. 121), la importancia de reconocer este último punto es crucial, pues ya no se trata de que el todo sea algo más que la suma de las partes (propiedades emergentes), es que el todo puede ser *menos* que la suma de estas. Es por este motivo por el que resulta imposible comprender las propiedades de las entidades biológicas de manera aislada sin un conocimiento detallado del lugar que estas ocupan dentro del sistema, del ambiente y de las interacciones en las que se hallan inmersas. Este carácter abierto, interactivo y dinámico de las entidades biológicas se muestra, por tanto, más en línea con una ontología procesual-sistémica que con una ontología sustancialista-disposicional: “phenotypes arise from dynamical systems and are therefore system properties” (Nijhout, Best y Reed, 2019, p. 2).

3.1.2. La complejidad dinámica y estructural de los sistemas biológicos

Los sistemas biológicos se caracterizan por una extraordinaria complejidad estructural —compositiva— y dinámica —procesos solapados a distintos niveles de regulación— (Green, 2017; Ladyman y Wiesner, 2020; Mitchell, 2003; 2004; Nicolis y Prigogine, 1989; Nijhout, Best y Reed, 2019; Noble, 2017; Potochnik, 2017). Son precisamente estas características las que permiten explicar las propiedades funcionales, la estabilidad dinámica y, en último término, la identidad de las entidades biológicas (cfr. Wolkenhauer, 2014, p. 247).

Debido a su carácter termodinámicamente abierto, los sistemas biológicos precisan de una serie de mecanismos que les permitan mantener la estabilidad de sus fenotipos y funciones de una manera dinámica y constante. Esto es crucial puesto que, como ha indicado Mihajlo Mesarovic (2017), la complejidad que caracteriza a tales sistemas no es caótica. Al contrario, las entidades biológicas se caracterizan, esencialmente, por su coherencia, integración, organización y estabilidad. Waddington acuñó en 1957 el término “homeorhesis” para hacer referencia a la propiedad mediante la cual los sistemas biológicos no estacionarios eran capaces de mantener la coherencia y estabilidad dentro de una trayectoria temporal particular de cara a perturbaciones externas (cfr. Chuang, Frentz y Leibler, 2019; Fabris, 2018, p. 254). Esta propiedad característica de los sistemas biológicos permite entender

hasta qué punto la identidad y funcionalidad de estos viene dada por una “complejidad organizada”.

Dos fenómenos ampliamente estudiados que ejemplifican a la perfección esta propiedad característica de los sistemas biológicos complejos son la robustez y la plasticidad. Se dice que las entidades biológicas son robustas porque estas son capaces de mantener su estabilidad funcional de cara a diversas perturbaciones, sean estas internas o externas.¹² Este punto se ha evidenciado a través de los casos documentados de robustez genética (Kitano, 2004). Al noquear un gen, los restantes elementos de la red genética son capaces de adaptarse a esta perturbación a fin de producir un *output* que sea similar en términos funcionales. La robustez, como propiedad biológica general, se logra gracias a los diversos *feedbacks* que se establecen entre los diversos componentes y niveles de regulación que componen los sistemas biológicos (cfr. Nijhout *et al.*, 2017, p. 173). En otras palabras, la robustez constituye una de las propiedades definitorias de todos aquellos sistemas biológicos regulados de manera *descentralizada* (Holland, 1992).

Tener en cuenta este último punto es crucial, pues evidencia tres aspectos propios de la ontología procesualista-sistémica anteriormente mencionada. En primer lugar, que la función de las entidades viene determinada por sus interacciones y el ambiente en el que se ven inmersas y no por su estructura interna o disposiciones causales intrínsecas. La robustez ejemplifica en qué medida el fenotipo y la funcionalidad de las entidades biológicas recae, no tanto en los componentes individuales, sino en la organización sistémica. En segundo lugar, que no existe un sistema central de regulación o un mecanismo particular de control central que se asocie con un nivel fundamental de descripción (cfr. Ladyman y Wiesner, 2020, p. 4; Mitchell, 2003). En los sistemas complejos, las entidades despliegan un comportamiento coordinado en ausencia de un mecanismo central:¹³ “Phenotypic stability is maintained by myriad overlapping homeostatic mechanisms at the genetic, cellular,

¹² Nijhout *et al.* (2017 y 2019) señalan cómo los mecanismos homeostáticos han evolucionado a lo largo de diversos niveles regulatorios. Esto significa que no se restringen únicamente a los sistemas fisiológicos, sino que abarcan otra clase de sistemas, como los bioquímicos, metabólicos, celulares y de desarrollo.

¹³ La enorme diversidad de procesos y entidades constituye una de las razones por la que los sistemas complejos exhiben modularidad y especialización de la labor (cfr. Ladyman y Wiesner, 2020, p. 70).

biochemical, tissue, and whole-organism levels that ensure that phenotypes are robust to genetic and environmental variation” (Nijhout, Best y Reed, 2019, p. 2). En tercer lugar, demuestra la incapacidad de comprender los sistemas biológicos mediante un simple análisis mereológico. Debido al carácter regulatorio descentralizado, resulta imposible hablar de caminos causales lineales. Al contrario, cuando estudiamos los sistemas biológicos es preciso hablar de una causación multivariada y multinivel: “Many of the approaches now being used incorrectly assume that biological causation is linear, when in fact, it is multivariate and multi-level. The available data suggest that most phenotypes result from non-linear interactions” (Gawne *et al.*, 2018).

La plasticidad, por su parte, ha sido considerada como la otra cara de la robustez (cfr. Kitano, 2004, p. 828). Como ya se ha mencionado, los sistemas biológicos son sistemas abiertos que responden de manera específica a las condiciones ambientales en las que se ven inmersos. Debido a su carácter esencialmente abierto, los sistemas biológicos deben ser capaces de mantener la estabilidad de su fenotipo de cara a las diversas alteraciones que tienen lugar en el ambiente en el que se encuentran. Es por este motivo por el que cuentan con una serie de mecanismos que les permiten desplegar ciertas respuestas plásticas, las cuales les confieren la potencialidad de lidiar con dichas perturbaciones (cfr. Holland, 1992, p. 18). La plasticidad puede ser entendida, por tanto, como todos aquellos mecanismos biológicos que permiten al sistema en cuestión acomodar su comportamiento funcional a las características particulares de los ambientes en los que se ve inmerso. Si analizamos de manera más detenida las implicaciones teóricas de estos dos fenómenos —la robustez y la plasticidad— somos capaces de entrever hasta qué punto el sustancialismo constituye una perspectiva inadecuada tanto a nivel teórico como práctico: las entidades biológicas no cuentan con una estructura intrínseca y fundamental que les permita sostener o realizar los procesos que calificamos como sus funciones biológicas.

3.2. De los sistemas agregativos a los sistemas integrados. Hacia una biología de sistemas

Teniendo en cuenta lo analizado hasta el presente momento, no resulta difícil entrever hasta qué punto es inadecuado sostener como marco de estudio una metodología de investigación reduccionista —sistemas agregativos—, la cual, como hemos visto, se deriva de manera

directa de la adopción de una ontología sustancialista-disposicionalista (Holland, 1992).

