



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

Instituto de Investigaciones Biomédicas.  
Instituto de Física.  
Facultad de Medicina.

Una ilustración abstracta de redes de organización, compuesta por líneas de color naranja que se entrelazan y forman una estructura compleja y orgánica, similar a una red neuronal o a una estructura celular.

## EL CÁNCER COMO ENFERMEDAD COMPLEJA: REDES Y NIVELES DE ORGANIZACIÓN.

Tesis que para obtener el grado de  
Licenciado en Investigación Biomédica Básica  
presenta

**EDGAR OCTAVIO VALADEZ BLANCO**

Asesor: Dr. Germinal Cocho Gil.

Mayo de 2008.



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

---

Facultad de Medicina.  
Instituto de Investigaciones Biomédicas  
Instituto de Física.

---

## EL CÁNCER COMO ENFERMEDAD COMPLEJA:

---

### REDES Y NIVELES DE ORGANIZACIÓN.

---

Tesis que para obtener el grado de  
Licenciado en Investigación Biomédica Básica  
presenta

**EDGAR OCTAVIO VALADEZ BLANCO**

Asesor: Dr. Germinal Cocho Gil.

**Facultad de Medicina**



---

México, D.F.

Junio de 2008.

# Agradecimientos:

*Fácil sería decir un “gracias a todos”, un “gracias a la humanidad”. Sin embargo eso sería demasiado abstracto y cometería quizás el error que traté de superar en esta tesis. De hecho, si alguno de ustedes, quisiera saber de qué hablan tantas y tantas hojas, podría decirlo en una frase: no olvidar nunca lo importante. No olvidar lo que nos antecede, lo que nos funda, no olvidar a todos y al todo que está allá, acá..en medio ni tampoco a la partecita, ésta que somos cada uno, cada rastro.*

*Faltarán nombres lo sé, como tantas cosas que faltaron a esta tesis. A los “olvidados” les pido comprensión tanto como se los pedí a mi jurado.*

Gracias a mi familia porque han sido mucho más que un accidente en la eternidad. Gracias Mamá por los “recuerdos del porvenir” que me heredaste desde tu mirada y tu fortaleza amorosa. Gracias a ti Papá, por el milagro de tu resucitación, por tus lágrimas siempre sinceras y llenas de nobleza que me enseñaron la frontera de la razón. Gracias a ti tío, porque tu sonrisa refleja el rostro más profundo y sincero de la inocencia humana.

Gracias a mis dos hermanos, mis únicos refugios en tiempos de guerra, los dos polos profundos del amor de Cristo... que me espera quizás, después de este rodeo de racionalidades a veces huecas.

Gracias Era, fuego hierático, por la mano sagrada y paciente de tu espera y tu llegada.

Gracias Jeshua, pequeña llama de vida, porque sin saberlo eres la única persona que hasta hoy me ha visto realmente.

Gracias Ange y David, por volverse mis hermanos y salvarnos de la melancolía familiar.

Gracias a toda la familia Valadez, que es grande tanto como su nobleza, tanto como la mirada cariñosa que mi tío Héctor nos dejó en nuestra memoria. A toda mi familia Blanco que es lo suficientemente pequeña como para resignificar lo importante, gracias tías, Leti, Gis. Gracias a tantos primos y sobrinos que corren sobre estas hojas tantos recuerdos de infancia y de nuevas miradas de adultos.

Gracias a mis compañeros de generación, bola de confundidos eternos, gracias porque por ustedes puedo decir que valió la pena permanecer en este sendero “biomédico”. Gracias sobre todo a ese club heterodoxo y ecléctico de biomédicos inadaptados y melancólicos: Heras, Gilberto y Homero y como no, también a Lucha, Leti, Ivonne, Mónica, Fabiola, Karina, Agustín, que juntos fuimos la hipótesis nula de la competencia absurda: *¡al diablo con las élites!*

Gracias Mar, porque la terca distancia sólo nos hizo escucharnos y acercarnos más que nadie.

Gracias a Germinal Cocho, porque acaso sin tu confianza no habría podido titularme con este trabajo y tampoco sin tus cortas, pero profundas frases que fueron guiando mi irreverencia y alergia a paradigmas.

Gracias a mis hermanos de lucha, por distraerme de lo que sólo en apariencia importa, por sacarme de mi tiempo y mi individualidad ególatra, incluyendo a veces... esta tesis. Sobre todo a ti, Maruca, que has sido una maestra, amiga y hermana en esos momentos en que parecía que el mundo caía ensangrentado sobre nuestros brazos. Gracias a ti Andrés, porque quizás sin todo lo que vivimos sería el científico que en realidad nunca quise ser, porque juntos con Leon Felipe salimos de esas noches de gritos y dolores que forjaron en nosotros una nueva visión del pensamiento, de la praxis y de lo que una casa realmente significa.

A todos mis hermanos de la OPC-CLETA: a ti Kay porque la memoria permanecerá siempre tras toda guerra. A ti Meche cuya energía me hace sentir un viejo cascarrabias. Gracias Enrique por que en realidad nada nos ha separado de lo que realmente nos une y unirá. A Laura, José Alfredo, Sirahuen, Anabel, Hugo, Mario, Estela y también todos los que se alejaron pero permanecen en lo que hoy tenemos.

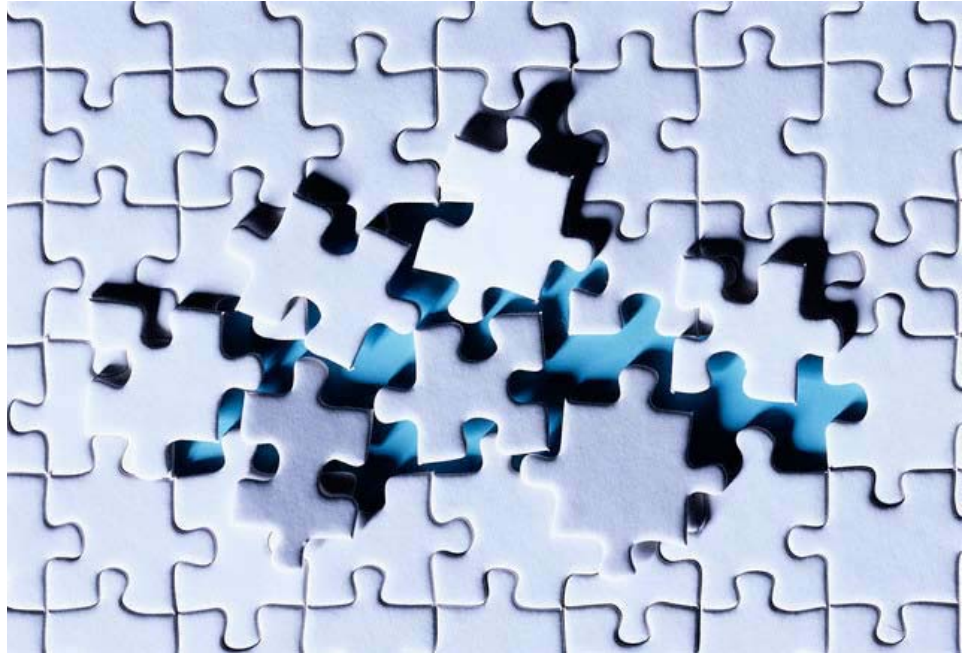
Y sobre todo quiero dar un gracias nuevito, lleno de presentes y futuros, a la Escuela de Cultura Popular, es decir a Hugo, Samuel, Javier, Violeta, Marcos, Adler, Ofelia, porque ahora siento como nunca el gozo de poder hablar de un “nosotros” que crece como un árbol, un gran ahuehuete de imposibles que realizaremos.

A los compañeros silenciosos e invisibles de mi carrera. Gracias a ti Mary quien eres testigo de mis estudios y cómo hice de la Biblioteca mi segunda casa; a ti Azu quien fuiste testigo de que a veces no tenía dinero ni siquiera para un disquete.

Para terminar y antes de que haga otra tesis de puros agradecimientos, quiero regresar a ese gracias que parecía abstracto, pero que será el más concreto: Gracias a mi pueblo vivo, a los niños de la calle, a los indígenas de Chiapas, a Nacho, Trini, América, Gloria Arenas. Gracias porque entraron en mi vida para nunca salir. No olvido. Nunca los olvido: a ustedes mi interés, mi horizonte, mi fin. No olvido a mi comunidad de la Joya que sabrá cuidar y ocupar mi casita y esos recuerdos sintetizados en el rostro de fuerza de Blanca, quienes han perdonado, losé.. mi distancia temporal. A ti Janeth mi compañera, mi hermana de trabajo.

A mi pueblo, que nunca me leerá, pero que haces que lea, que nunca comerá conmigo pero que permite que coma, a ti Palestino, a ti Africano, a ti Mexicano, que aunque el cáncer irrumpa en tu cuerpo, tu seguirás irrumpiendo en la historia. Por ti ...todo, mi vida, mis ideas... contigo mi felicidad, mi libertad, mi verdad.

# 1. Esquema.



*“Hacer una tesis significa aprender a poner orden en las propias ideas y a ordenar los datos: es una especie de trabajo metódico; supone construir un “objeto” que, en principio, sirva también a los demás. Y para ello no es tan importante el tema de tesis como la experiencia de trabajo que comporta.”*

**Umberto Eco**

|   |           |
|---|-----------|
| <b>1. Esquema.</b>  | <b>3</b>  |
| <b>2. Resumen.</b>  | <b>9</b>  |
| <b>3. Objetivos</b>   | <b>13</b> |
| <b>4. Planteamiento del Problema.</b>   | <b>17</b> |
| <b>I. Origen.</b>   | <b>18</b> |
| <b>II. Importancia: Punto de partida social.</b>  | <b>19</b> |
| A) El cáncer dentro del contexto de salud y desarrollo.   | 19        |
| B) El cáncer como segunda causa de muerte en el mundo.  | 20        |
| C) Impacto relativo del cáncer.   | 20        |
| D) La gravedad e importancia del cáncer depende del punto de partida social.  | 21        |
| E) El cáncer en un mundo de “desarrollo humano” desigual.   | 22        |
| F) El México del cáncer.  | 27        |
| G) El componente cultural del cáncer.   | 28        |
| H) El cáncer en México.   | 31        |
| H) Delimitación social del cáncer, pero necesario para su comprensión y tratamiento.  | 33        |
| <b>III. Balance científico.</b>   | <b>35</b> |
| A) El problema de la definición: no existe.   | 35        |
| B) Paradigma molecular del cáncer.  | 37        |
| C) Principales limitaciones de los trabajos específicos y generales basados en enfoques genéticos moleculares.  | 39        |
| E) Los sistemas complejos en el estudio del cáncer y de la vida.  | 43        |
| F) Cáncer en el problema de la interdisciplina.   | 45        |
| <b>5. Hipótesis.</b>  | <b>47</b> |
| <b>6. Metodología.</b>  | <b>51</b> |
| A) Primera Problemática: De lo experimental a lo matemático.  | 52        |
| B) Segunda Problemática: de general a lo particular.  | 53        |
| C) Tercera problemática: de los fundamentos a la historia.  | 53        |
| D) Cuarta problemática: de la ciencia a la epistemología.   | 56        |
| E) Quinta problemática: la necesidad de integración, la dialéctica.   | 57        |
| <b>7. Fundamentos.</b>  | <b>59</b> |
| <b>7.1 Fundamentos Biológicos</b>   | <b>61</b> |
| <b>I. El cáncer es una enfermedad de sistemas multicelulares.</b>   | <b>62</b> |
| A) Propiedades sistémicas y celulares distintas.  | 62        |
| B) El cáncer, excepción humana.   | 63        |
| <b>II. La comprensión del cáncer se relaciona estrechamente con la comprensión de dos procesos generales dentro de los organismos multicelulares:</b> | <b>63</b> |
| <b>el desarrollo y el mantenimiento de las estructuras y funciones vitales para la sobrevivencia de la especie.</b>                                   | <b>63</b> |
| <b>III. El desarrollo de un organismo multicelular: piedra angular del conocimiento sobre el cáncer</b>   | <b>64</b> |
| A) Qué es el desarrollo.  | 64        |
| B) Implicaciones biológicas del desarrollo.   | 64        |
| C) La relación célula-ambiente determina mucho de la jerarquía y el proceso ontogénico y canceroso.   | 66        |
| <b>IV. Principios generales de la homeostasis: adaptación y patología, punto de partida del cáncer</b>  | <b>67</b> |
| A) Organismo como un todo y en un ambiente.   | 67        |
| B) La adaptación y la enfermedad, desde el nivel celular al nivel sistémico.  | 68        |
| C) Homeostasis y las estructuras funcionales que la permiten.   | 69        |
| D) Algunos principios de la patología y dinámica de adaptación en el nivel celular .  | 72        |
| <b>V. La desregulación del ciclo celular como el problema paradigmático del cáncer.</b>   | <b>73</b> |
| <b>VI. El fenotipo celular canceroso.</b>   | <b>76</b> |
| A) Estudios sobre células transformadas.  | 76        |
| B) Las características esenciales del comportamiento celular cancerígeno  | 77        |
| <b>VII. Bases moleculares del comportamiento canceroso.</b>   | <b>78</b> |
| A) Oncogenes.   | 78        |
| B) Supresores de tumor.   | 78        |
| C) Modelos de tumorigénesis.  | 79        |
| <b>VIII. Traducción de las fuerzas estructurales y mecánicas en respuestas biológicas: el modelo de tensesguridad.</b>                                | <b>80</b> |

|  |            |
|--|------------|
| A) Los tres dominios físicos en la regulación extracelular del crecimiento y el tamaño celular.  | 80         |
| B) El medio extracelular.  | 80         |
| C) Mecanismos de control estructural en el nivel celular: el citoesqueleto.  | 81         |
| D) El puente entre el citoesqueleto y el medio extracelular: integrinas y moléculas de adhesión.   | 82         |
| E) La mecano transducción.   | 82         |
| F) La complejidad estructural y mecánica del control del crecimiento celular.  | 83         |
| G) El modelo de tensegridad.   | 85         |
| <b>7.2 Fundamentos Físicos</b>   | <b>91</b>  |
| <b>I. El componente físico-químico de la vida como superación del vitalismo.</b>   | <b>92</b>  |
| <b>II. La crisis del reduccionismo físico-matemático ante fenómenos complejos como la vida</b>   | <b>93</b>  |
| A) Las 4 fuerzas como problema fundamental de la física y el intento de una teoría del todo.   | 93         |
| B) La crisis de la física de mecanismos: relatividad, mecánica cuántica y teoría del caos.   | 94         |
| C) El problema de los procesos organizativos.  | 95         |
| D) La desilusión de una teoría del todo.   | 95         |
| <b>III. Los sistemas complejos y las dinámicas no lineales: hacia la comprensión del nivel de organización mesoscópico: la vida.</b>               | <b>96</b>  |
| A) Introducción: la síntesis de categorías y metodologías, el inicio de una nueva forma de concebir y de hacer ciencia                             | 96         |
| B) Principales categorías de los sistemas complejos.   | 96         |
| C) Ejemplos clásicos de los fenómenos complejos y sus propiedades.   | 101        |
| D) El Evo-Devo y las implicaciones estructurales en la Biología de los sistemas complejos.   | 102        |
| E) Algunos ejemplos de la factibilidad de usar categorías de los sistemas complejos en el estudio de la vida.                                      | 106        |
| F) Nivel mesoscópico del universo.   | 106        |
| <b>IV. Redes complejas.</b>  | <b>107</b> |
| A) Naturaleza interconectada de la realidad.   | 107        |
| B) Estructura y función.   | 107        |
| C) Los tres principales modelos de redes. Fig. 7.10  | 108        |
| D) Principales categorías en los estudios sobre redes complejas.   | 109        |
| E) Redes libres de escala.   | 110        |
| F) Redes jerárquicas.  | 114        |
| G) Redes complejas y sistemas biológicos.  | 116        |
| <b>8. Resultados</b>   | <b>119</b> |
| <b>8.1. DE LA PARTE AL TODO: El cáncer como una disrupción jerárquica de los mecanismos de organización y desarrollo del sistema multicelular.</b> | <b>121</b> |
| <b>I. Los genes como redes y sistemas.</b>   | <b>121</b> |
| <b>II. La célula como sistema mecánico.</b>  | <b>128</b> |
| <b>II. La célula cancerosa como sistema bio-mecánico en el ambiente.</b>   | <b>129</b> |
| <b>III. El microambiente canceroso como sistema.</b>   | <b>130</b> |
| <b>IV. El tejido como sistema.</b>   | <b>135</b> |
| <b>V. El tumor como sistema.</b>   | <b>142</b> |
| <b>V. El organismo como sistema.</b>   | <b>144</b> |
| <b>VI. Otros procesos sistémicos.</b>  | <b>145</b> |
| <b>VII. Conclusiones parciales 1: sistemas y propiedades emergentes. Figura 8.15.</b>  | <b>147</b> |
| <b>8.2 DEL TODO A LAS PARTES: El cáncer como una disrupción de los procesos de adaptación y mantenimiento del sistema multicelular.</b>            | <b>150</b> |
| <b>I. El cáncer en el mapa de las enfermedades humanas.</b>  | <b>150</b> |
| <b>II. Del ambiente a la célula.</b>   | <b>152</b> |
| <b>III. Conclusiones parciales 2: restricciones sistemas y propiedades emergentes</b>  | <b>156</b> |
| <b>8.3 HACIA UNA HISTORIA NATURAL DE LA COMPLEJIDAD DEL CÁNCER.</b>  | <b>159</b> |
| <b>8.4 EL CÁNCER DESDE OTROS NIVELES DE ORGANIZACIÓN.</b>  | <b>162</b> |

|   |                |
|---|----------------|
| <b>9. Discusión.</b>  | <b>167</b>     |
| <b>I. Lo normal y lo canceroso</b>  | <b>169</b>     |
| A) En el uso metodológico.  | 169            |
| B) En la naturaleza de la enfermedad.   | 169            |
| <b>II. Retos Intra-disciplinarios: la parte y el todo.</b>                          | <b>171</b>     |
| A) Biología: ¿demasiadas partes?  | 171            |
| B) Física: ¿demasiadas generalidades?   | 175            |
| <b>III. Retos Inter-disciplinarios: la complejidad del cuerpo-humano.</b>           | <b>180</b>     |
| A) Hacia un marco conceptual integral.  | 180            |
| B) El reto de una síntesis físico-biológica.  | 181            |
| C) Debate interdisciplinario.   | 183            |
| <b>IV. Reto transdisciplinario: del organismo al paciente como problema moderno</b> | <b>189</b>     |
| A) El organismo es un individuo social.   | 190            |
| B) Lo social: de factor a condición causal.   | 191            |
| C) Lo humano: objeto y sujeto.  | 193            |
| <b>V. El reto político.</b>   | <b>200</b>     |
| A) Los dos rostros del cáncer.  | 202            |
| B) El cáncer como crisis de la comunidad política.                                  | 202            |
| C) Factibilidad de una transformación sistémica.                                    | 204            |
| D) La pedagogía del ejemplo.  | 205            |
| <b>10. Conclusiones</b>   | <b>207</b>     |
| La complejidad molecular del cáncer.  | 209            |
| La complejidad histológica del cáncer.  | 210            |
| La complejidad físico-biológica del cáncer.   | 210            |
| Ínter: cáncer humano.   | 211            |
| La complejidad del ambiente y temporalidad del cáncer.                              | 211            |
| La complejidad del cáncer como individuo y social.                                  | 211            |
| La complejidad objetiva de la dimensión social del cáncer.                          | 212            |
| La complejidad subjetiva de la dimensión social del cáncer.                         | 212            |
| La complejidad del cáncer en su concreción histórico-social.                        | 213            |
| La complejidad del cáncer como reto político.                                       | 213            |
| La complejidad del cáncer como complejidad de lo real.                              | 213            |
| <br><b>Propuesta Metodológica.</b>  | <br><b>215</b> |
| <b>11. Apéndice.</b>  | <b>223</b>     |
| <b>11.1 Balance histórico del estudio sobre el cáncer</b>                           | <b>224</b>     |
| <b>11.2 Otros modelos de redes complejas.-</b>                                      | <b>229</b>     |
| <b>11.3 El cáncer como interacción de niveles de organización.</b>                  | <b>232</b>     |
| I. NIVEL EVOLUTIVO  | 234            |
| II. NIVEL HISTÓRICO   | 238            |
| III. NIVEL FÍSICO-BIOLÓGICO.  | 243            |
| IV. NIVEL MÉDICO-TECNOLÓGICO.   | 247            |
| V. NIVEL ÉTICO-POLÍTICO   | 255            |
| <b>12. Bibliografía</b>   | <b>257</b>     |