Esta metodología de investigación, al asociar las propiedades biológicas a la estructura interna de las entidades, al fraccionar los sistemas biológicos en múltiples niveles de análisis, al investigar estos en aislamiento y al determinar la existencia de un nivel descriptivo fundamental imposibilita una verdadera comprensión de los sistemas biológicos, dado que omite en sus explicaciones las relaciones dinámicas y sistémicas que se establecen entre los componentes de las distintas capas de regulación (Dupré, 2012; Hall, 2011; Kaiser, 2011). Como ya se ha mencionado, el valor que adoptan los diversos procesos depende de manera directa de procesos alternativos que acaecen a niveles diferentes de regulación biológica. El comportamiento y la función de una entidad solo pueden ser comprendidos a partir del ambiente y de las interacciones en las que se ve inmersa: "genes and proteins do not serve any physiologically meaningful functions in isolation. They have to be embedded into the proper network of interactions" (Kitano, 2017, p. 170). Desde esta perspectiva, resulta imposible comprender las propiedades funcionales de las entidades sin apelar a las estructuras mayores de las que forman parte y con las que interactúan (cfr. Hofmeyr, 2017, p. 121). Las propiedades causales de las entidades se hallan ligadas, no ya solo a procesos alternativos que acaecen a distintos niveles de regulación, sino al mismo sistema en su conjunto (Kolodkin, 2017). Estas consideraciones hacen ver que constituye una severa equivocación sostener una comprensión mereológica adjuntando al nivel genético la etiqueta del depositario último de la especificidad causal (cfr. Hall, 2011, p. 10).

Afirmar, por tanto, que existe un único nivel descriptivo fundamental, tanto en el ámbito explicativo como en el causal, constituye un error teórico y empírico que no hace sino mermar el alcance de nuestras explicaciones científicas. Es preciso, por tanto, dejar de ver los sistemas agregativos como el marco de referencia a través del cual estudiar los sistemas biológicos complejos. Una metodología que se centre en el estudio de los sistemas integrados se muestra más en línea con las consideraciones aquí establecidas. En esta clase de sistemas el comportamiento de cada componente no se halla determinado por unas disposiciones intrínsecas, sino por sus *interrelaciones* (Bechtel y Richardson, 2010). Las herramientas metodológicas propias de los sistemas agregativos —relaciones aditivas o ecuaciones lineales simples— dejan de ser válidas para el estudio de los sistemas biológicos complejos dado que estos sistemas se caracterizan

por manifestar relaciones no aditivas y propiedades de orden superior que se generan a partir de las interacciones e interdependencias establecidas entre los distintos procesos que componen los diferentes niveles de regulación biológica. Una metodología de investigación centrada en el estudio de sistemas integrados se caracterizaría por intentar clarificar las interacciones e interdependencias procesuales y los principios organizativos que permiten dotar de coherencia y estabilidad a los procesos que conforman las diversas entidades biológicas. Esta frontera de investigación constituye, de hecho, uno de los principales retos dentro de la actual práctica médica (cfr. Clarke y Russo, 2018, p. 328), reto al que actualmente se está enfrentando la epidemiología epigenética al tratar de clarificar las relaciones entre los niveles genético-epigenético-ambiental.

Se ha sugerido que la biología de sistemas puede constituir una metodología de estudio sumamente adecuada para llevar a cabo esta tarea, pues su objetivo último es intentar lograr una comprensión sistémica de los fenómenos biológicos mediante la integración de datos procedentes de diferentes niveles de regulación biológica (O'Malley y Dupré, 2005). Este marco de estudio busca explicar —a través de modelos matemáticos, análisis computacionales y técnicas experimentales (O'Malley y Dupré, 2005)— cómo emergen las funciones biológicas a partir de las interacciones material y dinámicamente complejas que acaecen entre los constituyentes y cómo los mismos constreñimientos sistémicos son capaces de afectar al comportamiento y al rol funcional de las entidades componentes:

Systems biology aims at understanding the dynamic interactions between components of a living system, between living systems and their interaction with the environment. Biological questions are addressed through integrating experiments in iterative cycles with mathematical modeling, simulation, and theory (Wolkenhauer, 2011, p. 139).

Tal y como señala Kolodkin, la nueva metodología desplegada por la biología de sistemas no solo supone una mejora en nuestra capacidad para procesar grandes cantidades de información procedente de diversos niveles de regulación —mostrando nuevas formas de interacción—, sino que supone, en sí misma, una modificación teórica acerca de cómo se deben conceptualizar las mismas entidades biológicas, modificación que

se ajusta a las consideraciones procesualistas-sistémicas establecidas hasta el presente momento (cfr. Holland, 1992; Kolodkin, 2017, p. 182). En la actual frontera de investigación se halla la tarea de integrar, desde un plano teórico y práctico, esta nueva metodología de estudio con las preocupaciones teóricas propias de la epidemiología epigenética.¹⁴

4. Hacia un pluralismo científico

Reseñar el carácter procesual y complejo de los sistemas biológicos no aboca, por otra parte, a una suerte de pesimismo explicativo (cfr. Mesarovic, 2017, p. 209; Mitchell, 2009; Wolkenahuer, 2011). Más bien, estas consideraciones nos ponen en la posición filosófica de tratar de reformular nuestros métodos de representación científica para poder lidiar con el carácter eminentemente complejo de los fenómenos biológicos (Mitchell, 2009). Este pesimismo explicativo se deriva, de manera directa, del sostenimiento de una actitud veritista hacia la práctica científica (Baumberger, 2019; Frigg y Nguyen, 2019; Grimm, 2012; Kelp, 2018; Khalifa, 2017; Kvanvig, 2003; Martín-Villuendas, 2021a; Rice, 2021; Strevens, 2008; Trout, 2007; Weisberg, 2013).

Los defensores del veritismo han sostenido que el objetivo primario de la empresa científica no es otro más que la consecución de la verdad (Elgin, 2017; Goldman, 1999; Martín-Villuendas, 2021a). Desde esta perspectiva, la verdad constituiría *la única condición de aceptabilidad epistémica*. A juicio de estos autores, la comprensión científica de los fenómenos biológicos viene dada a través de la posesión o captación de información verdadera, la cual se estructura a través de explicaciones —de carácter esencialmente causal o mecanicista—,¹⁵ motivo por el cual se les suele conocer dentro de la literatura como factivistas. Se dice, por tanto, que un agente cognitivo comprende un fenómeno cuando este posee una explicación científica objetiva —independiente de la psicología e intereses pragmáticos del agente— y verdadera —capta determinados nexos nómicos del mundo—. Es a través de estas explicaciones verdaderas, sostiene el veritista, que los modelos científicos son capaces

¹⁴ Esto es algo que ya se está intentando realizar desde un plano institucional a través del proyecto europeo EpiGeneSys (2010-2016) y desde un plano académico (Choi, 2010; Ringrose, 2017).

¹⁵ Estos autores obvian la pluralidad de objetivos cognitivos: explicaciones matemáticas, de optimización, estadísticas o explicaciones contrafácticas (Martín-Villuendas, 2021a; Rice, 2021).

de representar de manera precisa los factores causales (Strevens, 2008; Weisberg, 2013; Woodward, 2003) o mecanismos (Craver, 2007) que dan cuenta del surgimiento o historia causal del fenómeno de interés. Una versión más débil del veritismo, denominada cuasifactivismo, ha matizado estas últimas afirmaciones. Si bien para estos autores la verdad sigue constituyendo la única condición de aceptabilidad epistémica, ya no es necesario que los modelos reflejen *todos* los factores causales (Elgin y Sober, 2002; Kvanvig, 2003; Strevens, 2008; Weisberg, 2013; Woodward, 2003). Estos únicamente deben representar los factores causales centrales, esto es, los factores que marcan la diferencia (*los difference-makers*), pudiendo idealizar o eliminar los factores periféricos o irrelevantes (Strevens, 2008; Weisberg, 2013).

El principal problema al que se enfrenta esta postura es que, debido a la extraordinaria complejidad estructural y dinámica que caracteriza a los sistemas biológicos, resulta imposible construir una representación que refleje de manera *precisa* sus características composicionales, topológicas y dinámicas. Este es el principal motivo por el cual los investigadores, en la práctica científica real, se ven forzados a hacer uso de una amplia variedad de idealizaciones y abstracciones que o bien distorsionan o bien dejan de lado ciertas características estructurales e interdependencias dinámicas en función de sus necesidades cognitivas y objetivos de investigación (Jones y Cartwright, 2005; Longino, 2002; Suárez, 2009). El verdadero problema del veritismo no es solo que los científicos se vean obligados a hacer uso de idealizaciones, es que estas afectan a los factores considerados centrales (*difference-makers*); tómese el modelo Hardy-Weinberg como ejemplo.

Esta situación se complica aún más cuando somos conscientes de que una gran variedad de modelos científicos son el foco de *distorsiones holísticas*. Collin Rice (2021) ha mostrado cómo determinados modelos sufren de distorsiones que afectan a las mismas interacciones que se establecen entre los elementos que componen el sistema; tómense como ejemplo los modelos climáticos o los de optimización en biología (Martín-Villuendas, 2021a; Rice, 2021, Winsberg, 2018). Son precisamente estas distorsiones que afectan a los elementos considerados centrales o a las mismas interacciones que se establecen entre los diversos elementos que componen el modelo las que sostienen sus fortalezas cognitivas y epistémicas. Gracias a ellas, los investigadores son capaces de implementar diversas herramientas de análisis con las que poder acceder a explicaciones que, de otro modo, serían imposibles de establecer.

A fin de afrontar este pesimismo explicativo y motivar un marco filosófico que permita lidiar con la inherente complejidad de los sistemas biológicos al tiempo que ilustre la necesidad de integrar la epidemiología epigenética dentro de la actual práctica biomédica, se propondrá adoptar dos tesis estrechamente relacionadas. En primer lugar, que es la *comprensión pragmática*, y no la verdad, lo que se halla en el corazón de la empresa científica (De Regt, 2017; Elgin, 2017; Giere, 2006a y 2006b; Mitchell, 2003, 2009 y 2020; Rouse, 2015). En los últimos años se han desarrollado diversas propuestas sumamente influyentes de comprensión pragmática (De Regt, 2017; Elgin, 2017). No obstante, aquí se optará por adoptar una definición personal de “comprensión pragmática”:

Se dice que alguien tiene comprensión [científica] cuando (1) existe la condición de posibilidad para poder (2) ejercer una(s) determinada(s) capacidad(es), (3) fundada(s) sobre los estándares de aceptación de una subcomunidad epistémica de agentes, con el objetivo explícito de satisfacer, de manera adecuada, (4) ciertos intereses/necesidades cognitivas (5) de manera eficiente y coherente (lógica, empírica, metodológica y epistémicamente) (Martín-Villuendas, 2021a, pp. 188-189; cursivas del texto original).

La noción de “comprensión” propuesta depende de unas condiciones materiales y epistémicas muy concretas. Depende de una subcomunidad particular de agentes cognitivos. Las condiciones de posibilidad, de ejercicio y de modalidad de la comprensión tienen lugar, por tanto, en un entorno de investigación complejo compuesto por una variedad de elementos epistémicos y no epistémicos; en otras palabras, las subcomunidades se hallan estructuradas por unos elementos epistémicos —teóricos y performativos—¹⁶ y no epistémicos —estructuras sociales de organización y distribución del conocimiento— muy particulares y concretos que determinan los contornos materiales de la comprensión

¹⁶ Como ejemplo de conocimiento teórico tómese los modelos, las teorías, las explicaciones o las cuestiones de interés determinadas por una subcomunidad. Como ejemplo de conocimiento performativo tómese los protocolos de intervención, las habilidades en el empleo de instrumentación o la experticia en el calibrado de modelos. Para un análisis más pormenorizado de estos puntos véase (Martín-Villuendas, 2021a).

científica.¹⁷ Son estos elementos los que establecen qué se considera epistémicamente válido (condición de posibilidad), significativo (condición de ejercicio) y posible (condición de modalidad). *Grosso modo*, la condición de posibilidad apunta a la idea de que, para tener la posibilidad de adquirir comprensión, los agentes cognitivos tienen que instruirse, reconocer, anclararse y responder de manera dialógica a los elementos epistémicos que delinean los contornos de la subcomunidad. El agente debe ser capaz, por tanto, de articular de manera conceptual los aspectos cognitivamente significativos marcados por la subcomunidad en cuestión. Debe tener la *capacidad de saber* cómo hacer inteligible un cuerpo de creencias ya instituido, de poder emplazar los aspectos considerados como significativos dentro del correspondiente espacio de razones de la subcomunidad en cuestión (Brandom, 2005; Martín-Villuendas, 2021a; Sellars, 1997). La condición de ejercicio está destinada a reseñar las posibilidades de investigación o los objetivos cognitivos significativos establecidos por la subcomunidad, objetivos por los que los agentes en su conjunto trabajan para lograr articular una mayor inteligibilidad del dominio de investigación. Esta condición es esencialmente *normativa* dado que exige que el agente sea capaz de ofrecer a los demás agentes cognitivos las razones correspondientes que justifican sus afirmaciones —el juego de dar y pedir razones (Brandom, 2005)—. La condición de modalidad está destinada a reseñar el carácter dinámico y perfectible de la comprensión, así como la flexibilidad de los contornos que delimitan a las diversas subcomunidades de investigación (Longino, 2002). Esta condición establece que los agentes cognitivos deben ser capaces de explorar qué es posible y qué no lo es dentro del correspondiente espacio de razones de la subcomunidad. Es decir, establece que los agentes cognitivos deben ser capaces de explorar un *espacio heurístico* de posibilidades que permita hacer significativos nuevos aspectos del fenómeno en cuestión.

La segunda tesis, en estrecha relación con el punto anterior, es que es preciso desacoplar la relevancia causal de la relevancia explicativa (Potochnik, 2014). Si bien es cierto que, desde un punto de vista causal, los sistemas biológicos se caracterizan por una enorme complejidad estructural y dinámica, desde un punto de vista explicativo los

¹⁷ Tómese las estructuras pedagógicas, de comunicación, de financiación o las infraestructuras materiales. Para un análisis más pormenorizado véase (Martín-Villuendas, 2021a).

investigadores tienen la potestad de decidir sobre qué factor causal o proceso particular centrar su investigación. Es decir, si bien es cierto que en el surgimiento y estabilización de cualquier fenómeno intervienen múltiples factores causales y procesos, los investigadores tienen la capacidad de determinar cuáles de ellos son explicativamente relevantes para su proyecto de investigación particular, abstrayéndose la complejidad subyacente a este. Esta idea de “relevancia explicativa” se halla supeditada a la noción de “comprensión” anteriormente enunciada, la cual se halla indisolublemente ligada, como se ha podido comprobar, al concepto de “subcomunidad de investigación”. Es la subcomunidad, estructurada por ciertos elementos epistémicos y no epistémicos, la que determina qué se considera epistémicamente válido (condición de posibilidad), significativo (condición de ejercicio) y posible (condición de modalidad):

Different specializations produce, among their other results, explanatory models of phenomena of interest. Each partial, limited model is constructed by researchers within a specialization in accordance with its norms and methods for explanation. In this way, each specialization can be considered a distinct perspective within which explanatory models are constructed. The different specializations involved in interdisciplinary research contexts bring different perspectives to bear on the phenomenon of interest (Fagan, 2020, p. 34).