# Índice de figuras

|   |     |
|---|-----|
| 7.1. Estados de respuesta celulares y sistémicos frente al estrés ó el estímulo dañino.   | 69  |
| 7.2 El ciclo celular.   | 75  |
| 7.3 Tres dominios involucrados en el control mecánico del comportamiento celular.   | 82  |
| 7.4. Microtúbulos, Microfilamentos y filamentos intermedios en el citoesqueleto de células endoteliales:  | 83  |
| 7.5 ¿Cómo el crecimiento diferencial local dirige los patrones de los tejidos, en la morfogénesis del epitelio y la angiogénesis.   | 84  |
| 7.6 Control de la forma celular independientemente del área total de contactos célula-matriz extracelular,  | 86  |
| 7.7. Estructura de tensegridad.   | 87  |
| 7.8. Tensegridad en la célula.  | 88  |
| 7.9. Modelos de tensegridad elaborados con palos y ligas.   | 89  |
| 7.10. Diversas alternativas de redes complejas.   | 108 |
| 7.11 Ilustración esquemática (izquierda) de una red libre de escala,  | 111 |
| 7.12 El tamaño relativo $S$ (a), (b) y el promedio de las distancias entre dos nodos $l$ (c).   | 112 |
| 7.13. Coeficiente de agrupamiento para redes libres de escala.  | 112 |
| 7.14 La red jerárquica.   | 115 |
| 7.15 Coeficiente de agrupamiento se mantiene independiente del tamaño.  | 116 |
| 7.16. Características del interactoma de la levadura.   | 117 |
| 8.1 El circuito integrado emergente de la célula.   | 122 |
| 8.2 La red de p53.  | 124 |
| 8.3. El componente sistémico en el nivel molecular.   | 126 |
| 8.4. El proceso de integración de los estudios de sistemas moleculares termina con la comprensión del origen, desarrollo y expresión de las redes de interacción molecular.   | 127 |
| 8.5 El paisaje epigenético: de la metáfora al mecanismo.  | 129 |
| 8.6. Microambiente del campo de invasión del tumor en el huésped.   | 131 |
| 8.7. Interacciones moleculares en el frente de invasión.  | 133 |
| 8.8 La organización del epitelio en el embrión y en un tumor pancreático.   | 134 |
| 8.9 Modelo micromecánico del control morfogenético durante el desarrollo del epitelio.  | 137 |
| 8.10. La flexibilidad mecánica de la matriz extracelular y la dirección física de la distorsión influye en la posición donde las células ensamblaran sus adhesiones focalizadas y la orientación en la que se mueven.     | 138 |
| 8.11 Control de la morfogénesis del pulmón alterando la tensión del citoesqueleto con una modulación de la señalización de Rho.   | 138 |
| 8.12 Diagrama esquemático de un modelo mecánico de la diferenciación de un tejido normal y canceroso basado en el remodelaje de la membrana basal y su correspondiente reestructuración tensional de la forma del tejido. | 139 |
| 8.13 Correlación cualitativa entre las proteínas del citoesqueleto y las de señalización.   | 140 |
| 8.14 Arquitectura del genoma y las eras de investigación en el cáncer.  | 146 |
| 8.15. Conclusiones Parciales 1. El cáncer como una disrupción de los mecanismos de organización y desarrollo del sistema multicelular.  | 149 |
| 8.16 El cáncer en la red genética y la red de enfermedades humanas.   | 151 |
| 8.17 Ejemplo de la organización jerárquica de las funciones vitales en el sistema auditivo.   | 153 |
| 8.18. Los relojes circadianos controlan la proliferación celular y la apoptosis desde el nivel sistémico  | 154 |
| 8.19. Conclusiones parciales 2. El cáncer como disrupción de sistemas globales de adaptación y mantenimiento.   | 157 |
| 8.20. Marco conceptual mínimo para explicar la complejidad físico-biológica del cáncer. Del todo a la parte y de la parte al todo. Ambos necesarios.  | 161 |
| 8.21. Cáncer como sistema de sistemas complejos.  | 165 |
| 9.1 De lo particular a lo universal.  | 176 |
| 11.1 Distribución de grado de una red azarosa.  | 234 |
| 11.4 Coeficiente de Agrupamiento de una red azarosa.  | 234 |
| 11.3 Entre el orden y el desorden.  | 235 |
| 11.4 Distribución de grado del modelo Watts –Strogatz   | 236 |
| 11.5 Osteoma craneal típico   | 241 |

## Índice de tablas, gráficas y cuadros.

|   |     |
|---|-----|
| Cuadro 4.1 La salud mundial: <i>todo depende del cristal donde se nazca.</i>  | 23  |
| Cuadro 4.4. Principales alcances y limitaciones en la comprensión general del cáncer.   | 41  |
| Cuadro 4.5 Niveles mínimos de organización y su relación intuitiva con los modelos de tenseguridad y redes complejas.                           | 45  |
| Cuadro 12.1 El cáncer en el siglo XIX: comprensión básica del proceso.  | 236 |
| <br>  |     |
| Tabla 4.1. Mortalidad de adultos: probabilidad de morir entre los 15 y 60 años de edad, por causas , en algunas regiones epidemiológicas, 2002. | 22  |
| Tabla 4.2 Pobreza de ingreso por región, algunos años comprendidos entre 1987 y 1998.   | 25  |
| Tabla 4.3. Persisten las privaciones masivas, 2000. (cifras en millones).   | 26  |
| Tabla 6.1 BIOLOGÍA DE LAS CAUSAS ÚLTIMAS Y PRÓXIMAS   | 56  |
| Tabla 7.1. Respuestas celulares al daño.  | 75  |
| Tabla 9.1. Diferencias conceptuales fundamentales entre la visión externalista y la internalista.   | 183 |
| Tabla 9.1 Características de la investigación multi, inter y trans disciplinaria.   | 188 |
| Tabla 11.1. Jerarquía de aberraciones biológicas en carcinogénesis  | 253 |
| Tabla 11.2 Componentes histológicos de una displasia / atipia epitelial.*   | 258 |
| Tabla 11.3. Escala del daño en el DNA en los diagnósticos moleculares.  | 259 |
| Tabla 11.4 Clases de terapia molecular anticancer.  | 261 |
| <br>  |     |
| Gráfica 4.1. Los tipos de cáncer que más mortalidad causan.   | 29  |
| Gráfica 4.2. Consumo de cigarros per capita.  | 30  |
| Gráfico 4.3 Obesidad en el Mundo.   | 31  |
| Gráfico 4.4. Los tipos de cáncer más mortíferos.  | 33  |
| Gráfica 4.5 Los tres cánceres más mortales en México.   | 33  |

## 2. Resumen.



*“...entonces el Corazón del Cielo les echó un vaho sobre los ojos,  
los cuales se empañaron como cuando se sopla sobre la luna de  
un espejo.*

*Sus ojos se velaron y sólo pudieron ver lo que estaba cerca,  
sólo esto era claro para ellos.  
Así fue destruida su sabiduría y todos los conocimientos de los  
cuatro hombres,  
origen y principio de la raza...”*

**POPOL VUH**

Con el aumento en las tecnologías genómicas de investigación experimental, se ha superado parte de la abstracción metodológica y descriptiva del mecanicismo genético que había reducido al cáncer a una enfermedad genética, para plantear ahora el reto de la interpretación de la información de escalas sistémicas.

Por su parte el estudio de los múltiples factores relacionados con la enfermedad ha llevado a definir al cáncer como una enfermedad compleja, abriendo así el reto de poder integrar los conocimientos sobre tales factores en una visión y definición compleja de la enfermedad.

Para poder enfrentar ambos retos, este trabajo retoma dos modelos de la física de los sistemas complejos: tenseguridad y redes complejas, como una estructura conceptual desde donde se puedan interpretar y articular los conocimientos experimentales del cáncer hacia una historia natural de la enfermedad que considere los diversos niveles de organización que atraviesa. Así mismo se organizan los múltiples factores referidos para construir un planteamiento de investigación interdisciplinaria.

Los resultados muestran que el componente genético y molecular del cáncer se puede comprender desde el concepto y propiedades sistémicas de redes complejas como un primer paso que nos permita explicar el modo en que una mutación o remoción de genes específicos (como oncogenes y supresores de tumor) pueden alterar comportamientos celulares globales (proliferación, apoptosis, etc.) y estructurar jerárquica y modularmente la totalidad de interacciones moleculares que ocurren simultánea y autorganizativamente en el tránsito de una célula normal a cancerosa.

Sin embargo, pudimos ver que tales sistemas y redes moleculares no pueden comprenderse sino en relación con la arquitectura de los tejidos y los procesos de histogénesis y citodiferenciación que los caracterizan y donde el modelo de tenseguridad puede explicar los modos y procesos bio-mecánicos que logran articular y desarticular jerárquicamente a la célula con el microambiente, a éste con el tejido y a éste con la estructura tridimensional que constituyen.

Tanto el sistema molecular y celular como el histológico, son parte a su vez de una dinámica biológica que deviene en el organismo multicelular como totalidad (fenotípica) y que este trabajo organizó en un marco conceptual desde donde podemos ubicar dos procesos que aunque son simultáneos, aun no se comprenden de manera unitaria: el proceso constructivo del cáncer (de la parte al todo) que lo define como una disrupción jerárquica de los mecanismos de organización celular (desarrollo), y el proceso deconstructivo del cáncer (del todo a la parte) que lo define como una disrupción jerárquica de los procesos de adaptación y mantenimiento de las estructuras del organismo (homeostasis y morfostasis).

Ambos procesos globales se presentan como dos visiones de la naturaleza del cáncer y del organismo en cuanto tal, sintetizadas en las diferencias interdisciplinarias que existen entre la visión genómico-funcional y la visión de los sistemas complejos. Un puente entre estas dos visiones implica conciliar dos principios de organización donde el todo es más que las partes (propiedades emergentes no reducibles a la explicación de sus partes) y donde la parte es más que el todo (cualidades y singularidades), mismos que los modelos de tensegridad y de redes pueden cumplir interdisciplinariamente en la medida en que se apliquen teórica y experimentalmente.

Por otro lado, la organización de los factores relacionados con el cáncer, muestra que la complejidad del cáncer y el reto de la interdisciplina implica la consideración de diversos espacios de causalidad, temporalidades y ambientes. Desde esta perspectiva el cáncer es un proceso complejo, no sólo por la gran cantidad de factores moleculares, o ambientales, sino porque que resulta de la interacción simultánea del organismo con al menos 5 horizontes de organización y de comprensión: nivel evolutivo, histórico-social, físico-biológico, médico-tecnológico y ético-político. Todos los niveles plantean ya una distinción del organismo como cuerpo humano y social, y por lo tanto el reto de comprender el componente cultural del cáncer no sólo como estadísticas epidemiológicas sino como un reto transdisciplinario de transformación social.

La discusión de las implicaciones que emergen desde estas construcciones teóricas fueron contextualizadas dentro de los debates intra-inter y transdisciplinarios, que incluyen los supuestos y principios, así como las metodologías y criterios de cientificidad de la naturaleza y la sociedad. El conocimiento y desarrollo explícito de este espacio histórico y social, donde el cáncer adquiere su diferenciación y matiz político-cultural (en su relación con el llamado “desarrollo”), coloca a la ciencia sobre el cáncer (como comunidad intersubjetiva) ante la disyuntiva ética de ser o no ser crítica de la injusticia, la opresión y la desigualdad (asociados a la causalidad y desarrollo del cáncer) como los efectos esenciales de un sistema mundo capitalista, de un espacio geopolítico y de una Modernidad donde el cáncer se desarrolla, estudia y trata ineludiblemente.

La síntesis de esta comprensión nos permite establecer 10 niveles jerárquicos de complejidad y una propuesta metodología que resumen los retos y enfoques planteados en este trabajo, y desde los cuales podemos ya articular una nueva definición de la complejidad asociada al cáncer y una nueva metodología donde la crisis de una abstracción metodológica o ideológica se supera con la concreción, estudio y conciencia de sistemas superiores que devienen, en última instancia, en la totalidad histórica y en el reto político de su transformación (deconstructiva) y formación (constructiva) sistémica.

# 3. Objetivos



*“Hoy que en mis ojos brujos hay candelas,  
como en un condenado,  
Dios mío, prenderás todas tus velas,  
y jugáremos con el viejo dado...  
Tal vez, ¡oh jugador! Al dar la suerte  
del universo todo,  
surgirán las ojeras de la Muerte,  
como dos ases fúnebres de lodo”*

**César Vallejo. Los dados eternos.**

# Objeto

## Generales

- 1 Analizar y delimitar** los principales alcances de la concepción genética y molecular del cáncer .
- 2 Integrar, organizar y sistematizar** los principales procesos, estructuras, sistemas y niveles de organización físico-biológica relacionados con el cáncer.
- 3 Analizar teóricamente** la factibilidad y alcances de dos novedosos modelos y categorías: redes complejas y tensegridad, dentro de las propiedades presentes en el desarrollo de la enfermedad.
- 4 Contribuir en la construcción** de una visión interdisciplinaria del cáncer desde la física de los sistemas complejos y la biología molecular y profundizar en los retos y las implicaciones del trabajo interdisciplinario.
- 5 Organizar teóricamente** los factores no delimitados por las fronteras del organismo humano, que afectan directa o indirectamente tanto la causalidad y desarrollo de la enfermedad como su estudio y solución.
- 6 Analizar la relación y diferenciación** de la sociedad en la fenomenología de la enfermedad.
- 7 Crear un trabajo integral** que pueda servir como punto de partida para nuevas investigaciones y programas de lucha contra el cáncer.

# tivos

## Particulares.

**i** Realizar una investigación documental que integre y fundamente los principales avances en la comprensión biomédica de los procesos y estructuras que se presentan en el cáncer.

**ii** Fundamentar desde la física y desarrollar desde las ciencias biomédicas los modelos de redes complejas y de tensegridad prioritariamente en el nivel celular e histológico de la enfermedad.

**iii** Discutir en términos conceptuales y metodológicos la construcción de puentes interdisciplinarios desde el estudio de los modelos analizados.

**iv** Mediante un estudio genérico e introductorio, agrupar los principales factores que han hecho plantear al cáncer como una enfermedad compleja y discutir sus implicaciones en el estudio de la enfermedad.

**v** Retomar los estudios epidemiológicos, sociales y filosóficos necesarios para ubicar y comprender el papel de lo social en el estudio de la enfermedad y en su posible resolución.

**vi** Hacer explícito las citas de las fuentes interdisciplinarias consultadas para clarificar y anteponer pedagógicamente el debate dentro del conocimiento y lenguaje científicamente aceptado



## 4. Planteamiento del Problema.



*Desigualdades en la salud reflejan desigualdades en la sociedad en general; ellas proveen quizás el más convincente índice de la desigualdad. (...) La ocurrencia del cáncer dentro de la población puede ser estudiada en diferentes niveles, incluyendo formas de entidades sociales, "el individuo", un órgano o sistema particular, o una molécula particular. Las causas del cáncer pueden ser también estudiadas en estos distintos niveles, incluyendo los factores socioeconómicos, el estilo de vida y alteraciones genéticas en células. Claramente, existen ventajas en comprender las causas en todos los niveles en los que pueda ser analizado. Aunque los factores de riesgo como el fumar tabaco puede parecer que opera principalmente en el nivel individual, su exposición puede deberse a un amplio rango de factores políticos, económicos y sociales(...)*

*la historia de la salud pública muestra que los cambios en el nivel de poblaciones es usualmente más fundamental y efectivo que cambios en el nivel individual.*

*Kogevinas M. et al. Social inequalities and cancer. IARC. 1997.*

## I. Origen.

*Lo difícil en ciencia no es encontrar las respuestas correctas, sino plantear las preguntas en forma correcta.*  
Albert Einstein.