Es, por tanto, la estructura epistémica y no epistémica de las subcomunidades la que determina qué aspectos del fenómeno bajo investigación son explicativamente relevantes y requieren de una clarificación y articulación conceptual (Rouse, 2015). Una vez determinado qué aspectos son significativos, los miembros de la subcomunidad se comprometen con un núcleo particular de idealizaciones —distorsiones deliberadas— y abstracciones —omisiones intencionales— que afectan de manera directa a la construcción de sus modelos: “Knowing how to model any complex system requires knowing what idealisations and approximations to make. Complexity science involves distinctive kinds of approximations and idealisations” (Ladyman y Wiesner, 2020, p. 5).¹⁸

¹⁸ Piénsense, como casos de idealización, los modelos isogénicos, las relaciones aditivas simples de los modelos cuantitativos o el dogma central que

Esto permite comprender hasta qué punto es posible concebir una pluralidad de marcadores de diferencia para un mismo fenómeno de estudio, reincidiendo en la inadecuación teórica y práctica del veritismo, del fundamentalismo descriptivo y de la ontología sustancialista-disposicionalista. La selección de qué procesos o factores constituyen los marcadores de diferencia centrales dependerá, por tanto, de las condiciones de posibilidad y de ejercicio de una subcomunidad dada, condiciones que se sustentan en la estructura epistémica y no epistémica de la subcomunidad en cuestión.

El principal problema es que los modelos científicos propuestos por las diversas subcomunidades, al tratar de elucidar aspectos particulares del fenómeno en cuestión —algo que viene determinado por las condiciones de posibilidad y de ejercicio—, terminan por oscurecer muchos otros aspectos que son centrales desde un punto de vista *causal* —téngase en cuenta la disociación anteriormente establecida entre la relevancia explicativa y la relevancia causal (Kellert, Longino y Waters, 2006)—. Por ello, un pluralismo científico que reclame una *tolerancia epistémica entre modelos* como una virtud pragmática esencial constituye la mejor respuesta a la limitación cognitiva y epistémica de la práctica científica, limitación que viene impuesta por la inherente complejidad de los sistemas biológicos. A fin de poder lidiar con la extraordinaria complejidad que rodea a los sistemas biológicos, es preciso dar cabida dentro de la actual práctica científica a una pluralidad de modelos de un mismo fenómeno (Kellert, Longino y Waters, 2006).

El denominado “problema de los modelos inconsistentes” se halla vinculado al sostenimiento de una ontología sustancialista y una epistemología veritista que afirma la posibilidad de determinar de manera perspicua y objetiva —sin tener en consideración los aspectos pragmáticos o sociales de los agentes— los factores causales centrales que marcan la diferencia. Empero, teniendo como referencia las profundas inadecuaciones del fundamentalismo descriptivo y de la ontología sustancialista-disposicional, la complejidad de los sistemas biológicos, las limitaciones cognitivas de los agentes humanos y la adopción de la comprensión como el fin último de la práctica científica, no resulta difícil comprender hasta qué punto es necesaria una multiplicidad de modelos asociados a diferentes proyectos explicativos que nos permitan arrojar

está detrás de muchos de los modelos moleculares de herencia. Todas estas idealizaciones juegan importantes roles en la comprensión científica.

luz sobre distintos procesos en distintas escalas temporales y espaciales. Estos proyectos explicativos no constituyen hipótesis en competencia, sencillamente abordan aspectos cualitativa y cuantitativamente diferentes del mismo fenómeno. Así, es posible entender cómo un mismo fenómeno puede ser el objeto de estudio de distintos programas o subcomunidades de investigación.¹⁹

Es, precisamente, esta pluralidad de modelos científicos —asociados a subcomunidades de investigación particulares que disponen de estructuras epistémicas y no epistémicas diferentes— la que permite hacer frente a la complejidad subyacente al mundo biológico, permitiendo que la empresa científica avance y no se vea impotente. Como ha indicado Beatty, los dominios de investigación son:

[...] essentially heterogeneous, in the sense that a plurality of theories or mechanisms is required to account for it [...]. There is no single theory or mechanism—not even a single, synthetic, multi-causal theory or mechanism—that will account for every item in the domain (1995, p. 65).

Teniendo estas consideraciones en mente, es posible afirmar que los aspectos epistémicamente significativos, los elementos considerados como explicativamente relevantes o los mismos marcadores de diferencia ya no responden a una jerarquización ontológica objetiva, sino a unas condiciones epistémicas y no epistémicas particulares que dependen de subcomunidades de investigación específicas: “Very commonly the level of abstraction is determined by the research question to be addressed by the model” (Hohmann, 2017, p. 128).²⁰ Esta *naturalización*

¹⁹ Este hecho se puede constatar a través de la multiplicidad de modelos actualmente existentes en la investigación del cáncer (teoría somática del cáncer, teoría del campo de la organización de tejidos, modelo genético clonal, modelo estocástico, modelo multifase-multigénico, modelo epigenético o modelo jerárquico) (Bertolaso, 2016). Otros ejemplos podrían ser los múltiples modelos (modelo físico, químico o biológico) que explican la funcionalidad de las proteínas (Mitchell, 2020) o los modelos del núcleo atómico (Ladyman y Wiesner, 2020).

²⁰ Esta caracterización pondría en cuestión la aproximación clásica a los niveles de organización (Oppenheim y Putnam, 1958). Estas consideraciones se sitúan en línea con las afirmaciones establecidas por Potochnik y McGill (2012, p. 121).

normativa de la investigación científica ha quedado caracterizada a través del ejemplo propuesto en la sección 2. Ahí se pudo apreciar cómo la DOHaD situaba la relevancia explicativa en factores que se situaban fuera del nivel de análisis genético: la intersección que unía el nivel ambiental con el epigenético. Estas consideraciones, permiten, a su vez, caracterizar de manera más realista la práctica de la empresa científica: los investigadores no están interesados en describir todos los procesos o patrones causales que integran un fenómeno bajo todas las condiciones o situaciones. Esto es algo que, de nuevo, ha quedado perfectamente caracterizado a través del programa de investigación DOHaD.

Reconocer la importancia de este pluralismo científico constituye un punto de partida crucial para poder articular, legitimar e integrar una epidemiología epigenética dentro de la actual práctica médica. La epidemiología epigenética, por sus mismas condiciones epistémicas y no epistémicas de surgimiento, ha demostrado ser capaz de arrojar luz sobre ciertos aspectos de las enfermedades, mientras que otros programas de investigación han sido incapaces. La articulación de esta disciplina ya no solo permitirá iluminar las conexiones mecanicistas que se establecen entre el ambiente, el genoma y el epigenoma en el surgimiento de las diversas enfermedades —punto que ha demostrado ser bastante importante en lo relativo a las enfermedades neoplásicas y no neoplásicas—, sino que permitirá desarrollar estrategias de tratamiento terapéutico y de prevención más adecuadas:

Epigenetics can lead us at last to an era of comprehensive medical understanding, unlocking the relationships among the patient's genome, environment, prenatal exposure, and disease risk in time for us to prevent diseases or mitigate their effects before they take their toll on health (Feinberg, 2018, p. 1332).

En resumen, la existencia de múltiples modelos idealizados de un mismo fenómeno —plano descriptivo— y la pertinencia de adoptar un pluralismo científico —plano normativo— se explica de la siguiente manera (ver figura 1.). Desde un plano descriptivo, la heterogeneidad de modelos existentes se explica debido a la complejidad subyacente a los sistemas biológicos y debido a la inadecuación de las tesis del fundamentalismo descriptivo y de la ontología sustancialista-disposicionalista. Estas consideraciones nos llevaron a renunciar a la verdad como objetivo último de la práctica científica y adoptar la

comprensión pragmática en su lugar. Esta idea de “comprensión” estaba ligada al concepto de “subcomunidad de investigación”, que determinaba qué aspectos eran considerados relevantes desde un punto de vista explicativo. La diversidad de representaciones respondía, por tanto, al hecho de que cada subcomunidad establece la relevancia explicativa en diferentes factores o procesos que articulan y sustentan, a nivel causal, el fenómeno de interés. Esto es algo que ha quedado caracterizado a través del caso de estudio referente a la DOHaD. Desde un plano normativo, la pertinencia de adoptar un pluralismo científico se explica a partir del carácter idealizado y parcial de los modelos científicos. Son las condiciones de surgimiento, que están determinadas por los contornos epistémicos y no epistémicos de las subcomunidades correspondientes, las que impiden a los modelos lograr un tratamiento completo y unificado de la historia causal de los fenómenos en cuestión. Por ello, es necesario adoptar una pluralidad de representaciones que nos permitan lograr una comprensión más integral de los sistemas bajo estudio: ciertos modelos se mostrarán más adecuados que otros para iluminar aspectos particulares de la realidad. El programa de investigación DOHaD, asociado a la epidemiología epigenética, ha demostrado ser capaz de cubrir, por sus condiciones epistémicas y no epistémicas de surgimiento, muchas de las lagunas explicativas que han dejado las teorías que han centrado sus análisis exclusivamente en los niveles genético o ambiental.

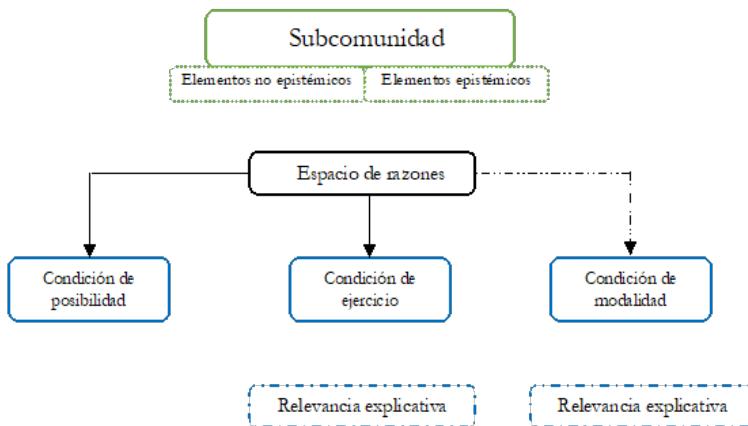


Figura 1

Si bien es cierto que esta pluralidad de modelos constituye un requisito pragmático esencial para el desarrollo de la investigación científica y biomédica, debido a la complejidad subyacente a los fenómenos biológicos, no hay que perder de vista que esto constituye una simple aproximación pragmática a la realidad compleja; es decir, no hay que perder de vista que los modelos científicos pragmáticos representan de manera parcial —y estática, en la mayor parte de las ocasiones— redes procesuales, dinámicas e interactivas con el único objetivo de lograr ciertos objetivos epistémicos estructurados bajo ciertas condiciones subcomunitarias —epistémicas y no epistémicas—. Los modelos, debido a su selectividad contextual, captan, únicamente, procesos o factores parciales: “Models are selective. They highlight some features of their targets by marginalizing or downplaying the significance of others” (Elgin, 2017, p. 263).

El ideal teórico que tendría que guiar todo proyecto de investigación debería consistir en lograr una explicación lo más unitaria posible que pudiese entrever las *relaciones* que se establecen entre los distintos procesos biológicos a distintos niveles de regulación, así como establecer principios generales de regulación y de organización que permitiesen lograr una integración explicativa a gran escala (Mekios, 2017; Mitchell, 2003 y 2020; Mitchell, 2011; Wolkenhauer y Green, 2013).²¹ De no tomar esta consideración teórica, es posible caer en una suerte de aislacionismo teórico, perspectivismo hiperlocal o hiperfragmentación explicativa y disciplinaria que termine por entorpecer, en último término, la comprensión de los fenómenos por investigar. Aún más, obviar la posibilidad de interacción entre las distintas subcomunidades de investigación al respecto de un mismo fenómeno de estudio supondría caracterizar de manera deficiente la misma práctica científica. Como ejemplo de esto último tómese la actual investigación del cáncer. Aquí se ha demostrado hasta qué punto existe un constreñimiento —positivo y negativo— en la misma dinámica de desarrollo de los modelos científicos. Los partidarios de la teoría somática se han visto tan condicionados por los avances realizados por el modelo de la teoría del campo de la organización de tejidos que han tenido que reconocer la influencia de factores que previamente habían sido descartados —los

²¹ Esto implica ejercer cierta violencia sobre la realidad dinámica de los sistemas biológicos complejos, pues supone realizar abstracciones que eliminan la complejidad dinámica y estructural de estos.

correspondientes al microambiente tumoral— (Hanahan y Weinberg, 2011). Es, por tanto, crucial, tanto descriptiva como normativamente, intentar trazar puentes que permitan conectar los diversos modelos que analizan distintos aspectos explicativos de un mismo fenómeno.²²

Esta es, por otra parte, la frontera de investigación a la que están conduciendo los recientes descubrimientos en el marco de la epidemiología epigenética en conjunción con la metodología de sistemas (Houseley, Hill y Rugg-Gunn, 2015).²³ Por ello, el pluralismo científico aquí defendido no pretende fundamentarse sobre consideraciones *a priori* y, por ende, no pretende tener una validez universal. Al contrario, es un pluralismo que asienta su legitimidad sobre *consideraciones empíricas* y que, por tanto, pretende ser meramente localista. Tal y como han indicado Kellert, Longino y Waters, es una cuestión empírica —y en cierta medida tecnológica— el poder lograr explicaciones unitarias: “the only way to determine whether a part of the world will require a plurality of accounts is to examine the empirical results of scientific research of that part of the world” (2006, p. xxiii). Es preciso señalar, por tanto, que ambas propuestas —el pluralismo científico y la integración explicativa— no son competidoras, sino complementarias. Mientras que la perspectiva pragmática puede ser empleada con fines directos de investigación, la perspectiva integradora puede ser empleada como un ideal teórico regulativo que guie e informe a la actual práctica científica.

5. Conclusión

Reconocer el potencial papel epistemológico que pueden jugar las variaciones epigenéticas en la conformación de los fenotipos y las enfermedades constituye un paso previo para poder aceptar e integrar teóricamente la epidemiología epigenética dentro de la actual práctica médica, con lo cual sería posible desarrollar terapias más adecuadas que permitan reducir o prevenir la incidencia de las enfermedades. Para ello, sin embargo, es preciso hacer frente a las asunciones ontológicas, epistemológicas y metodológicas que han vertebrado y todavía siguen

²² Esto, por otra parte, no significa que todos modelos estén relacionados a través de un marco integrador. El tipo de relación que se da entre los diversos modelos es una cuestión empírica.

²³ Una herramienta de investigación sumamente útil son los estudios de asociación del epigenoma completo (cfr. Feinberg, 2018, p. 1329).

guiando la actual investigación en medicina: el sustancialismo ontológico, el fundamentalismo descriptivo y el marco de estudio mereológico.

A fin de lograr esta integración, en el presente artículo se ha propuesto entender los sistemas biológicos bajo un marco teórico radicalmente distinto, un marco que adopta como principios filosóficos fundamentales el procesualismo sistémico, la complejidad, la comprensión pragmática y el pluralismo científico. A lo largo del artículo se ha intentado reflejar hasta qué punto es erróneo concebir un nivel fundamental de regulación y una causación biológica lineal: los sistemas biológicos son el producto de una red interrelacionada de procesos que tienen lugar a distintos niveles de regulación. Dada la extraordinaria complejidad dinámica y estructural de los sistemas biológicos, se ha propuesto adoptar un pluralismo científico basado en la idea de “comprensión pragmática” como la mejor estrategia descriptiva y normativa para hacer frente al estudio de los fenómenos biológicos.