La pretensión originaria de este trabajo era la de usar dos modelos matemáticos propuestos por la física de los sistemas complejos (redes y tensegridad) para tratar de entender las relaciones esenciales que subyacen los dos procesos biológicos que definen al cáncer: tumorigénesis y metástasis.

Elegir las variables y ponerlas a interactuar en un modelo matemático pretendía ser el núcleo central de este trabajo.

Sin embargo, el estudio conceptual (paso inexorable en toda tesis de licenciatura) del cáncer se fue presentando como un problema teórico y práctico que en sí mismo trascendía la esfera del espacio de los fenómenos unicausales, y que no bastaba con enunciarlo como “complejo” para comprenderlo.

El cáncer muestra innumerables procesos que rebasan el espacio molecular y físico, para ser trascendido por una red de interacciones sociales, evolutivos y culturales que forman parte del debate que hoy gira en torno al cáncer.

¿Cuáles son los parámetros, las variables fundamentales que elegir para poder modelar matemáticamente al cáncer?

Desde la formación biomédica y no matemática que tengo, me di cuenta que el proceso de uti-

lización de modelos en biología no puede hacerse sin tener antes las preguntas correctas y éstas sólo pueden hacerse desde un marco conceptual lo suficientemente amplio como para no haber sacrificado la complejidad misma del fenómeno.

Fue entonces que surgió la necesidad de hacer un nuevo planteamiento teórico que me permitiera comprender el estudio epistemológico que existe en torno a la enfermedad, para ubicar los planteamientos sobre el cáncer no sólo en su aspecto biomédico sino en el de otras áreas o sistemas de la realidad.

El resultado de estos trabajos es una metodología que busca dar elementos para crear puentes entre disciplinas que estudian al cáncer.

El no poner un modelo matemático y un modelo experimental me pone en la difícil tarea de legitimar el trabajo y la metodología teórica ante los requisitos comúnmente exigidos tanto por biólogos moleculares como por físicos.

Es así que este trabajo ha buscado fundamentar cada una de sus tesis e hipótesis en trabajos ya reconocidos y aceptados por la comunidad científica y social, de tal modo que las referencias sean el sustento de mis propuestas y no espontaneísmos o elucubraciones prístinas.

## II. Importancia: Punto de partida social.



*“Dejar a seres humanos sin comida es una falta que ninguna circunstancia atenúa: aquí no se aplica la distinción de lo voluntario e involuntario (...) Ante el hambre de seres humanos la responsabilidad se mide objetivamente Emmanuiel Levinas, Totalidad e infinito, 1968, pág. 175.*

### A) El cáncer dentro del contexto de salud y desarrollo<sup>1</sup>.

Parece obvio enunciar la importancia que tiene el hacer una investigación sobre el cáncer, ya que es comúnmente sabido la gravedad de este problema en el mundo entero. Bastaría exponer algunas de las cifras que resaltan la ONU y la OMS para dejar por sentado que el cáncer es una enfermedad que está cimbrando la mayoría

<sup>1</sup> Un punto de partida se ubica como tal, sólo cuando se considera el contexto o sistema que lo funda. En este trabajo constantemente se hará tal relación entre la parte y el todo, el resultado de tal metodología es una delimitación del objeto de estudio, que en este apartado corresponde a una delimitación social del cáncer.

de las naciones y que incrementa su incidencia de manera alarmante.

En México los tumores malignos provocaron el 12.7 % del total de defunciones del año 2001, siendo la segunda causa de muerte en nuestra población<sup>2</sup>. Estas cifras son alarmantemente similares a las que se han medido a nivel mundial, ya que la enfermedad es también la segunda causa de muerte, con el 12,5 % de todas las defunciones<sup>3</sup>. Así mismo en el mundo se encuentran 22.4 millones de personas luchando contra la enfermedad, y cada año se le suman más de 10 millones de casos nuevos.

Este trabajo pretendía poner sólo estas estadísticas mínimas que corroboran las afirmaciones comunes de la gravedad del cáncer. Sin embargo, al ir a las fuentes de donde surgen estas

<sup>2</sup> INEGI. *Porcentaje de defunciones generales por sexo y causa, 1990-2001*. www.INEGI.gob.mx.

<sup>3</sup> Organización Mundial de la Salud. *Informe sobre la Salud en el Mundo 2004*. Ginebra. Anexo estadístico. Cuadro 2. p132.

cifras, aparecieron innumerables conclusiones por las que la OMS, la ONU e incluso el Banco Mundial alertan sobre la abrupta desigualdad de la situación mundial de salud y desarrollo que prevalece en nuestro planeta y en nuestro país, cifras que ubican la verdadera gravedad del problema del cáncer.

Ubicar el problema dentro del universo social, no sólo sirve para justificar administrativa o burocráticamente la investigación, sino que permiten delimitar el problema de estudio (en este caso el cáncer) dentro de su dimensión real y ver el modo en que el componente social e histórico puede estar incidiendo en la dinámica misma de la enfermedad.

## B) El cáncer como segunda causa de muerte en el mundo.

Decir que el cáncer es la segunda causa de muerte en el mundo, pierde significado si se abstrae en qué consiste la idea de este mundo, y cómo muere la gente en él. Si sólo se deja esta afirmación pareciera que el cáncer y enfermedades no transmisibles serían las nuevas pandemias de la humanidad. Sin embargo, resulta obligado preguntar si el cáncer es una prioridad de investigación en países como Sierra Leona, continentes como África o en regiones como Chiapas.

Así pues, el mundo al que se refiere esta contundente y alarmante estadística es un mundo habitado por más de 6338 millones de seres humanos, distribuidos en más de 200 países con una lengua y una cultura particular y con una situación interna de salud y desarrollo muchas veces desigual y heterogénea.

## C) Impacto relativo del cáncer.

De los 45 millones de muertes de adultos, de 15 años o más, registrados en 2002, 32 millones, es decir, cerca de tres cuartas partes se debieron a enfermedades no transmisibles.

Dentro de estas enfermedades, se encuentran principalmente aquellas relacionadas con el corazón, el cáncer y los traumatismos; juntas cada año matan a más de 26 millones de personas en el mundo.

El Cáncer es la segunda causa de muerte en el mundo, ya que representa más de 7.1 millones de muertes anualmente, lo cual significa un porcentaje mayor de muertes, que el causado por el

SIDA, la tuberculosis y la malaria juntas.

El cáncer es uno de los factores más importantes de la carga de morbilidad y lo será cada vez más en los decenios venideros. Se estima que el número anual de casos nuevos pasará de los 10 millones registrados en 2000 a 15 millones antes del 2020.

El aumento de las tasas de mortalidad por enfermedades no transmisibles es un hecho esperado frente al aumento de la esperanza de vida mundial. En los países pobres el 48% de las muertes de adultos, casi una de cada dos muertes, tienen lugar después de los 60 años, mientras que en los países ricos asciende a 78%; es decir los adultos pobres del mundo están muriendo prematuramente<sup>4</sup>.

Sin embargo las enfermedades transmisibles siguen azotando a la humanidad entera. El Sida se ha convertido en una de las principales causas de muerte en el mundo y es responsable de una de cada dos defunciones de adultos con edades comprendidas entre los 15 y 69 años<sup>5</sup>.

A nivel mundial, la mayor parte de los países ya están haciendo frente a la doble carga de las enfermedades transmisibles y no transmisibles. En las regiones de mortalidad alta del mundo, casi la mitad de la carga de morbilidad es atribuible ahora a enfermedades no transmisibles. El envejecimiento de la población y los cambios en la distribución de los factores de riesgo han acelerado estas epidemias en la mayor parte de los países en desarrollo. Tabla 4.1

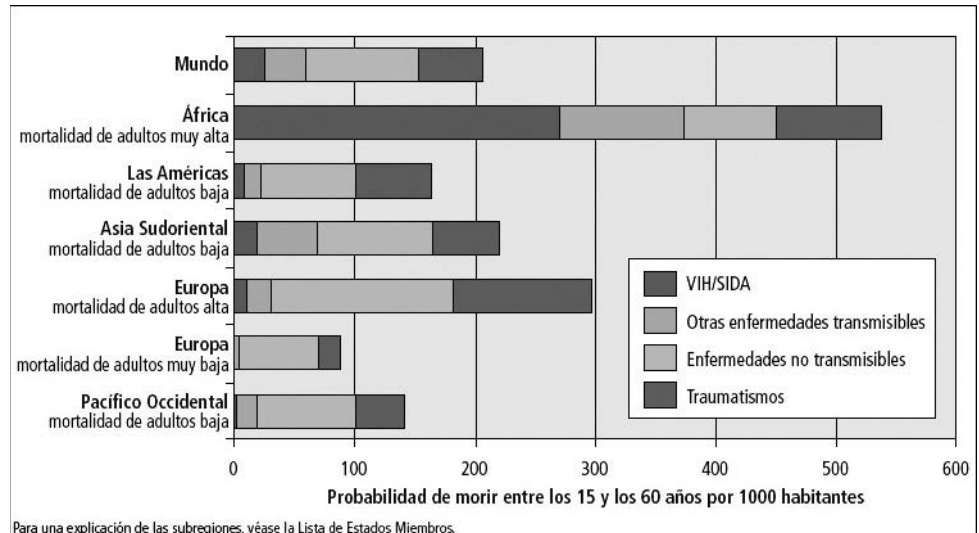
Así pues, la salud a nivel mundial presenta dos facetas: por un lado las enfermedades tienden a ser No-transmisibles, crónicas y degenerativas como el cáncer, síntomas de un envejecimiento y homogenización de su población; y por otro lado enfermedades transmisibles como el SIDA, siguen siendo la prioridad en grandes regiones del orbe.

Ambos tipos de enfermedades están afectando gravemente a las regiones más pobres y vulnerables del orbe, haciendo que la esperanza de vida en el mundo esté dividida entre la de los países desarrollados que llega casi a los 80 años y

<sup>4</sup> Íbidem.

<sup>5</sup> Esta enfermedad cada día infecta a más de 11000 personas y provoca la muerte de más de 6000 personas.

El SIDA es la prioridad política, económica y sanitaria en varias regiones del mundo, como en África donde comienza a ser una pandemia. (véase Figura 4). Es tan drástico su impacto, que de no ser por el SIDA la esperanza de vida al nacer en la región africana habría sido en 2002 de casi 6 años más alta.



**Tabla 4.1. Mortalidad de adultos: probabilidad de morir entre los 15 y 60 años de edad, por causas, en algunas regiones epidemiológicas, 2002.**

Las enfermedades no transmisibles causan el mayor número de muertes en la mayor parte del mundo. En África es el SIDA el causante de la mayor pandemia que se haya conocido sobre el continente. Cabe aclarar que en un informe más reciente, la OMS plantea que las estadísticas sobre el sida habían sido sobre-valoradas y si bien el SIDA no es la primera causa de muerte ya, sigue siendo una de las primeras y más incesantes causas de muerte. Las enfermedades cardíacas son las primeras, el cáncer por su parte sigue siendo la segunda.

la de los países pobres que apenas supera los 60.

#### D) La gravedad e importancia del cáncer depende del punto de partida social.

Con los datos anteriores podemos ver que las mediciones sociales de salud están no solamente divididas entre el tipo de enfermedades sino en el desarrollo humano que tiene la nación o región que se analiza. Para sintetizar y esclarecer esta desigualdad, los informes mundiales hacen una comparación entre dos niñas que nacen en un mismo momento pero una en un país de desarrollo alto y la otra en uno de bajo. Véase cuadro 4.1.

Esto quiere decir, que la importancia de una enfermedad estará determinado fundamentalmente no por las cifras promedios sino por el contexto nacional del que forma parte, -dicho en categorías aceptadas- dependiendo del grado de “desarrollo humano”<sup>6</sup> de la región o país.

Es así que, aunque las cifras promedio indican

<sup>6</sup> Cfr. Apartado siguiente para definición del desarrollo humano, según la ONU.

que la situación global de la salud en los adultos mejora<sup>7</sup>, o que las investigaciones científicas se traducen en avances de salud mundial, los datos muestran un empeoramiento prolongado en la salud de millones de personas.

En algunas partes de África Subsahariana, no sólo no se ha mejorado sino que se ha empeorado, de hecho la inversión de la tendencia ha sido tan drástica que las tasas actuales de mortalidad adulta superan los niveles registrados tres decenios atrás<sup>8</sup>.

De este modo, se puede ver que las cifras de salud mundial, que se hacen en términos globales, pierden su poder de extrapolación ante aquellas cifras por región que muestran un mundo dividido entre aquellos que tienen acceso a los

<sup>7</sup> Mientras que en 1955 el riesgo de morir era una media de 354 por cada 1000, para el año 2002 fue de 207 por cada 1000.

<sup>8</sup> En términos globales, la tasa de mortalidad adulta más elevada a nivel de país, es casi 12 veces superior a la tasa de mortalidad más baja. Es decir existen desigualdades que hacen pensar que el tiempo y la modernidad no han pasado por regiones globales, dejando en la precariedad, en una “edad media” a millones de personas que hoy no viven más de 50 años. Cfr. Organización Mundial de la Salud. *Informe sobre la salud en el Mundo 2003*. Ginebra. p 4, 8, 10,11,15,17,18,19,21,22 y 24



**Cuadro 4.1 La salud mundial: todo depende del cristal donde se nazca.**

Mientras que la esperanza de vida de una niña nacida hoy bien en Japón es de unos 85 años, la de otra nacida en el mismo momento en Sierra Leona es de 36 años. La pequeña japonesa recibirá vacunas, una nutrición adecuada y una buena educación. Si decide ser madre, gozará de una atención de maternidad alta. Con los años, cuando envejezca, quizás contraiga enfermedades crónicas, pero tendrá a disposición tratamiento y servicios de rehabilitación excelentes: podrá recibir medicamentos cuyo valor anual promedio será de unos US\$ 550, o mucho más si es necesario.



Entretanto, la muchacha de Sierra Leona tiene escasas posibilidades de recibir vacunas y una alta probabilidad de tener un peso inferior al normal durante toda su niñez. Probablemente se casará en la adolescencia y dará luz a seis niños, o más, sin asistencia ni tecnologías novedosas. Uno o más de sus hijos morirán durante la lactancia y ella misma correrá un riesgo elevado de muerte durante el parto. Si se enferma, podrá recibir como promedio unos US\$ 3 por año en medicamentos. Si sobrevive a la edad madura, contraerá enfermedades crónicas pero, sin acceso a un tratamiento adecuado, morirá prematuramente.



servicios y tecnologías de salud y aquellos que no sólo no tienen acceso a estos servicios sino que incluso son privados de los mínimos recursos de sobrevivencia.

**E) El cáncer en un mundo de “desarrollo humano” desigual.**

Pero ¿qué significa hablar de la salud (y por lo tanto del cáncer) en términos de “países en desarrollo” y “países desarrollados”? ¿A qué se refiere la ONU cuando dice que hay 1200 millones de personas habitando países desarrollados, 5,171 millones habitando en países “en vías de desarrollo” de los que 735 millones están en los llamados países “de bajo desarrollo”?

Para la ONU, el índice del desarrollo humano (IDH), principal indicador de “progreso”, se establece a partir de las mediciones de logros en términos de esperanza de vida, educación e ingresos reales ajustados. Se centra en las cuatro capacidades físicas que considera de mayor importancia:

- vivir una vida larga y saludable,
- disponer de educación
- tener acceso a los recursos necesarios para disfrutar de un nivel de vida digno
- participar en la vida de la comunidad.

Desde este punto de vista existen 55 países cuyo desarrollo humano es alto, 86 países de “desarrollo humano medio” y 34 de desarrollo humano bajo.

En el número uno se encuentra Noruega y en el último Sierra Leona. México es el último

9 Cfr. PNUD. *Informe sobre el Desarrollo Humano Mundial*

2004. Ginebra. 2004. p 122

## Cuadro 4.2. La profunda y creciente desigualdad del mundo.

**Los pobres:**

De un total de 6000 mil millones de habitantes, 2800 millones –casi la mitad- viven con menos de US\$2 diarios, y 1200 millones – una quinta parte- viven en condiciones de pobreza extrema con menos de US\$1 al día (12).

**Los ricos:**

Tres ciudadanos estadounidenses -Bill Gates, Paul Allen y Warren Buffett- poseen, juntos, una fortuna superior al PIB de 42 naciones pobres, en las cuales viven 600 millones de habitantes.



país del rango de países con alto desarrollo humano, después de países como Argentina, Chile y Cuba. 30 países de un total de 34 de la parte inferior de éste índice, es decir casi todos los países de “desarrollo humano bajo” están en África Subsahariana.

Este informe de la ONU coincide en esencia, con los informes sobre el desarrollo elaborados por el Banco Mundial. De acuerdo con ambos organismos nuestro Mundo se caracteriza por una gran pobreza en medio de la abundancia.

Jamás se había producido tanta riqueza, pero jamás había estado tan mal distribuida. El rendimiento anual de la economía mundial creció de \$31 mil millones dólares en 1990 a \$42 mil millones en 2000 ( en 1950, el rendimiento mundial había sido de \$6.3 miles millones).

El PIB mundial, calculado hoy en US\$25 billones, es el retrato de la brutal acumulación de riquezas en manos de pocos: los países del G-7 (Estados Unidos, Canadá, Inglaterra, Francia, Italia, Alemania y Japón) detentan US\$18 billones. Los US\$7 billones restantes deben ser repartidos entre más de 180 países<sup>10</sup>.

<sup>10</sup> Banco Internacional de Reconstrucción y Fomento/ BANCO MUNDIAL. *Informe sobre el Desarrollo Mundial 2000/2001*. Lucha contra la pobreza. Washington, p 3

El ingreso promedio en los 20 países más ricos es 37 veces superior que el de las 20 naciones más pobres; y esta brecha se ha duplicado en los últimos 40 años<sup>11</sup>.

Los pobres se hunden cada vez más en las garras de la miseria y los ricos cada vez poseen más y más riquezas<sup>12</sup>. (Veáse Cuadro 4.2 y tabla 4.3)

Hay que recordar que la desigualdad económica no sólo refleja la diferencia del ingreso monetario, sino que representa la exclusión de miles de millones de personas a los recursos mínimos de sobrevivencia y su desarrollo cultural de los que la ONU sólo mide sus impactos.