Desde un plano descriptivo, se ha argumentado que es la complejidad de los sistemas biológicos la que conduce a los científicos a hacer uso de una pluralidad de modelos científicos idealizados. Se ha mostrado cómo este hecho, junto con la inadecuación de las tesis del fundamentalismo descriptivo y de la ontología sustancialista-disposicionalista, conduce a dejar de ver la verdad como el objetivo epistémico último de la práctica científica. En su lugar, se ha argumentado a favor de una comprensión de carácter pragmático. Por otro lado, se ha mostrado que, desde un plano normativo, era preciso adoptar un pluralismo científico por dos razones principales. En primer lugar, porque determinados modelos científicos, y no otros, tenían la potencialidad de arrojar luz sobre determinados aspectos de la realidad. Este hecho se explicaba por las mismas condiciones subcomunitarias —epistémicas y no epistémicas— de surgimiento de los modelos. En segundo lugar, y en estrecha relación con este punto, porque, debido a su selectividad subcomunitaria, los modelos eran incapaces de representar la historia causal completa de los fenómenos.

A lo largo del artículo se ha evidenciado en qué medida estas reflexiones son extrapolables al caso práctico propuesto en la sección 2, el correspondiente a la epidemiología epigenética. Debido a sus condiciones epistémicas y no epistémicas de surgimiento, la epidemiología epigenética ha mostrado ser capaz de revelar muchas de las conexiones mecanicistas que subyacen a la fisiopatología de las enfermedades (neoplásicas y no neoplásicas). Adoptar un pluralismo

científico basado en la idea de “comprensión” y no en la de “verdad” constituye la mejor forma, no ya solo de lidiar con la inherente complejidad de los sistemas biológicos, sino de ilustrar hasta qué punto es necesario articular e integrar la epidemiología epigenética dentro de la actual práctica biomédica.

Bibliografía

- Bach, J. (2019). Causality in Medicine. *C. R. Biologies*, 342, 55-57.
- Barker, D. J. y Osmond, C. (1986). Infant Mortality, Childhood Nutrition, and Ischaemic Heart Disease in England and Wales. *Lancet*, 1, 1077-1081.
- Baumberger, C. (2019). Explicating Objectual Understanding: Taking Degrees Seriously. *Journal for General Philosophy of Science*, 50, 367-388. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10838-019-09474-6>.
- Beatty, J. (1995). The Evolutionary Contingency Thesis. En G. Wolters y J. Lennox (eds.), *Concepts, Theories, and Rationality in the Biological Sciences*. (pp. 45-81). University of Pittsburgh Press.
- Bechtel, W. y Richardson, R. (2010). *Discovering Complexity. Decomposition and Localization as Strategies in Scientific Research*. The MIT Press.
- Bertolaso, M. (2016). *Philosophy of Cancer. A Dynamic and Relational View*. Springer.
- Boogerd, F., Bruggeman, F., Hofmeyr, J. H. y Westerhoff, H. (2007). Towards a Philosophical Foundations of System Biology. En F. Boogerd, F. Bruggeman, J. H. Hofmeyr y H. Westerhoff (eds.), *System Biology. Philosophical Foundations*. (pp. 3-19). Elsevier.
- Brandom, R. (2005). *Hacerlo explícito. Razonamiento, representación y compromiso discursivo*. Á. Ackermann Pilári y J. Rosselló (trads.). Herder.
- Burdge, G., Slater-Jefferies, J., Torrens, C., Phillips, E., Hanson, M. y Lillycrop, K. (2007). Dietary Protein Restriction of Pregnant Rats in the F₀ Generation Induces Altered Methylation of Hepatic Gene Promoters in the Adult Male Offspring in the F₁ and F₂ Generations. *British Journal of Nutrition*, 97, 435-439. DOI: <https://dx.doi.org/10.1017%2FS0007114507352392>.
- Choi, J. (2010). Systems Biology and Epigenetic Gene Regulation. *IET Systems Biology*, 4(5), 289-295. DOI: <https://doi.org/10.1049/iet-syb.2010.0008>.

- Choi, S. y Fara, M. (2021). Dispositions. En E. N. Zalta (ed.), *The Stanford Encyclopedia of Philosophy*. URL: <https://plato.stanford.edu/entries/dispositions/> - DisDis.
- Chuang, J., Frentz, Z. y Leibler, S. (2019). Homeorhesis and Ecological Succession Quantified in Synthetic Microbial Ecosystems. *PNAS*, 116(30), 14852-14861. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.1901055116>.
- Clarke, B. y Russo, F. (2018). Mechanism and Biomedicine. En S. Glennan y P. Illari (eds.), *The Routledge Handbook of Mechanisms and Mechanical Philosophy*. (pp. 319-332). Routledge.
- Craver, C. (2007). *Explaining the Brain: Mechanisms and the Mosaic Unity of Neuroscience*. Clarendon Press.
- Crick, F. (1958). On Protein Synthesis. *Symposium of the Society of Experimental Biology*, 12, 138-163.
- Davidson, E. (2017). Systems Biology, Choices Arising. En S. Green (ed.), *Philosophy of Systems Biology*. (pp. 69-79). Springer.
- De Regt, H. (2017). *Understanding Scientific Understanding*. Oxford University Press.
- Dupré, J. (2012). *Processes of Life: Essays in the Philosophy of Biology*. Oxford University Press. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/acprof:oso/9780199691982.001.0001>.
- Elgin, C. (2017). *True Enough*. The MIT Press.
- Elgin, M. y Sober, E. (2002). Cartwright on Explanation and Idealization. *Erkenntnis*, 57, 441-450. DOI: <https://doi.org/10.1023/A:1021502932490>.
- Fabris, F. (2018). Waddington's Processual Epigenetics and the Debate over Cryptic Variability. En D. Nicholson y J. Dupré. (eds.), *Everything Flows. Towards a Processual Philosophy of Biology*. (pp. 246-263). Oxford University Press.
- Fagan, M. (2020). Explanation, Interdisciplinarity and Perspectives. En M. Massimi y C. McCoy (eds.), *Understanding Perspectivism. Scientific Challenges and Methodological Prospects*. (pp. 28-48). Routledge.
- Feinberg, A. (2007). Phenotypic Plasticity and the Epigenetics of Human Disease. *Nature*, 447, 433-440. DOI: <https://doi.org/10.1038/nature05919>.
- (2008). Epigenetics at the Epicenter of Modern Medicine. *JAMA*, 299, 1345-1350. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.299.11.1345>.
- (2018). The Key Role of Epigenetics in Human Disease Prevention and Mitigation. *The New England Journal of Medicine*, 378(14), 1323-34. DOI: <https://doi.org/10.1056/nejmra1402513>.

- Frigg, R. y Nguyen, J. (2019). Mirrors without Warnings. *Synthese*. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11229-019-02222-9>.
- Gawne, R., McKenna, K. y Nijhout, F. (2018). Unmodern Synthesis: Developmental Hierarchies and the Origin of Phenotypes. *BioEssays*, 40, 1600265. DOI: <https://doi.org/10.1002/bies.201600265>.
- Giere, R. (2006a). Perspectival Pluralism. En S. Kellert, H. Longino y K. Waters (eds.), *Scientific Pluralism*. (p. 26-41). University of Minnesota Press.
- _____. (2006b). *Scientific Perspectivism*. The University of Chicago Press.
- Gilbert, S. y Epel, D. (2015). *Ecological Developmental Biology: Integrating Epigenetics, Medicine, and Evolution*. Sinauer.
- Gluckman, P. y Hanson, M. (2004). Living With the Past: Evolution, Development, and Patterns of Disease. *Science*, 305, 1733-1736. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.1095292>.
- Gluckman, P., Hanson, M., Spencer, M. y Bateson, P. (2005). Environmental Influences During Development and Their Later Consequences for Health and Disease: Implications for the Interpretation of Empirical Studies. *Proceedings of the Royal Society B. Biological Sciences*, 272, 671-677. DOI: <https://doi.org/10.1098/rspb.2004.3001>.
- Gluckman, P., Lillycrop, K., Vickers, M., Pleasants, A., Phillips, E., Beedle, A. y Hanson, M. (2007). Metabolic Plasticity During Mammalian Development Is Directionally Dependent on Early Nutritional Status. *PNAS*, 104, 12796-12800. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.0705667104>.
- Gluckman, P., Hanson, M., Beedle, A., Buklijas, T. y Low, F. (2011). Epigenetics of Human Disease. En B. Hallgrímsson y B. Hall (eds.), *Epigenetics: Linking Genotype and Phenotype in Development and Evolution*. (pp. 398-423). University of California Press.
- Goldman, A. (1999). *Knowledge in a Social World*. Oxford University Press.
- Green, S. (2017). *Philosophy of Systems Biology*. Springer.
- Grimm, S. (2012). The Value of Understanding. *Philosophy Compass*, 7(2), 103-117. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1747-9991.2011.00460.x>.
- Gross, F. (2017). Towards a Methodology for Systems Biology. En S. Green (ed.), *Philosophy of Systems Biology*. (pp. 109-117). Springer.
- Guttinger, S. (2018). A Process Ontology for Macromolecular Biology. En D. Nicholson y J. Dupré (eds.), *Everything Flows. Towards a Processual Philosophy of Biology*. (pp. 303-320). Oxford University Press.
- Hall, B. (2011). A Brief History of the Term and Concept Epigenetics. En B. Hallgrímsson y B. Hall (eds.), *Epigenetics: Linking Genotype*

- and Phenotype in Development and Evolution.* (pp. 9-13). University of California Press.
- Hanahan, D. y Weinberg, R. (2011). Hallmarks of Cancer: The Next Generation. *Cell*, 144(5), 646-674. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013>.
- Heijmans, B., Tobi, E., Stein, A., Putter, H., Blauw, G., Susser, E., Slagboom, P. y Lumey, L. (2008). Persistent Epigenetic Differences Associated with Prenatal Exposure to Famine in Humans. *PNAS*, 105, 17046-17059. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.0806560105>.
- Hofmeyr, J. (2017). Exploring the Metabolic Marketplace through the Lens of Systems Biology. En S. Green (ed.), *Philosophy of Systems Biology*. (pp. 117-125). Springer.
- Hohmann, S. (2017). Moving from Genetics to Systems Biology. En S. Green (ed.), *Philosophy of Systems Biology*. (pp. 125-135). Springer.
- Holland, J. (1992). Complex Adaptative Systems. *Daedalus*, 121 (1), 17-30.
- Houseley, J., Hill, C. y Rugg-Gunn, P. (2015). Annual Meeting of the EpiGeneSys Network of Excellence—Advancing Epigenetics towards Systems Biology. *BioEssays*, 37, 592-595. DOI: <https://dx.doi.org/10.1002%2Fbies.201500015>.
- Jablonka, E. (2004). Epigenetic Epidemiology. *International Journal of Epidemiology*, 33, 929-935. DOI: <https://doi.org/10.1093/ije/dyh231>.
- Jacob, F. (1998). *El ratón, la mosca y el hombre*. A. Martínez Riu (trad.). Crítica.
- Jacob, F. y Monod, J. (1961). Genetic Regulatory Mechanism in the Synthesis of Proteins. *Journal of Molecular Biology*, 3(3), 318-356. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0022-2836\(61\)80072-7](https://doi.org/10.1016/S0022-2836(61)80072-7).
- Jaeger, J. y Monk, M. (2015). Everything Flows. A Process Perspective on Life. *EMBO reports*, 16(9), 1064-67. DOI: <https://doi.org/10.15252/embr.201541088>.
- Jeffery, C. (2003). Multifunctional Proteins: Examples of Gene Sharing. *Annals of Medicine*, 35, 28-35. DOI: <https://doi.org/10.1080/07853890310004101>.
- Jones, M. y Cartwright, N. (2005). *Idealization XII: Correcting the Model. Idealization and Abstraction in the Sciences*. Rodopi.
- Kaiser, M. (2011). The Limits of Reductionism in the Life Sciences. *History and Philosophy of the Life Sciences*, 33, 453-476.
- Kellert, S., Longino, H. y Waters, K. (2006). Introduction: The Pluralist Instance. En S. Kellert, H. Longino y K. Waters (eds.), *Scientific Pluralism*. (pp. vii-xxix). University of Minnesota Press.

- Kelp, C. (2018). Inquiry, Knowledge and Understanding. *Synthese*. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11229-018-1803-y>.
- Khalifa, K. (2017). *Understanding, Explanation, and Scientific Knowledge*. Cambridge University Press.
- Kitano, H. (2004). Biological Robustness. *Nature Reviews Genetics*, 5, 826-837. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrg1471>.
- (2017). Biological Complexity and the Need for Computational Approaches. En S. Green (ed.), *Philosophy of Systems Biology*. (pp. 181-193). Springer.
- Kolodkin, A. (2017). Systems Biology Through the Concept of Emergence. En S. Green (ed.), *Philosophy of Systems Biology*. (pp. 181-193). Springer.
- Kvanvig, J. (2003). *The Value of Knowledge and the Pursuit of Understanding*. Cambridge University Press.
- Ladyman, J. y Wiesner, K. (2020). *What is a Complex System?* Yale University Press.
- Laplane, L. (2016). *Cancer Stem Cells. Philosophy and Therapies*. Harvard University Press.
- Lillycrop, K., Phillips, E., Jackson, A., Hanson, M. y Burdge, G. (2005). Dietary Protein Restriction of Pregnant Rats Induces and Folic Acid Supplementation Prevents Epigenetic Modification of Hepatic Gene Expression in the Offspring. *The Journal of Nutrition*, 135, 1382-1386. DOI: <https://doi.org/10.1093/jn/135.6.1382>.
- Lima, S., Pinto, L., y Herceg, Z. (2011). The Effects of Diet on Epigenetic Processes. En T. Tollesbol (ed.), *Handbook of Epigenetics. The New Molecular and Medical Genetics*. (pp. 449-458). Elsevier.
- Lodish, H., Berk, A., Kaiser, C., Krieger, M., Bretscher, A., Ploegh, H., Amon, A. y Scott, M. (2016). *Biología celular y molecular*. Editorial Médica Panamericana (trad.). Panamericana.
- Longino, H. (2002). *The Fate of Knowledge*. Princeton University Press.
- Luco, R., Allo, M., Schor, I., Kornblith, A. y Misteli, T. (2011). Epigenetics in Alternative Pre-mRNA splicing. *Cell*, 144, 16-26. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2010.11.056>.
- Martín-Villuendas, M. (2021a). ¿Es necesaria la verdad? Una noción pragmática y deflacionaria de comprensión. *ArtefaCToS. Revista de Estudios de la Ciencia y la Tecnología*, 10(2), 175-201. DOI: <https://doi.org/10.14201/art2021102175201>.