En un mundo capitalista, el ingreso monetario no sólo es un indicador más dentro de una tabla estadística, el dinero significa la posibilidad de

<sup>11</sup> Manifiesto del Foro Social Mundial. *El Grito de los Excluidos*. Sao Paulo, Brasil. 12 de octubre del 2000.

<sup>12</sup> Mientras que hay miles de millones con apenas un dólar en el bolsillo para sobrevivir, la riqueza de Bill Gates el presidente de la empresa Microsoft supera los 48 000 millones de dólares. De hecho las riquezas de los dos principales accionistas de Microsoft ( Gates y Allen) son mayores que los 65000 mil millones de dólares que perdieron los países en el 2003, a raíz de 700 catástrofes ocurridos a lo largo y ancho del planeta, con un horrible saldo de 75 000 muertes.

| Región                          | Población incluida al menos en un estudio<br>(porcentaje) | Personas que viven con menos de US\$1 al día<br>(millones) |         |         |         |         |
|---------------------------------|---|--|---------|---------|---------|---------|
|                                 |   | 1987   | 1990    | 1993    | 1996    | 1998*   |
| Asia oriental y el Pacífico     | 90,8  | 417,5  | 452,4   | 431,9   | 265,1   | 278,3   |
| Con exclusión de China          | 71,1  | 114,1  | 92,0    | 83,5    | 55,1    | 65,1    |
| Europa y Asia central           | 81,7  | 1,1  | 7,1     | 18,3    | 23,8    | 24,0    |
| América Latina y el Caribe      | 88,0  | 63,7   | 73,8    | 70,8    | 76,0    | 78,2    |
| Oriente Medio y Norte de África | 52,5  | 9,3  | 5,7     | 5,0     | 5,0     | 5,5     |
| Asia meridional                 | 97,9  | 474,4  | 495,1   | 505,1   | 531,7   | 522,0   |
| África al sur del Sahara        | 72,9  | 217,2  | 242,3   | 273,3   | 289,0   | 290,9   |
| Total                           | 88,1  | 1.183,2  | 1.276,4 | 1.304,3 | 1.190,6 | 1.198,9 |
| Con exclusión de China          | 84,2  | 879,8  | 915,9   | 955,9   | 980,5   | 985,7   |

| Región                          | Parte de la población que vive con menos de US\$1 al día<br>(porcentaje) |      |      |      |       |
|---------------------------------|--|------|------|------|-------|
|                                 | 1987   | 1990 | 1993 | 1996 | 1998* |
| Asia oriental y el Pacífico     | 26,6   | 27,6 | 25,2 | 14,9 | 15,3  |
| Con exclusión de China          | 23,9   | 18,5 | 15,9 | 10,0 | 11,3  |
| Europa y Asia central           | 0,2  | 1,6  | 4,0  | 5,1  | 5,1   |
| América Latina y el Caribe      | 15,3   | 16,8 | 15,3 | 15,6 | 15,6  |
| Oriente Medio y Norte de África | 4,3  | 2,4  | 1,9  | 1,8  | 1,9   |
| Asia meridional                 | 44,9   | 44,0 | 42,4 | 42,3 | 40,0  |
| África al sur del Sahara        | 46,6   | 47,7 | 49,7 | 48,5 | 46,3  |
| Total                           | 28,3   | 29,0 | 28,1 | 24,5 | 24,0  |
| Con exclusión de China          | 28,5   | 28,1 | 27,7 | 27,0 | 26,2  |

Nota: El umbral de pobreza es de US\$1,08 sobre la base de la PPA de 1993. Las estimaciones de la pobreza están basadas en datos sobre el ingreso y el consumo de los países de cada región en las que se dispone al menos de un estudio correspondiente al período de 1985-98. Cuando los estudios no coinciden con los años del cuadro, las estimaciones se han ajustado utilizando el estudio más próximo disponible y aplicando la tasa de crecimiento del consumo deducida de las cuentas nacionales. Utilizando el supuesto de que la muestra de países incluidos en los estudios es representativa del conjunto de la región, se ha estimado luego el número de personas pobres por región. Este supuesto es, obviamente, menos sólido en las regiones donde la cobertura de los estudios es menor. Puede obtenerse información más detallada sobre los datos y la metodología en Chen y Ravallion (2000).  
a. Datos preliminares.  
Fuente: Banco Mundial, 2000b.

**Tabla 4.2 Pobreza de ingreso por región, algunos años comprendidos entre 1987 y 1998.**

Más de la mitad de la humanidad vive en la tragedia de la miseria. 1200 millones de personas con menos de un dólar en sus manos callosas. 80 millones de ellos son latinoamericanos, decir casi el 15 % de la población latinoamericana.

realizar y efectivizar los progresos que el Mundo Moderno ha logrado.(véase tabla 4.4)

Tan sólo el 4 % de las riquezas de las 225 familias más ricas del mundo permitiría que toda la población mundial pudiera cubrir sus necesidades básicas y dispusiera de los servicios sociales elementales a nivel de salud, educación y alimentación<sup>13</sup>.

110 millones de niños (1 de cada 5) no asisten a la escuela. 900 millones de adultos (1 de cada 5) no saben leer ni escribir, de los cuales el 98 % vive en países en desarrollo; las dos terceras partes son mujeres. Con 6000 millones de dólares se podría dar instrucción básica a toda la población humana, y se gastan 8000 millones en cosméticos en Estados Unidos.

Con 9000 millones de dólares se podrían generar la infraestructura necesaria de acceso a agua potable que carecen más de 1200 millones de personas de países de bajos y medianos in-

gresos; pero Europa gasta 11,000 millones en helados.

2000 millones de personas carecen de servicios sanitarios adecuados, lo que las hace vulnerables a enfermedades evitables y muerte prematura. Con 13,000 millones de dólares se les podría dar salud y nutrición básica a ellos y a todo el mundo, pero Europa y Estados Unidos gastan 13,000 millones en mascotas<sup>14</sup>.

100,000 millones de dólares anuales es la cifra exorbitante que la ONU y 189 naciones han pactado para que con se cumplan en el año 2015, las “metas del milenio” que incluyen

- erradicar la pobreza extrema y el hambre,
- lograr la enseñanza primaria universal,
- promover la igualdad entre los géneros y la autonomía de la mujer,
- reducir en dos terceras partes la mortalidad infantil
- mejorar la salud materna en tres cuartas partes,

<sup>13</sup> Rouer, Maximilien. *Cifras a favor de la sostenibilidad de la Tierra*. En La Tierra Vista desde el Cielo. Editions de Le Martiniere. Paris.2002.p449.

<sup>14</sup> PNUD. *Informe sobre el desarrollo 1998*. Ginebra. 1998



| Región                                 | Personas que viven con menos de USD1 al día (PPA en USD) | Total población desnutrida <sup>a</sup> | Niños en edad de primaria que no asisten a la escuela | Niñas en edad de primaria que no asisten a la escuela | Mortalidad anual de niños menores de cinco años | Personas sin acceso a fuente de agua mejorada | Personas sin acceso a saneamiento adecuado |
|--|--|---|---|---|---|---|--|
| <b>África</b>                          |  |   |   |   |   |   |  |
| Subsahariana                           | 323  | 185                                     | 44  | 23  | 5   | 273   | 299  |
| Estados Árabes                         | 8  | 34                                      | 7   | 4   | 1   | 42  | 51   |
| <b>Asia Oriental y el Pacífico</b>     | 261  | 212                                     | 14  | 7   | 1   | 453   | 1.004                                      |
| <b>Asia Meridional</b>                 | 432  | 312                                     | 32  | 21  | 4   | 225   | 944  |
| <b>América Latina y el Caribe</b>      | 56   | 53                                      | 2   | 1   | 0   | 72  | 121  |
| <b>Europa Central y Oriental y CEI</b> | 21   | 33                                      | 3   | 1   | 0   | 29  | ..   |
| <b>Mundo</b>                           | 1.100  | 831                                     | 104   | 59  | 11  | 1.197   | 2.742                                      |

a. 1996 - 2000.  
Fuente: Banco Mundial 2003a, 2004f; UNESCO 2003; ONU 2003.

**Tabla 4.3. Persisten las privaciones masivas, 2000. (cifras en millones).**

La pobreza y la desigualdad se traducen en exclusión social. Una cantidad cada vez mayor de personas tienen hambre, es analfabeta, y muere por falta de saneamientos mínimos.

- combatir el VIH-SIDA, el paludismo y otras enfermedades graves,
- garantizar la sostenibilidad del medio ambiente y
- fomentar una asociación mundial para el desarrollo<sup>15</sup>.

Sin embargo, los países desarrollados no sólo no están comprometidos en erradicar la desigualdad de desarrollo, sino que incluso han preferido invertir en aquellos rubros que terminen por erradicar a la humanidad entera.

Por ejemplo, Estados Unidos gasta 400 000 millones de dólares en su presupuesto militar, acaparando la competencia criminal en la que el mundo gasta más de un billón de dólares anuales en armas.

Y son estos países “desarrollados”, los que se plantean como la referencia de lo que los países sub-desarrollados deben buscar, a pesar de que la idea y ejecución de este desarrollo mundial sólo ha provocado el incremento de las desigualdades sociales y el de un progreso que parece ser el

sinónimo de una catástrofe humana<sup>1617</sup>.

Una de las conclusiones de esta perspectiva socioeconómica del mundo bien podría ser la que la misma ONU declara:

*“Si observamos más allá de los promedios regionales*

16 Pero nuestra pobreza es la riqueza de otros. A escala mundial, cada año, los países pobres envían, al Norte rico, en concepto de deuda, más de 230 000 millones de dólares, es decir, los pobres pagan las comodidades, las frivolidades de un puñado de países que además tienen el orgullo cínico de detentar el poder político y económico de la maquinaria mundial.

17 Aunado a esta catástrofe económica, el ecocidio es el otro apellido del Mundo industrializado. Las condiciones ambientales se han deteriorado en muchos lugares en todo el planeta y seguirán empeorando si continúan las tendencias actuales. Desde los años 1950 se han degradado cerca de 2 millones de hectáreas de tierra en todo el mundo (el 23 por ciento del total de las tierras de cultivo, pastoreo, bosques y maderables). Dos terceras partes de todas las áreas de pesca son explotadas más allá de sus límites sostenibles, y la mitad o más pueden perecer en este siglo. En 2000 24% de las especies de mamíferos y el 12 % de las especies de pájaros estaban amenazadas de extinción. La industria arroja miles de millones de contaminantes a los mares y los aires para producir cualquier cosa excepto las mercancías que pudieran salvar a las vidas de los miles de millones de enfermos y dar un poco de comida a los millones de hambrientos. Los desiertos progresan 60 000 km<sup>2</sup> al año, y su rostro apocalíptico muestra la posibilidad de nuestro futuro. Cifras del Banco Internacional de Reconstrucción y Fomento/BANCO MUNDIAL. *Informe sobre el Desarrollo Mundial 2000/2001*. Lucha contra la pobreza. Washington.p 3

15 PNUD. *Objetivos del desarrollo del Milenio*. Informe sobre el desarrollo mundial 2003.

, dice la ONU, *descubriremos terribles retrocesos ya que el desarrollo dio marcha atrás en una cantidad inédita de países durante el transcurso de la década pasada. Por ejemplo, en 46 países las personas son más pobres de lo que eran en 1990 y en 25, más gente pasa hambre que hace una década*<sup>18</sup>

De este modo, podemos ver que el cáncer es una enfermedad que se desarrolla dentro de un contexto mundial y nacional (político, económico, cultural y ecológico) estructuralmente desigual y contradictorio mismo que obstaculiza la efectiva realización de la investigación básica y aplicada sobre el tema.

Las mediciones mundiales sobre la salud, población y desarrollo mundial y nacional muestran una situación generalizada de miseria, desigualdad y ecocidio. Hechos que persisten a pesar de que las condiciones humanas han mejorado más en último siglo que en todo el resto de la historia de la humanidad: la riqueza mundial, los contactos internacionales y la capacidad tecnológica son ahora mayores que nunca, pero la distribución de estas mejoras ha sido extraordinariamente desigual.

Esta catástrofe mundial de desigualdad económica ha provocado también, que la ciencia y la tecnología se diseñen, produzcan y consuman por una limitada y privilegiada población del mundo.

Si para el caso de la pandemia de SIDA que hoy sufre el continente Africano, podría haberse impedido o cuando menos detenido, si sus naciones tuvieran el dinero suficiente para comprar los tratamientos que se producen en los países industrializados<sup>19</sup>.

Para el caso del cáncer y aunque existen todavía dificultades para diferenciar los factores socioeconómicos, parece ser cada vez más claro que las clases sociales más desprotegidas tienden a tener mayor incidencia de cáncer que las clases altas. El consumo de tabaco, alcohol, el manejo de dietas, patrones reproductivos, comportamientos sexuales, agentes infecciosos,

exposiciones laborales y ambientales e incluso el mismo desempleo, todos tienen alguna relación con las diferencias socio-económicas en la incidencia de la enfermedad. El principal factor asociado con la poca sobrevivencia de los pacientes de cáncer de bajos recursos se establece en el acceso y uso de programas de diagnóstico del cáncer que prestan los servicios de salud<sup>20</sup>.

Así pues, a pesar de que la ciencia y el conocimiento se constituyen como bienes de la humanidad en general, la situación sanitaria de la población mundial y nacional, muestra que las grandes mayorías son excluidas de los frutos de estos bienes, ya que son propiedades privadas de unos cuantos monopolios científicos-tecnológicos con pretensiones de acumulación de ganancia, que obliga a los que la necesitan a tener el valor de cambio (dinero) para recibirla y efectivizar su valor de uso.

Hay que recordar que el SIDA como el cáncer representa no sólo un problema de salud: el padecimiento de estas enfermedades tienen implicaciones en todos los planos sociales<sup>21</sup>.

Lamentablemente los intentos mundiales para eliminar o al menos reducir estas contradicciones, se han quedado en intenciones caritativas, que no han impedido que los padecimientos sociales se sigan incrementando.

De los 10 millones anuales de casos nuevos de cáncer, 4,7 millones se registran en los países más desarrollados y casi 5,5 millones en los menos desarrollados. Se estima que el número anual de casos nuevos pasará de los 10 millones registrados en 2000 a 15 millones antes de 2020. Cerca de 60 % de estos casos nuevos se presentarán en las regiones menos desarrolladas del planeta.

Así pues, aunque esta enfermedad ha sido

20 Kogevinas M et al. *Social inequalities and cancer*. IARC Scientific publications. No. 138. Lyon 1997.

21 "Se han subestimado gravemente los costos económicos y sociales del VIH/SIDA a largo plazo en muchos países. En la actualidad, proyecciones más precisas auguran que algunos países del África subsahariana se enfrentarán al colapso económico si no logran controlar sus epidemias, sobre todo porque el VIH/SIDA debilita y mata a adultos que, están en la flor de la vida. Los datos del presente informe y del próximo Informe mundial del ONUSIDA y la OMS confirman que la devastación social que causa la epidemia sigue aumentando. Es vital reforzar la prevención para proteger a las generaciones futuras, pero también lo es extender el tratamiento antirretroviral para salvaguardar la estabilidad y la seguridad de las comunidades, los países y las regiones, así como para fortalecer los cimientos del desarrollo futuro." Ídem.p7

18 PNUD. *Informe sobre el Desarrollo Humano Mundial 2004*. Ginebra. 2004. p 122

19 "Casi seis millones de personas del mundo en desarrollo morirán en un futuro próximo si no reciben tratamiento, pero en 2003 sólo se les estaba dispensando a 400 000. En septiembre de ese mismo año, la OMS, el Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/SIDA (ONUSIDA) y el Fondo Mundial declararon que la falta de acceso al tratamiento del SIDA con antirretrovirales constituye una emergencia sanitaria mundial." Organización Mundial de la Salud. *Informe sobre la Salud en el Mundo 2004*. Ginebra. P 6.

considerada frecuentemente como un problema de los países desarrollados, el hecho es que en los países en desarrollo se registra más de la mitad del total de casos de cáncer. En los países desarrollados el cáncer constituye la segunda causa de mortalidad, y los datos epidemiológicos hacen pensar que los países en desarrollo siguen la misma tendencia.

El hecho de que el Cáncer se expanda sobre las regiones pobres, es de esperarse cuando consideramos que la población que vive en los países ricos, o desarrollados, no incrementará su población en los próximos 50 años. Sin embargo se espera que para el año 2050 la Población mundial hacienda a unos 8, 918 millones, de los cuales 7 600 millones habitaran en las regiones menos desarrolladas, donde no existen las mínimos requerimientos de salud.

El cáncer caerá sobre el mundo como una bomba de tiempo, ya que de seguir las tendencias de desarrollos actuales, millones de personas no tendrán ni siquiera la morfina para apaciguar el dolor que puede provocar la enfermedad.

## F) El México del cáncer.

Las imágenes de la población, la salud y el desarrollo global son muy similares a la que conforman nuestra realidad nacional.

De acuerdo con la ONU y su índice de desarrollo humano, México es el último país que entra en la categoría de “desarrollo alto”, ubicándose en el lugar 55 de entre los 175 países estudiados<sup>22</sup>. Sin embargo, tal clasificación de nuestro país como un país “altamente desarrollado”, dista mucho de una valoración de lo que en términos sociales se vive.

México es un país económicamente dependiente de las potencias, mayoritariamente pobre, y con una desatención política en materia de salud, educación y trabajo.

Trece personas poseían una riqueza neta de más de mil millones de dólares, mientras que más de 23.5 millones de personas no podían comprar los alimentos necesarios para estar mínimamente nutridos, ni aun gastando todo su ingreso en ello<sup>23</sup>.

Mientras el ingreso promedio de 13 mexicanos multimillonarios ascendió a cerca de 1.9 millones

de dólares al día, el ingreso por persona de la población incapaz de comprar la canasta mínima de alimentación no rebasó más de un dólar diario.

La desigualdad en el ingreso se traduce en diferencias notables en indicadores del desarrollo humano de las personas, como lo muestran los siguientes datos:

- En el 10% de los hogares más ricos la tasa de mortalidad infantil es de 1.4%, mientras que en el 10% más pobre es de 3.1%.
- El 10% de los hogares más ricos tiene un porcentaje de personas de más de 12 años sin instrucción alguna de 1.1%, mientras que en el más pobre la tasa es de 19.3%.
- En los hogares más ricos prácticamente la totalidad de los menores de 15 años se encuentran en el sistema escolar, mientras que en el 10% más pobre uno de cada tres niños deja de asistir a la escuela antes de la edad mencionada.

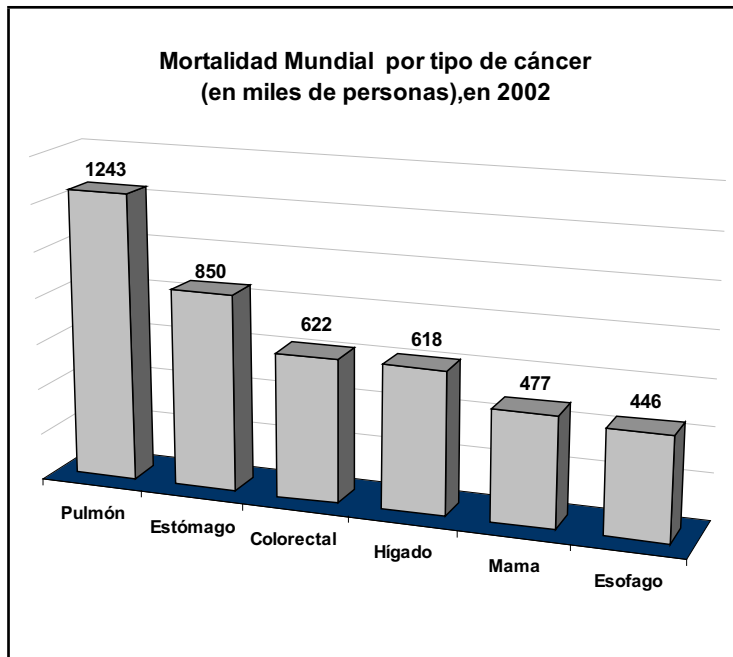
El listado que publica la revista *Forbes*, y que corresponde a las fortunas de casi 700 multimillonarios alrededor del mundo, revela que al cierre del año 2004 un conjunto de 10 mexicanos poseían una fortuna de 42 mil 500 millones de dólares, alrededor del 6 por ciento del valor del producto interno bruto (PIB) del país en el mismo periodo. Mientras un solo mexicano, el empresario Carlos Slim, acumuló un promedio de 1,966 millones de dólares anuales durante los últimos 9 años<sup>24</sup>, el 46% los hogares mexicanos obtienen un ingreso per cápita de alrededor de 730 dólares al año.

México es un país periférico y dependiente en casi un 80 % de la economía estadounidense. Esta sintomatología propia de un país subdesarrollado, se hace evidente en la desigualdad interna. Mientras que el PIB per cápita del Distrito Federal alcanza los 22 mil 816 dólares anuales, en Chiapas apenas se llega a los 3 mil 549 dólares. De hecho, al comparar los niveles del IDH alcanzados por el Distrito Federal y Chiapas con los de algunas regiones en el mundo, se observa que en México coexisten niveles de vida similares a los de países de la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico (OCDE), países ricos, así como aquellos que son muy inferiores al promedio mundial. En cierta forma, se podría decir que en el país conviven personas cuyos ni-

22 PNUD. *Informe sobre Desarrollo Humano Mexico 2002*. Mundi Prensa .2003

23 Ídem.

24 “Lo que constituyó uno de los incrementos más espectaculares observados jamás en la historia del capitalismo.” Amador González. *La fortuna de Slim creció 71% en sólo un año, reporta Forbes*. La jornada. 11, Marzo, 2005.



**Gráfica 4.1. Los tipos de cáncer que más mortalidad causan.** Entre éstos el cáncer de pulmón provoca el 2,2 % de todas las muertes mundiales y es atribuible al hábito de fumar.<sup>1</sup>

veles de vida no son muy diferentes a los de un país industrializado como Hong Kong y al de un país paupérrimo como El Salvador.

Es en las regiones más pobres donde también viven la mayoría de los pueblos indígenas de nuestro país. Dicha población está en muchas peores condiciones de vida que la población no indígena e incluso un poco peor que la población rural. El 97.1 son pobres y el 86 por ciento de los pobres indígenas viven en la indigencia. Su pobreza y su miseria no es debido a la lejanía de sus comunidades, ni al difícil acceso a los servicios, debe tomarse en cuenta que el 40.2 por ciento de los indígenas vive en localidades urbanas, una tercera parte de la cual se localiza en ciudades de más de cien mil habitantes. Las mega ciudades se erigen sobre la opresión de sus tradiciones culturales, y sobre el lomo de millones de mexicanos que cargan en sus espaldas todas las contradicciones de nuestra historia.

La clase gobernante de nuestro país, como la de otros tantos países en desarrollo, ha importado un modelo de Estado que establece sus prioridades de acción conforme a los lineamientos que impone el mercado mundial. Es así que nuestros gobernantes han desatendido todas las instituciones sociales (incluyendo la de la ciencia

y la de salud<sup>25</sup>) y han usado al Estado como un instrumento para mantener su permanencia en el poder y para defender sus privilegios sociales.

## G) El componente cultural del cáncer.

A pesar de que el cáncer en sí mismo se ve afectado por las condiciones materiales de desigualdad que prevalecen en el mundo y en nuestro país, existen ciertos factores culturales que inciden directamente en la epidemiología de la enfermedad y que deben ser considerados en toda etiología del cáncer.

De los 10 millones de casos nuevos de cáncer detectados cada año, al menos un tercio son previsible por medios tales como el control del consumo de tabaco y alcohol, la moderación en el régimen alimenticio y la vacunación contra la hepatitis viral B. El 43 % de las muertes por Cáncer son causadas por estos factores<sup>26</sup>. (Véase Gráfica 4.1)

### i. El Tabaco

El Tabaco causa el 30 % de la mortalidad mundial y es el único producto destinado a los consumidores que mata a la mitad de quienes lo utilizan regularmente<sup>27</sup>.

Si las tendencias actuales persisten, cerca de 500 millones de personas que hoy viven serán eventualmente asesinadas por el Tabaco, la mitad de ellos serán de edad mediana, y perderán entre 20 y 25 años de vida (1).

El tabaquismo será en muy poco tiempo la causa principal de muerte en el mundo, ocasionando más muertes que el SIDA, la mortalidad materna, los accidentes automovilísticos, los homicidios y suicidios combinados.

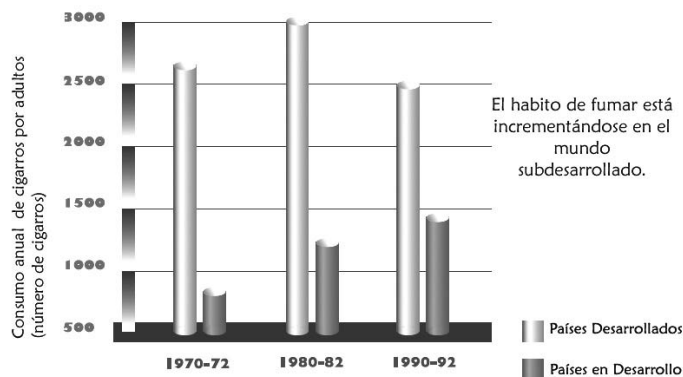
Sólo los países en desarrollo han tomado las medidas necesarias para reducir el consumo de tabaco, y han obtenido buenos resultados. Los países en desarrollo, por su parte, han incremen-

<sup>25</sup> El Estado mexicano dedica el 2,5 % su gasto público al sector de salud, lo que significa unos 190 mil millones de pesos, mientras que el pago a banqueros es de casi de más de 800mil millones de pesos.

<sup>26</sup> World Health Organization. *Global Action against Cancer*. Ginebra. 2003.

<sup>27</sup> OMS. *Programas Nacionales de lucha contra el Cáncer*. Resumen de orientación. 2002. Ginebra.

Tendencias en el consumo per capita de cigarros por adulto.



Fuente: WHO 1997 Tobacco or Health a Global Status Report  
Geneva, Switzerland

#### Gráfica 4.2. Consumo de cigarrillos per capita.

Los países desarrollados comienzan a disminuir sus elevadísimas tasas de consumo; inversamente los países en desarrollo incrementan con rapidez su consumo.

tado el consumo de tabaco. Para el año 2030, el 70 % de todas las muertes ocasionadas por el tabaquismo ocurrirá en los países en vías de desarrollo. (véase gráfica 4.2)

El uso del tabaco es la causa más evitable de muerte. Disminuyendo hoy a la mitad el consumo del tabaco, se prevendría la muerte de 20-30 millones de personas antes del 2025 y de 170-180 millones de personas antes del 2050, que son causadas por todas las enfermedades relacionadas con el tabaco, incluyendo el cáncer.

No es trivial que el cáncer de pulmón haya matado a más de 1,2 millones de personas, incrementándose casi el 30 % con respecto a 1990, ni que 3 de cada 4 fallecidos sean hombres. En las mujeres, por su parte, aunque el principal cáncer es el de mama, el de pulmón ya es el segundo más frecuente.

Sin embargo, cada día, aproximadamente 80 a 100 000 jóvenes de todo el mundo se vuelven adictos al tabaco. Si la tendencia continúa, 250 millones de niños y jóvenes vivos hoy en día, morirán en el futuro a causa de enfermedades relacionadas con el tabaco.

Mientras tanto las grandes productoras de cigarrillos, aumentan sus ganancias: Las compañías tabacaleras Philip Morris, Japan Tobacco y la British American Tobacco, son las tres multinacionales cigarreras más grandes del mundo. Cada una de ellas son dueñas y/o tienen en alquiler fábricas en al menos 40 países<sup>28</sup>. Para 1998, es-

28 OMS. *Verdades sobre Tabaco*. 11va Conferencia mundial

tas compañías tuvieron ingresos combinados por más de 88 billones de Dólares, una suma mayor que el producto interno bruto (PIB) de los siguientes países juntos: Albania, Armenia, Bahraín, Bolivia, Botswana, Bulgaria, Camboya, Camerún, Estonia, Guyana, Honduras, Jamaica, Jordán, Laos, Latvia, Madagascar, Moldova, Mongolia, Nepal, Nicaragua y Togo.

A pesar de las medidas preventivas que se han adoptado en varios países, las ganancias no disminuyen, por el contrario, entre los años de 1989 y 1999, los ingresos internacionales de la compañía tabacalera Philip Morris se incrementaron en un 226 %, a un monto de 27.4 billones de dólares, mientras que el margen de rendimiento de dichas ventas se remontaron al 400 %, unos 5.05 billones de dólares<sup>29</sup>.

Empresas enriquecidas por las enfermedades de miles de millones de adictos.

Cabe agregar que éstas compañías son además el reflejo de la explotación y la abismal desigualdad de los ingresos de las compañías. En un solo año, 1999, el presidente de la compañía Philip Morris recibió 20.6 millones de dólares de salario, bonos y opciones en la bolsa<sup>30</sup>.

Para el año 1997, en los Estados Unidos, país que tiene menos del 5 % del total de fumadores en el mundo, las compañías tabacaleras gastaron un total de 5,6 billones de dólares por concepto de desembolsos promocionales.

Los gobiernos de todo el mundo ponen anuncios preventivos en cada cajetilla de cigarrillo y gastan miles de millones de dólares para anunciarse en Televisión y otros medios. Pero la lucha de publicidades parece estar ganada desde antes por las empresas tabacaleras. En los Estados Unidos, se estima que el 86 % de los adolescentes que fuman, consumen las tres marcas de cigarrillos que tienen las mayores y más rigurosas advertencias (Marlboro, Camel y Newport), aún cuando estas marcas de cigarrillos constituyen solamente el 30 % del mercado para los adultos en ese país.

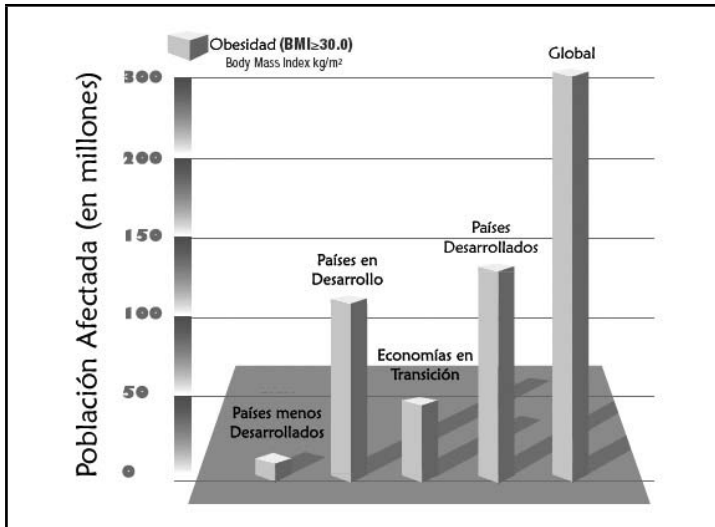
#### ii. Hábitos alimenticios.

Abundantes pruebas acumuladas en los últimos años indican que el exceso de peso y la obesidad van asociados a muchos tipos de cáncer, como los de esófago, colon y recto, mama, endometrio y riñón. Por ello se recomienda encareci-

sobre Tabaco y Salud. 2000.

29 Ídem.

30 OMS. *Programas Nacionales de lucha contra el Cáncer*. Resumen de orientación. 2002. Ginebra.



**Gráfico 4.3 Obesidad en el Mundo.**

En los países con altos ingresos, la gente come más pero hace menos ejercicio. Los países en desarrollo comienzan a adoptar este estilo de vida, el cual es un riesgo potencial, tanto para el cáncer como para múltiples enfermedades.

damente que en la edad adulta se vigile el peso y no se engorde, que se reduzca el aporte calórico y se haga ejercicio físico.

Esta última práctica también ha demostrado tener un efecto protector que reduce el riesgo de cáncer colorrectal. La composición del régimen alimentario reviste importancia porque las frutas y hortalizas posiblemente tengan un efecto protector que reduce los riesgos de contraer algunos tipos de cáncer, como los de boca, esófago, estómago y colon y recto. El consumo de grandes cantidades de carne en conservas y carne roja posiblemente vaya asociado a un aumento del riesgo de cáncer de colon y recto.

Otro aspecto del régimen alimentario claramente relacionado con el riesgo de cáncer es el consumo elevado de bebidas alcohólicas, que seguramente aumenta el riesgo de cáncer de la cavidad bucal, la faringe, la laringe, el esófago, el hígado y la mama.

Se estima que los factores dietéticos provocan el 30 % de los cánceres en el mundo occidental y el 20% en los países en desarrollo.

En los países con alto ingreso económico, la gente está comiendo más y ejercitándose menos, provocando un incremento en el peso corporal. En muchos países desarrollados, más de la mitad de la población adulta puede estar en sobrepeso y más del 25 % obesa. (Véase gráfico 4.3)

Actualmente más de mil millones de adultos sufren de sobrepeso y al menos 300 millones de ellos están clínicamente obesos. Los niveles actuales de obesidad van desde un 5 % en China, Japón y ciertas regiones de África, hasta más de 75% en Samoa.

La obesidad infantil ya es una epidemia en varias regiones del Mundo. Cerca de 17,6 millones de niños menores de 5 años tienen sobrepeso.

El problema es global y se extiende con rapidez en el mundo en vías de desarrollo, por ejemplo, en Tailandia la prevalencia de obesidad en niños entre 5 y 12 años, creció de un 12,2% a un 15% en sólo dos años.

La situación se vuelve absurda ya que en los países que se “desarrollan”, y que, según la OMS, “viven una transición nutricional”, la “sobre nutrición” coexiste con la desnutrición.

Pero la malnutrición, no es un problema de cantidad sino de distribución. Por ejemplo, hay países que almacenan una parte de su producción y, por otra parte, existen poblaciones que pasan hambre. Aunque más del 99% de nuestro alimento proviene de la tierra, alrededor del 40 % de los cereales que se producen se utilizan para alimentar a los animales. En los últimos 50 años el apetito por la carne se ha cuadruplicado. Para obtener más de 200 millones de toneladas al año, casi el 40 % del grano cosechado se destina al ganado. Se necesita un kilo de granos para producir un pan, pero prefieren usarse 8 kilos para producir un kilo de peso en el ganado. Pero la gente que paga prefiere la carne<sup>31</sup>.

Conforme los países en desarrollo se vuelvan más urbanizados, los patrones de cáncer, particularmente los que están más fuertemente asociados con la dieta y la actividad física, tienden a cambiar hacia los patrones que se presentan en los países económicamente desarrollados. Estos patrones también cambian cuando las poblaciones migran hacia otros países y adoptan distintos hábitos alimenticios, como es el caso de los 400 mil mexicanos que cada año emigran hacia los estados unidos.

Así pues, los países en desarrollo como el Nuestro, se enfrentan a una doble carga de riesgos: una es la histórica hambre de millones de personas en pobreza extrema que causa múltiples padecimientos secundarios y otra es la creciente tendencia a una mala alimentación que no nutre y que aumenta el riesgo de enfermedades crónicas como el cáncer.

31 OMS. *Global strategy on diet, physical activity and health*. WHO. ,2003.

Alrededor del 20% de la población en los países en desarrollo está crónicamente desnutrida. Cada día mueren más de 20 mil niños por desnutrición. Paradójicamente el mundo produce hoy más alimento por habitante que nunca antes. Existe suficiente comida para suministrar casi dos kilos por persona cada día: poco más de un kilo de granos, frijoles y nueces, cerca de medio kilo de carne, leche y huevos, y otro tanto de frutas y vegetales. Las verdaderas causas del hambre y la mala alimentación son la pobreza, la desigualdad y la falta de acceso a los mercados. Demasiadas personas son muy pobres para comprar el alimento que está disponible o carecen de la tierra y recursos para cultivarlo ellos mismos.

### iii. Infecciones

La infección crónica con el virus de la hepatitis B incrementa 40 veces el riesgo de cáncer de hígado. Estudios hechos en campañas de vacunación en Gambia, han demostrado que entre el 90 y el 95 % de las infecciones crónicas por Hepatitis B pueden ser prevenidas.

Así mismo, ya se hacen investigaciones para tratar otras infecciones o infestaciones que provocan determinados tipos de cáncer; como la infección por el virus del papiloma humano que es causa del cáncer del cuello uterino y la bacteria *Helicobacter pylori* que aumenta el riesgo de cáncer de estómago.