- _____. (2021b). Una reconsideración pluralista del concepto de herencia. *Contrastes. Revista Internacional de Filosofía*, 26(3), 25-47. DOI: <https://doi.org/10.24310/Contrastescontrastes.v26i3.10251>.
- Mayr, E. (2001). *What evolution is*. Phoenix.
- Mekios, C. (2017). From Biological Research to a Philosophy of Systems Biology: The Ground Covered and Some Challenges that Lie Ahead. En S. Green (ed.), *Philosophy of Systems Biology*. (pp. 193-205). Springer.
- Mesarovic, M. (2017). Complexity Organizing Principles: Prerequisites for Life. En S. Green (ed.), *Philosophy of Systems Biology*. (pp. 205-215.). Springer.
- Michels, K. B. (2012). *Epigenetic Epidemiology*. Springer.
- Mitchell, M. (2011). *Complexity: A Guided Tour*. Oxford University Press.
- Mitchell, S. (2003). *Biological Complexity and Integrative Pluralism*. Cambridge University Press.
- _____. (2009). *Unsimple Truths. Science, Complexity and Policy*. The University of Chicago Press.
- _____. (2020). Perspectives, Representation, and Integration. En M. Massimi y C. McCoy (eds.), *Understanding Perspectivism. Scientific Challenges and Methodological Prospects*. (pp. 178-193). Routledge.
- Nicholson, D. y Dupré, J. (2018). A Manifesto for a Processual Philosophy of Biology. En D. Nicholson y J. Dupré. (eds.), *Everything Flows. Towards a Processual Philosophy of Biology*. (pp. 3-48). Oxford University Press.
- Nicolis, G. y Prigogine, I. (1989). *Exploring Complexity. An Introduction*. W. H. Freeman.
- Nijhout, F. (2003). On the Association Between Genes and Complex Traits. *Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings*, 8(2), 162-163. DOI: <https://doi.org/10.1046/j.1087-0024.2003.00801.x>.
- Nijhout, F., Sadre-Marandi, F., Best, J. y Reed, M. (2017). Systems Biology of Phenotype Robustness and Plasticity. *Integrative and Comparative Biology*, 57(2), 171-184. DOI: <https://doi.org/10.1093/icb/icx076>.
- Nijhout, F., Best, J. y Reed, M. (2019). Systems Biology of Robustness and Homeostatic Mechanisms. *WIREs. Systems Biology and Medicine*, 11(3), 1-23. DOI: <https://doi.org/10.1002/wsbm.1440>.
- Noble, D. (2006). *The Music of Life. Biology beyond Genes*. Oxford University Press.
- _____. (2017). *Dance to the Tune. Biological Relativity*. Cambridge University Press.

- O'Malley, M. y Dupré, J. (2005). Fundamental Issues in Systems Biology. *BioEssays*, 27, 1270-1276. DOI: <https://doi.org/10.1002/bies.20323>.
- Odling-Smee, J., Laland, K. y Feldman, M. (2003). *Niche Construction: The Neglected Process in Evolution*. Princeton University Press.
- Oppenheim, P. y Putnam, H. (1958). Unity of Science as a Working Hypothesis. En H. Feigl, M. Scriven y G. Maxwell (eds.), *Concepts, Theories, and the Mind-Body Problem*. (pp. 3-36). University of Minnesota Press.
- Potochnik, A. (2014). Causal patterns and adequate explanations. *Philosophical Studies*, 172, 1163-1182.
- (2017). *Idealization and the Aims of Science*. The University of Chicago Press.
- Potochnik, A. y McGill, B. (2012). The Limitations of Hierarchical Organization. *Philosophy of Science*, 79(1), 120-140. DOI: <https://www.cambridge.org/core/journals/philosophy-of-science/article/abs/limitations-of-hierarchical-organization/8128A82639845535868EDB1EA640AB2C>.
- Pradeu, T. (2018). Genidentity and Biological Processes 96-113. En D. Nicholson y J. Dupré (eds.), *Everything Flows. Towards a Processual Philosophy of Biology*. (pp. 96-112). Oxford University Press.
- Rice, C. (2020). Universality and the Problem of Inconsistent Models. En M. Massimi y C. McCoy (eds.), *Understanding Perspectivism. Scientific Challenges and Methodological Prospects*. (pp. 85-108). Routledge.
- (2021). *Leveraging Distortions. Explanation, Idealization and Universality in Science*. The MIT Press.
- Richards, E. (2006). Inherited Epigenetic Variation—Revisiting Soft Inheritance. *Nature Reviews*, 7, 395-401. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrg1834>.
- Ringrose, L. (2017). *Epigenetics and Systems Biology*. Academic Press.
- Rouse, J. (2015). *Articulating the World: Conceptual Understanding and the Scientific Image*. The University of Chicago Press.
- Sarkar, S. (1998). *Genetics and Reductionism*. Cambridge University Press.
- Sellars, W. (1997). *Empiricism and the Philosophy of Mind*. University of Minnesota Press.
- Shapiro, J. (2011). *Evolution. A View from the 21st Century*. FT Press Science.
- Strevens, M. (2008). *Depth: An Account of Scientific Explanation*. Harvard University Press.
- Suárez, M. (2009). *Fictions in Science: Philosophical Essays on Modeling and Idealization*. Routledge.

- Sultan, S. (2015). *Organism & Environment. Ecological Development, Niche Construction and Adaptation*. Oxford University Press.
- Tollefson, T. (2009). *Cancer epigenetics*. Taylor and Francis.
- Trout, J. D. (2007). The Psychology of Scientific Explanation. *Philosophy Compass*, 2(3), 564-591. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1747-9991.2007.00081.x>.
- Vogt, G. (2017). Facilitation of Environmental Adaptation and Evolution by Epigenetic Phenotype Variation: Insights From Clonal, Invasive, Polyploid, and Domesticated Animals. *Environmental epigenetics*, 3, 1-17. DOI: <https://doi.org/10.1093/EEP/DVX002>.
- Waddington, C. (1942). The Epigenotype. *Endeavour*, 1, 18–20. DOI: <https://doi.org/10.1093/ije/dyr184>.
- (1957). *The Strategy of Genes. A Discussion of Some Aspects of Theoretical Biology*. Routledge.
- Walsh, D. (2018). Objectcy and Agency: Towards a Methodological Vitalism. En D. Nicholson y J. Dupré. (eds.), *Everything Flows. Towards a Processual Philosophy of Biology*. (pp. 167-185). Oxford University Press.
- Weisberg, S. (2013). *Simulation and Similarity: Using Models to Understand the World*. Oxford University
- Westerhoff, H., Winder, C., Messiaha, H., Simeonidis, E., Adamczyk, M., Verma, M., Bruggeman, F. y Dunn, W. (2009). Systems Biology: The Elements and Principles of Life. *FEBS Letters*, 583, 3882-3890. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2009.11.018>.
- Winsberg, E. (2018). *Philosophy and Climate Science*. Cambridge University Press.
- Woodward, J. (2003). *Making Things Happen. A Theory of Causal Explanation*. Oxford University Press.
- Wolkenhauer, O. (2011). Interview with Olaf Wolkenhauer. *The Reasoner*, 5(9), 139–143. URL: <https://research.kent.ac.uk/reasoning/wp-content/uploads/sites/1804/2019/06/TheReasoner-59.pdf>.
- (2014). Pushing Limits by Embracing Complexity. *IET. Systems Biology*, 8(6), 244-250. DOI: <https://doi.org/10.1049/iet-syb.2014.0031>.
- Wolkenhauer, O. y Green, S. (2013). The Search for Organizing Principles as a Cure Against Reductionism in Systems Medicine. *The FEBS Journal*, 280, 5938-5948. DOI: <https://doi.org/10.1111/febs.12311>.