### iv. Hábitos capitalistas.

A través de dietas balanceadas y ejercicio, se pueden prevenir una tercera parte de todos los casos de cáncer, además la ejecución de un programa de prevención del cáncer en el marco de un programa integrado de prevención de las enfermedades no transmisibles constituye una estrategia nacional eficaz, puesto que no sólo sirve para el cáncer sino para las principales enfermedades no transmisibles que cada día degradan y matan a más personas.

El cáncer se relaciona con este modo de habitar el mundo, ya que aunque hay más de 200 países con hábitos y costumbres propios de sus culturas e historias, estamos viviendo una homogenización de hábitos como: fumar tabaco, dietas desbalanceadas y actividades físicas nulas. Estos hábitos y estilos de vida han incrementado la incidencia del cáncer.

La industrialización ha traído consigo también el desarrollo de nuevas sustancias con ca-

racterísticas epidemiológicas no previstas, que aunque cumplen una función dentro de las propiedades de las mercancías, han traído consigo efectos ambientales catastróficos. El cáncer está relacionado con la exposición prolongada a varios de estos agentes que son carcinógenos, por lo que los más afectados suelen ser los trabajadores de estas industrias, convirtiendo al cáncer en una enfermedad ocupacional que pocos gobiernos e industrias reconocen.

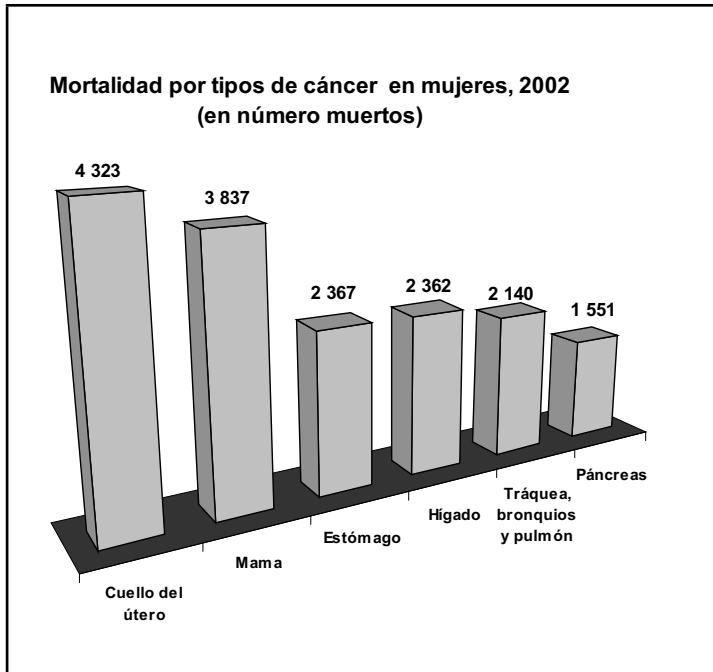
La globalización de la pobreza y la injusticia social, ha caminado en paralelo con la globalización de usos y costumbres propios de una cultura consumista, mediáticamente enajenada y psicológicamente nihilista que se traducen en padecimientos y enfermedades sociales. Tales costumbres, sintetizadas en el consumo de tabaco, el consumo de alcohol, la mala alimentación, la vida sedentaria y la obesidad son así mismo factores de riesgo comunes a otras enfermedades no transmisibles, como las enfermedades cardiovasculares, la diabetes y las enfermedades respiratorias que a su vez comienzan encabezar la lista de las causas de mortalidad a nivel mundial.

## H) El cáncer en México.

Para la población mexicana en edad productiva (de 15 a 64 años) los principales tipos de cánceres son el cuello uterino, el de mama y el de estómago. Mientras que para la población en edad posproductiva (más de 65 años) los principales tipos son el de pulmón, próstata y el de estómago. Estas cifras coinciden con algunos patrones de cáncer registrados a nivel mundial, por ejemplo, la alta incidencia del cáncer de pulmón de mama.

Sin embargo, el hecho de que el cáncer cervicouterino sea el cáncer que más muertes produce en las mujeres, es un indicador que se asocia con la insuficiencia de los programas de salud. El cáncer cervicouterino es curable si se detecta a tiempo, y en muchos países se ha reducido ampliamente su mortalidad. En el Mundo sólo 0,9 por ciento de todas las fallecidas murieron por cáncer cervicouterino, mientras que en nuestro país la proporción en el año 2002 fue de un 2,1 %, es decir más del doble de lo que se observa a nivel mundial (véase gráfico 4.4).

En las mujeres mexicanas, el cáncer es la segunda causa de muerte, pero su porcentaje dentro de su mortalidad general es muy alto, ya que provocó la muerte del 14,8 % de todas las



**Gráfico 4.4. Los tipos de cáncer más mortíferos.**

El Cáncer del cuello uterino es la causa de más del 2 % de todas las fallecidas, mientras que a nivel mundial este tipo de cáncer no figura entre los cánceres más comunes, puesto que, entre otras cosas, es sumamente prevenible.

mujeres que fallecieron<sup>32</sup>. Ésta cifra es considerablemente más alta que el 11,6 por ciento registrado a nivel mundial, lo que significa que el cáncer está afectando de manera alarmante a la población femenina de nuestro país.

En el caso de los hombres, el cáncer ha incidido en mucho menor proporción que la que se presenta a nivel mundial, ya que en el año 2001 el 11 % de todas las muertes fueron causados por algún tipo de cáncer, mientras que en el nivel mundial fue de un 13,3 %.

El cáncer de pulmón es el cáncer que más mexicanos mata, ya que provoca el 1,8 % de todas las muertes.

Si nuestro país sigue las tendencias mundiales, el cáncer de pulmón duplicaría su mortalidad y llegaría a un 3 %, como ocurre actualmente a nivel global. Lo que significaría un terrible incremento que el sistema de salud difícilmente podría tratar adecuadamente.

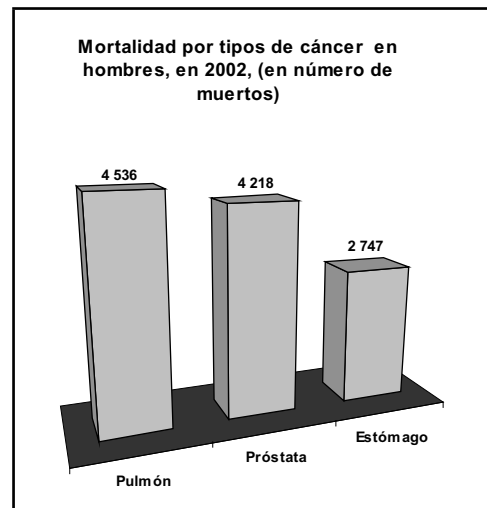
El cáncer de próstata, es el segundo tipo de cáncer más mortífero, con el 1,7% del total de fallecidos. Sin embargo, esta altísima mortali-

dad, casi el doble de la de la registrada e a nivel mundial (el 0,9%), es alarmante puesto que este tipo de cáncer puede ser prevenido y tratado si se tuviera un mínimo de campañas de salud para diagnosticarlo.

Por lo que al igual que el cáncer cérvico uterino, en las mujeres, la incidencia del de próstata en los hombres es una excepción mundial, siendo que la ONU nos considera un país de “desarrollo alto”, y que por lo tanto, su sistema de seguridad social debería de haber tomado las medidas mínimas para reducir esta mortalidad.

Gracias al panorama estadístico, podemos ver que ver que las contradicciones mundiales en materia de salud y desarrollo son sintetizadas en el dilema esencial de nuestro tiempo: la reproducción y desarrollo efectivos de la vida humana, que implica la relación efectiva entre los hombres y la naturaleza. La salud adquiere en este sentido una de las manifestaciones secundarias del estado geopolítico planteado desde las estadísticas epidemiológicas, que apuntan por su parte a un incremento en la mortalidad y en la incidencia de enfermedades complejas como el cáncer, las enfermedades cardiacas y el sida.

Las predicciones apuntan a que el cáncer será la primera causa de muerte en el mundo en el



**Gráfica 4.5 Los tres cánceres más mortales en México.**

Juntos, el cáncer de pulmón, de próstata y de estómago, causan más del 4 % del total de muertes en México, matando cada día a 30 personas.

<sup>32</sup> Secretaría de Salud. *Principales causas de mortalidad, en diversas edades, 2002*. www.ssa.gob.mx, marzo 2005.



mediano plazo<sup>33</sup>. Se volverá de este modo la prioridad sanitaria de países que aún no cuentan ni siquiera los mínimos frutos de la ciencia y la tecnología para resolver las enfermedades ancestrales y prevenibles emanadas de la pobreza.

país, es donde tendremos que establecer las prioridades y decisiones de investigación y de acción, si es que buscamos contribuir como científicos, estudiantes y como habitantes del mundo, en la superación real de las contradicciones sociales que hoy nos interpelan.

## **H) Delimitación social del cáncer, pero necesario para su comprensión y tratamiento.**

**E**n este trabajo hemos puesto sólo algunas estadísticas del mundo moderno, que muestran un poco del contexto tanto de la enfermedad del cáncer como el de este trabajo. Es un termómetro que nos indica la grave situación política, económica y sanitaria en la que nos encontramos.

Las causas materiales de estas problemáticas mundiales deben ser objeto de estudio y transformación práctica por parte de toda la humanidad. Y aunque este trabajo no abordará esa cuestión esencial, si busca al menos reconocer las contradicciones reales que subyacen a los planteamientos abstractos que aquí se expondrán.

Este trabajo sobre el cáncer surge desde y para el onceavo país más poblado en un mundo cuya población asciende a los 6300 millones de habitantes; desde y para la “onceava” economía de un mundo neoliberal globalizado, y para un país catalogado de “desarrollo alto” en un mundo con 5200 millones de seres infraviviendo en países no-desarrollados.

Surge también, para un país abismalmente desigual en todas las áreas del desarrollo de la vida humana, hundido en la pobreza, la injusticia social, la dependencia económica, la enajenación cultural y con una clase política distanciada de la realidad nacional.

Surge desde el principal centro de investigación y docencia de América latina en un país con 10 % de adultos analfabetos y desde un estudiante de una licenciatura enfocada y especializada en la investigación biomédica básica de las enfermedades.

Desde este panorama, desde este mundo y este

<sup>33</sup> De acuerdo con las estadísticas de la OMS el mundo experimentará un cambio sustancial en la distribución de las muertes de grupos jóvenes a grupos de edades mayores, y de enfermedades comunicables a enfermedades no comunicables. El cáncer en sus diversas manifestaciones se convertirá en la primera causa de muerte. OMS. World health statistic 2007.

### III. Balance científico.



*Detrás de la aparente neutralidad de las significaciones dadas  
(que es lo mismo si dijéramos reveladas)  
se esconde una efectiva construcción,  
histórica o psicológica  
sólo que enajenada o reprimida,  
de las significaciones para el hombre.*

*Tomás Segovia, en Poética Profética. FCE. México. 1985.*

#### A) El problema de la definición: no existe<sup>1</sup>.

¿Qué es el cáncer? Esta pregunta aparentemente moderna es en realidad una pregunta milenaria<sup>2</sup> ya que esta enfermedad ha aparecido ante los seres humanos desde mucho antes que las disciplinas actuales existieran<sup>3</sup>.

<sup>1</sup> Anterior a la medición social que una estadística del cáncer muestra y que fue el paso del apartado anterior, se encuentra un marco teórico científico, que establece la definición y el lenguaje de lo que se pretende medir.

<sup>2</sup> Cfr. Nivel histórico, del capítulo 8 de este trabajo.

<sup>3</sup> Este carácter antiguo de la enfermedad resalta con la

Este carácter transhistórico del cáncer ha hecho que exista un vasto conocimiento acumulado sobre el proceso; sin embargo, en la búsqueda de una definición consensuada del cáncer (paso inexorable de todo diseño de investigación<sup>4</sup>), se puede descubrir que aún no la hay.

Es decir, no existe una definición del cáncer común que sintetice y resuma las principales determinaciones acordadas y consensuadas por la comunidad científica y que han emergido en miles de años de razonamientos e investigaciones sobre el proceso. Lo que se tienen son una mezcla de definiciones usadas comúnmente por los medios masivos, de divulgación científica, o diccionarios especializados que guardan una referencia marcada al contexto biomédico del cán-

---

novedad del SIDA. En 2003, tres millones de personas murieron y cinco millones se infectaron. El VIH/SIDA, desconocido hace un cuarto de siglo, es ahora la principal causa mundial de muerte y de años perdidos de vida productiva entre los adultos de 15 a 59 años.

<sup>4</sup> "Al enunciar el sujeto cognoscente el tema de investigación, determina no sólo automáticamente una parcela en el universo (el objeto de investigación), sino al mismo tiempo una parcela en el universo científico a saber, las teorías, métodos, conceptos y conocimientos objetivos necesarios para explicar el objeto de investigación. Dietrich Heinz. *Nueva guía para la investigación científica*. Planeta. 1996. México.p96

**Cuadro 4.3. Definición mínima del cáncer.**

*El Cáncer es un conjunto de enfermedades no transmisibles, potencialmente fatales que tienen en común dos principales fenómenos:*

**Tumorigenesis:**

- Proliferación descontrolada de células indiferenciadas que generan la aparición de una masa o tumor

**Metastasis.**

- Expansión, migración invasión de células tumorosas en el cuerpo del afectado.

*Estos fenómenos son causados principalmente por factores ambientales que dañan o mutan genes involucrados en la regulación del ciclo celular. Tales daños dan ventajas adaptativas a las células lo que les permite evolucionar hasta adquirir nuevos comportamientos biológicos que conllevan a la propagación de la enfermedad en otras partes del cuerpo.*

cer<sup>5</sup>. Así pues, pese a su carácter multifactorial ya intuido por los mismos estudios epidemiológicos, el cáncer es considerado en última instancia como un problema biológico.

La idea divulgada del cáncer como la aparición de un tumor o de un crecimiento desmedido de células, misma que ha sido distribuida en todo el mundo para explicar la enfermedad y tratar de que la población tome conciencia y consecuentemente tome medidas preventivas, es fruto de determinadas posturas de las ciencias biológicas.

Con base en las definiciones que las principales fuentes biomédicas hacen sobre el cáncer, una definición común debe retomar elementos patológicos, epidemiológicos, etiológicos y biológicos de dos fenómenos fundamentales: tumorigenesis y metástasis.

Esto no quiere decir que el cáncer únicamente tenga estas dimensiones (de hecho uno de los propósitos de este trabajo es mostrar que hace falta problematizar lo que define al cáncer) pero son las mínimas determinaciones que las fuentes biomédicas estipulan.

5 Como se ve en el capítulo 5. Metodología, y en el apéndice 1, la ausencia de una definición integrada y consensuada del cáncer, es un síntoma de la superespecialización y de la obsolescencia del conocimiento biomédico.

Con base en las fuentes consultadas<sup>6</sup> se puede establecer un mínimo de elementos que una definición del cáncer debe de incluir:

1. Patológicos<sup>7</sup>:

- El cáncer como una miríada de enfermedades.
- Enfermedad no transmisible.
- Generación y expansión de un tumor o masa celular indiferenciada: Tumorigenesis y Metástasis.

2. Epidemiológicos<sup>8</sup>:

- Las causas son factores principalmente ambientales y culturales.

3. Etiológicos<sup>9</sup>:

- 4. Expansión e invasión de células genéticamente dañadas sobre tejidos sanos.

5. Biológicos<sup>10</sup>:

- Células alteradas y mutadas en genes involucrados en los procesos de regulación del ciclo celular que incluye la proliferación y la muerte celular. Proceso microevolutivo del cáncer: ciertas clonas mutadas son seleccionadas por tener ventajas adaptativas sobre las células normales.

Tomando en cuenta estos elementos se puede establecer una definición que sirva como punto de partida para el desarrollo de este trabajo. Cuadro 4.3.

Esta definición converge en la necesidad de comprensión de dos fenómenos característicos de la enfermedad: tumorigenesis y metástasis; dos términos que describen fundamentalmente los mecanismos que subyacen a la proliferación desmedida de células, así como su migración e invasión.

6 Diccionario de la real academia Lengua española.,( Madrid 1992.); Dorland's Illustrated Medical Dictionary. Saunders Company. 29 ed. 2000.; William y B Colleman .*The Molecular Basis of Cancer*, 2002; Alison Malcom, *The Cancer Handbook*. Nature Group Ed.Londres 2001. Albert et al. *Molecular Cell Biology of de Cell*.4<sup>th</sup> ed.(2002). Lewin Benjamin . *Genes VIII*, 2004. Pearson education Inc. Hanahan and Weinberg. The hallmarks of cancer.Cell. Jan.2000. Way Gibbs. *Roots of cancer*. Scientific American. July 2003.

7 Patología: Patos , enfermedad, logos tratado. Parte de la medicina que trata del estudio de las enfermedades. Larousse.

8 Epidemiología: Estudio o ciencia que trata las epidemias, es decir, las enfermedades que atacan en una misma zona a numerosos individuos a la vez, y que son causas no fortuitas.

9 Etiología:gr oidiión causa, Parte de la medicina que estudia las causas de las enfermedades.

10 Biología: Ciencia que estudia las leyes de la vida.

sión sobre el cuerpo del afectado. Es importante notar que tal propuesta coincide ampliamente con la que usa la ONU<sup>11</sup>, y que forma parte de todos los documentos mundiales sobre la enfermedad.

Así pues, aunque en el apartado primero hemos mostrado el componente cultural que incide fuertemente en la etiología del cáncer, la definición más aceptada científicamente hablando, pone a éste componente en un plano secundario de las determinaciones esenciales de la enfermedad.

Este enfoque corresponde a los marcos teóricos del paradigma molecular que privilegia el estudio de los mecanismos genéticos de la enfermedad, y que comúnmente relega otros aspectos importantes de la enfermedad.

Es así que desde la definición misma del cáncer, que se usa explícita o implícitamente en los estudios sobre esta enfermedad, existe ya un sesgo paradigmático, ideológico que debe ser comprendido antes de proponer una nueva teoría o metodología para comprender la enfermedad.

## B) Paradigma molecular del cáncer.<sup>12</sup>

La concepción del cáncer ha variado radicalmente con los distintos contextos sociohistóricos de la humanidad. Hay que recordar, por ejemplo, que apenas en la década de los 70's muchas de las tendencias científicas veían en el cáncer una caja negra. Las teorías eran abundantes: se pensaba que el cáncer era un defecto en el sistema inmune, una diferenciación mal regulada, un virus, etc. La ausencia de pruebas para confirmar o refutar tales hipótesis hacía que hubiera pocas esperanzas de entender la enfermedad y dar una alternativa de resolución en el mediano plazo. Esta perspectiva cambió radicalmente sobre todo en la década de los 90, como resultado de una revolución en la investigación sobre el cáncer, que hizo que lo que antes era un

11 *Cáncer: Término aplicable a 100 tipos de enfermedad. Un rasgo común a todas las formas de cáncer es: la inoperancia de los mecanismos que regulan normalmente el crecimiento, la proliferación y la muerte de las células. El tumor resultante que comienza como anomalía leve, pasa a ser grave, invade tejidos vecinos y finalmente se propaga a otras partes del cuerpo. OMS. Programas Nacionales de Lucha contra el Cáncer. Ginebra, 2002.*

12 Para un balance más extenso del origen de esta visión véase el apéndice de este trabajo.

baúl lleno de misterios ahora pudiera sintetizarse en un enunciado: *"El Cáncer es, en esencia, una enfermedad genética."*<sup>13</sup>

Así pues, desde el punto de vista "genético-molecular", el proceso de tumorigenesis ha sido entendido por el descubrimiento de genes que, cuando son mutados, conducen al cáncer.

Es así que la mayoría de los estudios sobre el cáncer, restringen el marco conceptual al espacio que rodea la idea de Gene, que se estableciera como paradigma, a partir del descubrimiento de la estructura del ADN, en la década de 1950'.

Con esta perspectiva histórica, varios libros de textos de Biología Molecular, de Cáncer y de ramas similares han puesto a la teoría de la Evolución (desarrollada por Darwin) y los avances en la bioquímica de principios de siglo XX, como "antecedentes" que desembocarían en el gran descubrimiento sintético de la Biología: el ADN<sup>14</sup> y que consolidaría el enfoque genético del cáncer. Sin embargo y como se muestra en el Apéndice "Breve panorama de la estructura conceptual del cáncer", los antecedentes teóricos de la actual estructura conceptual del cáncer distan mucho de seguir una historia lineal de acumulación de descubrimientos y teorías, sino que existen grandes y aún polémicas diferencias que existen entre los respectivos marcos conceptuales y metodologías experimentales de cada una de las grandes teorías sobre la vida como lo son la teoría evolutiva y el nuevo esquema genómico-funcional de la biología.

Son estas diferencias las que nos recuerdan que la historia de la comprensión biológica-molecular del cáncer no empieza ni se desarrolla a partir de 1953, sino que se sumerge dentro del desarrollo de otros conceptos esenciales que han ido conformando la actual disciplina llamada Biología<sup>15</sup>.

13 Vogelstein, Bert, Kinzler, Kenneth. *The Genetic Basis of Human Cancer*. 2th Ed. McGrawHill. 2000. New York. p.3.

14 Micklos David A, et al. *DNA Science. A first course*. Cold Spring Harbor Laboratory Press. 2ed. 2003. New York.

15 *La estructura conceptual de la Biología moderna comenzó a desarrollarse con la formulación de al menos dos formas de abordar el problema de la vida: una que buscaba responder a la antediluviana pregunta del origen de la diversidad de los seres vivos, y otra que buscaba entender los mecanismos y funciones propias de la vida. Por un lado la visión darwiniana de la historia de la vida-capaz de explicar convincentemente el origen de las especies tanto en la evolución gradual a pequeña escala como en la macroevolución- y por el otra, la genética mendeliana. Fue la síntesis evolutiva, la que pudo poner en un mismo esquema estas dos posturas, a través del desarrollo y avance de nuevas estructuras conceptuales que*

## i. Conceptos principales del paradigma molecular del cáncer.

La nueva visión del cáncer, herencia de la genética molecular, está fundamentada en dos conceptos centrales de la comprensión de la enfermedad:

1) *El cáncer es fundamentalmente una enfermedad de células individuales. Por lo tanto nosotros “seremos capaces de entender, la mayoría, sino es que todas, las propiedades de los tumores malignos, si entendemos las propiedades de los componentes de células individuales”*<sup>16 17</sup>.

2) *El comportamiento de las células y, por extensión, los tejidos complejos puede ser comprendido en términos de genes que operan dentro de esas células. De hecho, “la complejidad del cáncer puede ser entendido únicamente con la consideración de los genes: el cáncer es una perversión del fenotipo celular, y los genes son los determinantes de esos fenotipos”*<sup>18</sup>.

Aunque no son los únicos conceptos, son estos los que logran resumir la visión de este paradigma que privilegia el estudio de las partes (célula) sobre el todo (organismo), y que le da al gene el carácter esencial de la vida, por el que toda la complejidad biológica se estructura.

En uno de sus extremos, pero que ejemplifica bien la pretensión del paradigma molecular sobre el cáncer (y por supuesto sobre toda la vida en general) es la tesis de que “*lo que antes aparecía como una compleja e intrincada red de procesos, ahora pudiera ser reducido a los efectos de uno o más genes*”.

Al constituir una visión general del cáncer, el paradigma molecular ha incorporado también conceptos evolucionistas para aplicarlos al nivel

---

entre 1936 y 1947 fueron condensándose. Cocho Gil. **Ernst Mayr, la teoría sintética de la evolución y una nueva visión del azar y la necesidad.** En Clásicos de la Biología Matemática. Ed Siglo XXI. 2002. Esta síntesis logró acuerdos básicos pero no resolvió los principales planteamientos que sobre la vida postula la Biología. Hoy persisten muchos de estos debates, por lo que se nos exige reconsiderar las diferencias epistemológicas de cada una de estas teorías para ubicar, y en su medida resolver, los nuevos dilemas a los que se enfrenta el estudio sobre la vida y sobre fenómenos como el cáncer.

16 Ídem.

17 Poner a la célula como el fundamento único de la complejidad biológica es una postura fuertemente criticada por los evolucionistas ya que para éstos el individuo multicelular que contiene a estas células es el objeto preponderante de sus determinaciones biológicas. Cfr. Discusión de este trabajo.

18 Ídem.

histológico, donde las células cancerosas representan la aparición azarosa de una variación que puede hegemonizar una población, si ésta le trae ventajas selectivas sobre sus vecinas. Con esto el paradigma ha buscado fundamentarse tanto en la teoría sintética de la evolución, como en de la Biología Molecular, y establecerse como el nuevo paradigma de la biología, (genómico-funcional<sup>19</sup>) piedra angular del conocimiento de la vida y del cáncer.

## ii. Impacto de la concepción molecular del cáncer.

Estos dos conceptos generales que ubican y priorizan el nivel intracelular como el espacio causal del cáncer, han tenido a su vez implicaciones metodológicas que retroalimentan los estudios sobre el cáncer hacia este enfoque celular y molecular. Quizás el más importante de estas metodologías fue el del estudio de cultivos celulares in vitro, con el que se mostraron los procesos de transformación de células normales a células inmortales y proliferativas.<sup>20</sup>

Los estudios sobre procesos de transformación celular abrieron campo a metodologías que abstraían el contexto in vivo de las células bajo el supuesto de que una célula cancerosa lo era por sus daños internos y no por modificaciones de otros niveles de organización multicelular o social.

Estas formas de abordar celularmente el problema del cáncer, influyó en la prioridad y jerarquías de investigación de los institutos mundiales de investigación y por lo tanto en los criterios de referencia de las revistas científicas.

La ideología (forma cotidiana y acrítica de un modo de conciencia) emanada de esta tendencia puso en alto la posibilidad de que casi todas las características humanas, incluyendo el cáncer, pudieran tener una base parcialmente genética.

Así pues el círculo diseño, producción, distribución, aplicación y financiamiento de la ciencia se cerara institucionalmente tanto en los espacios públicos como en los privados.

Un ejemplo de esto es la propuesta de salud pública de la medicina genómica<sup>21</sup> como aquella

---

19 Cfr. Capítulo 5. Metodología, de este trabajo.

20 Cfr. Fundamentos Biológicos de este trabajo.

21 De hecho, la poca asignación de **financiamiento y presupuesto** para la investigación sobre el cáncer se centró (en México) sobre aquella que corresponde a **una visión molecular-genómica de la enfermedad**. “Entre 500 y 600 millones de pesos deberá ser el monto del presupuesto

que permitirá personalizar la práctica médica y entender cómo las variaciones genéticas, o polimorfismos, pueden relacionarse con factores ambientales y con fenotipos patológicos<sup>22</sup>.

Otra de las implicaciones más importantes de esta concepción es que se ha revolucionado la concepción social de la vida misma. La Herencia manifestada en el ADN, se ha convertido en la determinación más esencial de la vida, que permite diferenciarla de procesos como el crecimiento de cristales, la combustión de una vela, la formación de olas en el agua, en donde se pueden formar estructuras ordenadas pero sin la posibilidad de unir las peculiaridades de los progenitores y su descendencia.

La información genética es la esencia y toda la complejidad derivada es considerada como una mediación de ésta para realizarse y transmitirse efectivamente<sup>23</sup>. El ADN es el concepto, la estructura y el referente mismo de la vida. Las principales propiedades de la vida emanan y convergen en el ADN aunque éste no haya sido más que un accidente en las primeras etapas del origen de la vida<sup>24</sup>: No hay nada en el mundo inanimado que tenga un programa genético que almacene información con una historia de más 3 mil millones de años.

Ha sido tal la importancia de la concepción molecular de la vida, que en términos epistemológicos la genética moderna se ha separado en campos independientes, como la genética clásica, la genética de poblaciones o evolutiva, la genética molecular, y la genética del desarrollo o fisiológica, es decir la problematización de la herencia se ha multiplicado y el cáncer permanece como centro nodal de casi todas estas concepciones.

---

para el primer año de operaciones del nuevo Instituto Nacional de Medicina Genómica". Cruz Angeles . **La Jornada**, 8 Agosto, 2004.

22 Cfr. Capítulo 8. Resultados de este trabajo.

23 Es tan radical esta concepción que Bruce Albert, en uno de los principales libros de la Biología Molecular de la Célula, considera a la célula como una mediación del ADN: "The single cell therefore, is the vehicule for the hereditary information that defines species." Alberts Bruce, et al. **Molecular Cell Biology of de Cell**. 4<sup>th</sup> ed. Garland Publishing Inc, New York. (2002).

24 "These arbitrary features, it is thought, reflect dozen accidents in the early history of life, chance properties of the earliest organism that were passed become deeply embedded in the constitution of all living cells that they cannot be changed without breaking cell organization". Ídem

### C) Principales limitaciones de los trabajos específicos y generales basados en enfoques genéticos moleculares.

Pese a la gran incidencia y éxito de las metodologías y categorías explicativas del paradigma genético molecular del cáncer, son ellas mismas, las que han mostrado que el cáncer es un problema que trasciende el ámbito de los procesos genéticos<sup>25</sup>.

En el cuadro 4.4 se muestran algunos de los principales retos que no han podido trascenderse desde una visión centrada sobre los procesos genéticos y celulares.

Para los objetivos de este trabajo es necesario resaltar dos problemáticas biológicas que abren paso a nuevos enfoques y prioridades de investigación.

i. El papel de las redes de interacción internas en la constitución del fenotipo canceroso. Donde casi todas las cualidades fenotípicas están asociados a varios genes, es decir, son poligénicas y el proceso de pleiotropía donde casi todos los genes están relacionados con varios fenotipos.

ii. El papel del microambiente en el origen y desarrollo del cáncer. Donde los diversos componentes que rodean al cáncer como las células endoteliales y sus precursores, pericitos, fibroblastos de varios fenotipos, miofibroblastos, neutrofilos y otros granulocitos, linfocitos T, B, entre otras, pueden participar en la progresión tumoral<sup>26</sup>. Los componentes de la matriz extracelular y de los procesos sistémicos de regulación endocrina afectan de manera esencial en la emergencia de un comportamiento carcinogénico<sup>27</sup>. Así mismo las células troncales cancerosas parecen tener un papel determinante en la tumorigénesis, células que como las células troncales normales requieren de un microambiente preciso para potenciar su capacidad renovadora<sup>28</sup>. Si el

---

25 Cfr. Kiberstis P. *It's not just the genes*. Science. Vol. 296. 26 abril, 2002.

26 Kalluri Raghu y Eisberg Michael. **Fibroblast in cancer**. Nature Rev Cancer. Vol. 6 May 2006.

27 Kalluri R. **Basement membranes: structure, assembly and role in tumour angiogenesis**. Nature Reviews Cancer. Vol. 3, 2003.

28 Gilbertson Richard y Rich J. **Making a tumor's bed: glioblastoma stem cells and the vascular niche**. Nature Review Cancer. Vol. 7. Oct 2007.

#### **Cuadro 4.4. Principales alcances y limitaciones en la comprensión general del cáncer.**

El paradigma molecular del cáncer ha logrado dar pasos importantes en la comprensión de los mecanismos que se presentan en el cáncer, sin embargo, al considerar los diversos niveles en los que se encuentran las células de los organismos multicelulares podemos ver que existen aun grandes huecos en la construcción de la historia natural del cáncer.

1. **Ambiental/DNA:** El cáncer es considerado fundamentalmente como una enfermedad genética<sup>1</sup>, puesto que requiere de la transmisión hereditaria de genes dañados o patógenos<sup>2</sup>. Sin embargo, lo que parecía ser una enfermedad explicable por la mutación de algunos genes específicos, hoy es una enfermedad en la que están implicados más de 290 tipos de genes,<sup>3</sup> y en la que mutaciones en más del 1% de los genes contribuyen a la aparición del cáncer. Poco se sabe del modo en cómo esta incesante cantidad de genes interacciona de manera específica para generar el fenotipo canceroso.
2. **Biológico celular/molecular.** Durante el proceso de carcinogénesis es necesario la pérdida y ganancia de funciones celulares relacionados con mecanismos de expresión y supresión de genes ( oncogenes y tumor supresor genes ), cambios epigenéticos, cinéticas de reacción. Los estados celulares determinantes en el proceso canceroso abarcan los principales momentos de la dinámica celular: proliferación, diferenciación, envejecimiento, apoptosis<sup>4</sup> y se conjugan en dos grandes fenómenos : proliferación celular y metástasis<sup>5</sup>. La metástasis es el proceso que engloba en sí mismo muchas de las posibilidades de interacciones que pueden darse en el interior del organismo. Desde la constitución de un microambiente que posibilite la sobrevivencia de las células cancerosas, hasta el rompimiento e invasión en otros tejidos, el proceso de metástasis está impregnado de interacciones supra genéticas entre la célula, la matriz celular, el tejido, así como factores regulatorios de nivel parácrino. Pocos trabajos se han enfocado en la integración de estos planteamientos que buscan explicar los mecanismos y modos en que las células adquieren tales capacidades fisiológicas.
3. **Fisiológico.** En el proceso canceroso se generan dinámicas que rompen con las que rigen un ambiente determinado, alterando y manipulando los mecanismos de comunicación, migración e invasión celular en todo el organismo.<sup>6</sup>
4. **Sistémico.** El cáncer se convierte en una enfermedad en tanto que provoca una disrupción de la homeostasis del organismo llevándole a la muerte<sup>7</sup>. El proceso micro evolutivo de la enfermedad requiere tanto de factores locales como de mecanismos sistémicos de regulación,-como la regulación endocrina y su estrecha relación con sistemas multifuncionales como el nervioso, el inmunológico, etc.<sup>8</sup>.
5. **Social/Epidemiológico.** El cáncer es una enfermedad cuya etiología es multifactorial y sus formas de presentarse en el entorno poblacional es de forma diferenciada puesto que involucra estilos de vida, variaciones dietéticas, exposiciones ocupacionales, regionales, entre otros<sup>9</sup>. Incorporar las determinaciones no-celulares y no biológicas dentro de la concepción científica del cáncer.

1. *Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans*, IARC 2003.

2 Albert et al. *Molecular Cell Biology of de Cell*. 4<sup>th</sup> ed.(2002); Way Gibbs. *Roots of cancer*. Scientific American. July 2003. Balmain Allan, et al. *The genetics and genomics of cancer*. Nature Genetics Supplement. Vol 33 March, 2003.

3 Futreal A, et al. Op.Cit.

4 Weinber R. and Hanahan D. *The hallmarks of cancer*. Cell Vol 100, 55-70, January 7, 2000.

Hahn W. And Weinber R. *Modelling the molecular circuitry of cancer*. Nat.Rev. Cancer. May, 2002; Weinber R. *One regenade cell*. Oxford. 1997; Alison Malcom, *The Cancer Handbook*. Nature Group Ed.Londres 2001; Tubiana.El cáncer. FCE.1985

5 El cáncer es un fenómeno que conserva en todas sus variedades( se han descrito más de 100 tipos de cáncer ) dos procesos característicos: **tumorigénesis**, o formación de tumores, y **metástasis**.

6 Albert et al, Op.cit.; Alison Malcom Op cit .

7 Ídem.

8 Marchman Emma. *Cell and tissue Organization*. The Cancer Handbook. Nature Group. Londres, 2001. Torsten A, et al; William L farrar *Signalling by Steroid Receptors, by Cytokines by Tyrosine Kinases, by TGFb, by Extracellular Matrix*. En The Cancer Handbook. Nature Group Ed.Londres 2001;

9 Walter C Willet. *Balancing life style and genomics research for disease prevention*. Science Vol. 296. Ap, 2002; *Global Action against Cancer* .Worl Health Organization.2003.Tomatis, Lorenzo. *Evolution of research in cancer Etiology*. The Molecular Basis of Cancer, 2002;

proceso de carcinogenesis continua el carácter invasivo y metastático puede ser visto como una respuesta equívoca de un tejido un órgano entero tanto al daño genético como el epigenético<sup>29</sup>. Así pues el microambiente, adquiere un papel no sólo tangencial sino directo en el desarrollo de la enfermedad.

En el cuadro 4.4 podemos apreciar también que los factores o procesos involucrados en el desarrollo de la enfermedad no sólo guardan relación con el microambiente biológico sino con el ambiente cultural y social en el que se encuentran las poblaciones humanas.

### i. Enfermedades complejas.

Se ha denominado enfermedades complejas a los padecimientos que tienen esta propiedad de tener múltiples factores no reducibles a un sólo factor causal.

Hoy se sabe que las enfermedades más comunes como el cáncer, la diabetes<sup>30</sup> o las enfermedades psiquiátricas todas son enfermedades multifactoriales<sup>31</sup>.

Uno de los retos que plantean todas estas enfermedades es el de poder entender el papel que juegan tanto el ambiente como los procesos heredables en la etiología de la enfermedad. Para el caso del cáncer los factores no heredables o ambientales parecen ser más importantes de lo que la visión genética consideraba<sup>32</sup>.

<sup>29</sup> We might need to revise the very definition of the term "carcinoma" (currently defined in classical terms as a malignancy derived from epithelia cells) and that to control cancer in future, we need to regard carcinogenesis and carcinomas as phenomena that occur in tissues, not in individual cancer cells. From this perspectiva, the microenvironment becomes an integral, essential part of cancer. Albini Adriana y Sporn Mcihael. **The tumour microenvironment target for chemoprevention.** Nature Rev Cancer. Vol. 7. Feb 2007.

<sup>30</sup> Marx J. **Unraveling the causes of diabetes.** Science Vol. 296. 26 abril 2002. .

<sup>31</sup> Heart disease, cancer, diabetes, psychiatric illness: All of these area "complex" or "multifactorial" diseases, meaning that they cannot be ascribed to mutations in a single gene or to a single environmental factor. Rather they arise from the combined action of many genes, environmental factors, and risk-conferring behaviors. Kiberstis P. Op. Cit.

<sup>32</sup> The discussion of the aetiology of human disease originates from the dichotomy of nature and nurture in twin studies, well before the discovery of the double elix. Since the 1960s, some 75-90% of cancer has been thought to be environmental (that is not heritable). Hemminki Kari et al. **The balance between heritable and environment aetiology of human disease.** Nature Reviews Genetics. Vol. 7 December 2006.

Pero el "ambiente" es una palabra que en sí misma abarca una gran cantidad de procesos diferenciados, ya que pueden ubicarse desde procesos de exposición a ciertas sustancias, hasta los hábitos culturales que las sociedades instauran en su cotidianidad.

Es así que todas los retos que plantean las enfermedades complejas no son reducibles a enfoques de una sola disciplina científica, sino que la comprensión de su causalidad, desarrollo, prevención y tratamiento requiere forzosamente de estudios interdisciplinarios.

No existe una definición precisa del término "enfermedad compleja" ni tampoco de la categoría de "complejidad". Sin embargo el planteamiento que concibe esta cualidad de ser multifactorial puede servir de punto de partida para un estudio más amplio de la enfermedad como el que se busca hacer en este trabajo.

Comprender los modos en que tales "factores" se articulan en el cáncer es uno de los principales retos de las ciencias biomédicas, y el avance en este sentido ayudará a clarificar no sólo lo que el cáncer es, sino lo que la "complejidad" intenta significar.

### ii. Reto y ejemplos de la integración de conocimientos.

Comprender las causas, mecanismos e implicaciones del cáncer, exige tener la capacidad para integrar los conocimientos que se han realizado sobre la enfermedad a lo largo de siglos de investigaciones y de la producción exponencial de descubrimientos que se han hecho en las últimas décadas.

Existen pocas fuentes básicas (libros, revistas) que hayan hecho este intento. Entre los principales y más importantes trabajos de esta índole se encuentran los realizados por la agencia internacional de investigación sobre el cáncer (IARC por sus siglas en inglés) y por la Organización Mundial de la Salud.

La IARC ha elaborado una serie de estudios monográficos sobre gran parte de los factores y tipos de cáncer que existen. En el año 2003 publicó un reporte único que incluye la frecuencia de la enfermedad en diferentes países, la incidencia, la mortalidad y las principales causas del cáncer. Este reporte incluye un resumen de los mecanismos moleculares y celulares del proceso canceroso, una actualización de las formas de prevención, así como avances para el ámbito



clínico<sup>33</sup>. El esfuerzo realizado es monumental ya que requirió el trabajo de múltiples institutos de diferentes países en diversas líneas de investigación.

Sin embargo, en este estudio la IARC no profundiza en los alcances y limitaciones de la concepción molecular del cáncer, y de hecho su revisión biomédica apenas menciona los mecanismos relacionados con el microambiente celular, la matriz extracelular y el sistema inmune.

Por su parte la OMS ha construido informes que buscan integrar y clasificar los diversos tipos de tumores cancerosos:

Del sistema digestivo (2000)

Del tejido conectivo y del hueso (2002)

De pulmón, pleura, timo y hígado (2004)

Del sistema urinario y los órganos genitales masculinos (2004)

De la piel (2005)

Del cuello (2005)

Cada uno de estos libros discute extensivamente con información clínico-patológica, epidemiológica y genética, los diversos aspectos de las enfermedades cancerosas presentes en tales regiones del cuerpo.

Sin embargo, la gran cantidad de información específica no se articula en un esquema genérico que permita ubicar las determinaciones esenciales del cáncer y las principales líneas de investigación básica.

Otro libro que a lo largo de 30 años ha intentado integrar los principales aspectos del cáncer necesarios para formular su comprensión y tratamiento, es el de Medicina del Cáncer (“Cancer Medicine”) coordinado por Holland y Frei<sup>34</sup>, el cual aborda en 9 partes algunos de los principales problemas relacionados con el cáncer, incluyendo fundamentos científicos, diagnóstico, tratamiento, gestiones multidisciplinarias y abordajes específicos.

Este libro da un panorama mucho más fundamentado de los procesos biológicos que se entran en el cáncer; sin embargo, existen abismos importantes y problemáticas no formuladas entre cada capítulo, por ejemplo entre los modelos genéticos y los procesos histológicos que si bien son desarrollados por separados, el puente que los une permanece ausente.

Algo similar sucede con el libro Cancer Hand-

book publicado por el grupo de Nature<sup>35</sup>, y que siguiendo un esquema similar al de Holland, presenta 6 ejes temáticos generales, que incluyen las bases moleculares de la célula y de la organización tisular, las causas y prevención del cáncer, diagnósticos, oncología sistémica, modelos y tratamiento.

Este libro como el de Holland, intenta juntar en un mismo espacio muchas de las principales líneas de investigación vigentes sobre el cáncer. Si bien incorpora algunos debates, no logra tampoco clarificar los principales problemas que hoy interpelan las investigaciones sobre el cáncer y no logra tampoco cruzar conscientemente las fronteras de las disciplinas biológicas.

Es claro que la ausencia de ciertos debates y polémicas obedece a que estos libros buscan poner lo “sabido” sobre la complejidad del cáncer, sin alargar los debates sobre cada aspecto de su fenomenología cumpliendo un papel relevante en la difusión del marco conceptual vigente y dominante sobre el cáncer.

Libros enfocados más en las ciencias biomédicas y la biología molecular de las células, logran evidenciar con más claridad lo que el paradigma genómico-funcional significa en el estudio del cáncer. Por ejemplo, el libro coordinado por Bruce Alberts (molecular Biology of the cell), inicia dejando claro que la célula es el vehículo del ADN, y concluye con un capítulo sobre el cáncer donde logran articularse muchos de los procesos moleculares desarrollados previamente.

En todos estos libros, la fenomenología del cáncer permanece claramente dentro de las fronteras de las ciencias que comúnmente estudian tales fenómenos, y en algunos casos, las propuestas emanadas de otras disciplinas como las Matemáticas o la física, son incorporadas como propuestas técnicas (como la integración computacional) y no como propuestas conceptuales o categorías nuevas.

A pesar de esto, todos los libros plantean de una u otra manera que el cáncer implica preguntas y problemáticas generales sobre la vida y sobre los modos en que los humanos vivimos la enfermedad.

33 IARC *Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans*, 2003.

34 Holland J. y Frei. *Cancer Medicine*. 6 th Ed. BC Decker Ink.

35 Alison Malcom. *Cancer Handbook*. 2004. Wiley; New Ed edition

### iii. Cáncer: problemáticas generales de la vida.

Algunos de los huecos que pueden observarse en los libros básicos sobre el cáncer, no implican que se haya avanzado poco en la ciencia, ni que tantos siglos de estudio sobre esta enfermedad hayan sido mínimos. Lo que ocurre es que el estudio del cáncer ha significado también el estudio de la complejidad de la vida misma y de los modos en que la cultura afecta los procesos biológicos de nuestro cuerpo.

Gracias al estudio del cáncer, intensificado en el último medio siglo, se han abierto grandes campos de investigación científica dentro de las ciencias biomédicas. De hecho el planteamiento explicativo que se ha hecho de la enfermedad representa ya un modelo de organización biológica<sup>36</sup>, puesto que abarca (ya sea explícita o implícitamente) las principales cuestiones de las Ciencias biológicas como:

- ¿Cuáles son las leyes y mecanismos (si es que las hay) de la sociedad celular (más allá de la proliferación, diferenciación y muerte de células) en los organismos multicelulares?, ¿Cómo se establecieron estas leyes a lo largo de la evolución y a lo largo del desarrollo embrionario?<sup>37</sup>,
- ¿Cómo el ambiente ecológico, físico, social y cultural determina y es determinado por la dinámica biológica?<sup>38</sup>
- ¿Cómo se autorganiza la complejidad biológica?<sup>39</sup>
- ¿Cómo el sistema determina y es determinado por sus partes constituyentes?<sup>40</sup>

Así pues, la forma de plantear estas preguntas sobre el cáncer y sobre la vida, constituyen un marco teórico fundamental (aunque solo sean supuestos), que *a priori*, dirigen ya las investigaciones y los recursos sociales para resolverlas<sup>41</sup>.

36 Alberts et al. Op Cit.

37 ídem.

38 Strohmman.R. *Maneuvering in the complex path from Genotype to phenotype*. Science Vol. 296. Ap, 2002.

39 Número especial de la revista Science. *The puzzle of complex disease*. Vol. 296. 26 abril 2002; Oltvai Z, Barbási A. *Life's complexity pyramid*. Science Vol 298. 25 october,2002

40 Kitano Hiroaki. *Systems Biology: a brief overview*. Science . Vol 295, 1March, 2002.

41 Kafatos Fotis. *A revolutionary landscape . The restructuring of biology and its convergence with medicine* . JMB. Vol 319. Num4. Jiménez-Sánchez Gerardo. *Developing a Platform for Genomic medicine in Mexico*. Science 2003.300.

El que exista una crisis o interpelaciones a los planteamientos genéticos sobre el cáncer, son una invitación no para negar los aportes trascendentales que ha hecho esta metodología, sino para superar sus limitaciones e incrementar sus alcances y contribuir de este modo en el diseño de mejores tratamientos para las personas que padecen esta enfermedad.

Es también un llamado a tener una disposición humilde ante las limitaciones expresas de las metodologías que se usan y ante las nuevas propuestas que emergen desde la alteridad de los paradigmas y disciplinas vigentes.

### E) Los sistemas complejos en el estudio del cáncer y de la vida.

En los últimos años se han consolidado distintas posturas teóricas que buscan resolver algunas de las preguntas fundamentales y los dilemas de la autoorganización de la complejidad biológica que abre el problema del cáncer. Grandes aportaciones han hecho los sistemas complejos (en física) y la dinámica no lineal (en Matemáticas) en el entendimiento de estas problemáticas de frontera<sup>42</sup>.

Las investigaciones elaboradas a través de categorías como: caos, autocrítica organizada, redes complejas, tensegridad, protectores, así como las metodologías de los sistemas complejos y la dinámica no lineal representan una novedosa y revolucionaria propuesta para la comprensión de la complejidad. Su novedad se hace evidente en su exégesis, donde la investigación no es sólo por la descripción mecánica de los procesos (paradigma molecular), sino por la búsqueda de los principios causales o restrictivos que determinan la autoorganización y la emergencia de nuevas propiedades de la materia y de la vida<sup>43</sup>.

(5617):295; Jimenez- Sanchez, *La Medicina Genómica como Instrumento Estratégico en el Desarrollo de México*. Consorcio Promotor del Instituto de Medicina genómica. Mexico 2003.

42 Waddington, Conrad Hal. *Tools for thought. How to understand and apply the latest techniques of problem solving*. Nueva York .Basic Books. 1977; Laughlin RB. Et al. *The middle way* . PNAS. Vol97.no.1. January 4,2000; Oltvai Z, Barbási A Op cit.

43 Solé, Ricard V. y Susanna Manrubia: *Orden y Caos en Sistemas Complejos*. Barcelona, Ediciones Universidad de Catalunya. (1993); Cocho G. y Miramontes P. *Patrones y proceso en la naturaleza ; la importancia de los protectores*. Ciencias 59, julio-septiembre.2000.

### **Cuadro 4.5 Niveles mínimos de organización y su relación intuitiva con los modelos de tensegridad y redes complejas.**

#### **Intracelular.**

Con el descubrimiento incesante de nuevos genes involucrados en múltiples procesos, y con el desarrollo de la biología genómica, ha surgido la necesidad de catalogar todas las moléculas así como sus interacciones intra y extra celulares para entender el modo en que determinan las funciones tanto en organismos unicelulares como en los multicelulares. Rápidos avances en los estudios de redes complejas y biológicas indican que las redes celulares están gobernadas por leyes universales.

Aunque diversos modelos de redes complejas han sido elaborados para tratar de explicar la fenomenología biológica, las redes libres de escala han podido establecer una arquitectura similar a la biológica con tan solo unos simples principios restrictivos.

Redes Metabólicas, proteicas y génicas han resultado tener una topología libre de escala<sup>1</sup>, es decir, una red con propiedades de crecimiento dinámico preferencial, con topología de mundo pequeño, con emergencia de módulos y jerarquías, etc. Con estos modelos se ha abierto una pauta para explicar la dinámica estructural de los genes involucrados en el cáncer (tumor supresor y oncogenes) y el modo genérico en que pueden resistir, desarrollar o superar los errores por mutación o por aneuploidias determinantes en la evolución de la enfermedad<sup>2</sup>.

#### **Extracelular.**

El modo en que una célula determina su estado hacia una división, apoptosis, o hacia una diferenciación es un problema central en el estudio del cáncer. La regulación de este estado se vincula al medio ambiente de cada una de las células. La matriz extracelular y el citoesqueleto, constituyen elementos centrales en la dinámica interna de la célula a través de la transducción de múltiples señales de regulación génica.

Dentro de los modelos que buscan explicar esta relación esencial, se encuentra el de Tensegridad. Con base en este modelo el citoesqueleto se comporta como un sistema mecánico de elementos comprensores y de tensión relacionados en una arquitectura que autorregula su forma y espacio. Trabajos recientes han demostrado que cambios en la forma celular y en la tensión del citoesqueleto tienen efectos directos al control espacial de la progresión del ciclo celular<sup>3</sup>.

#### **Transcelular.**

Abordar el carácter político-cultural del cáncer ha sido ya abordado en este trabajo. Sin embargo, el problema del cáncer es también el problema de la realidad en tanto dilema, en tanto objeto de estudio y en tanto sujetos creadores y creados por esta misma realidad. En este sentido este trabajo busca dar elementos para comprender al cáncer más allá de la esfera biológica, incluso más allá de la esfera material para asumirlo como un problema epistemológico que también debe ser considerado.

1 Albert R. And Barabási A. *Emergence of scaling in random networks*. Science, 286, 509. (1999). Jeong H, et al. *The large-scale organization of metabolic networks*. Nature 207;651. (2000). Jeong H, et al. *Lethality and centrality in protein networks*. Nature, 411;41. (2001). Newman ME. *Models of the Small World*. Journal of Statistical Physics, Vol 101, 819. (2000). Ravasz E. Et al. *Hierarchical organization of modulatory in metabolic networks*. Science, 297, 1551. (2002). Strogatz S. *Exploring complex networks*. Nature 410, 268. (2001). Wolf Y, Karev G. And Koonin E. *Scale free networks in biology: new insights into the fundamentals of evolution?*. Bioessays, 24:105-109, 2002.

2 Vogelstein Bert, et al. *Surfing p53 network*. Nature Vol 408. 16 Nov, 2000; Barabasi A. Oltavi Z. *Network Biology: Understanding the cells functional organization*. Nature Reviews Genetics. Vol 5. Feb. 2004.

3 Huang s., Ingber E. *The structural and mechanical complexity of cell growth control* Nature Cell Biology. Vol.1 Sep. 1999. Ingber Donald. *Tensegrity I Cell Structure and hierarchical system biology; Tensegrity II. How structural networks influence cellular information processing networks*. JCell Sc. 116, (2003). Ingber DE. *The origin of cellular life*. Bioessays 22. 1160. 2000. Ingber DE. *The architecture of life*. Sci Amer 1998; 278.

La vida se organiza a través de una estructura jerárquica donde el organismo representa un sistema de subsistemas tisulares y celulares; y al mismo tiempo un subsistema dentro de una población y ecosistema determinado. Las ciencias de los sistemas complejos, han abordado precisamente las propiedades que emergen cuando diversos componentes de un sistema interactúan de tal modo que producen un efecto no explicable desde sus propiedades aisladas<sup>44</sup>.

Y es que las propiedades emergentes difícilmente pueden inferirse intuitivamente, y casi nunca en términos cuantitativos. Para el caso del cáncer esto se ha hecho más palpable ya que la enfermedad atraviesa varias escalas de organización que abarcan procesos específicos y genéricos de los organismos multicelulares.

Aunque la utilización de modelos matemáticos en el estudio del cáncer es común en los estudios de los sistemas complejos, no han sido exclusivos de tales disciplinas. De hecho en una revisión reciente, Alexander Anderson (2008), plantea que los modelos matemáticos en cáncer se pueden agrupar en dos grandes categorías: descriptivos y mecanicísticos. Para los primeros el objetivo se ha concentrado en el estudio de los parámetros cuantificables de las dinámicas celulares, tratando de obtener datos relevantes en la descripción molecular de la enfermedad. Para los modelos mecanicísticos se retoman aspectos específicos para extraer propiedades y comportamientos fundamentales y poder explicar los procesos biológicos que los ocasionan<sup>45</sup>.

Los estudios de ambos tipos de modelos, pero fundamentalmente los segundos parecen confirmar una de las principales hipótesis de los sistemas complejos: que aunque el cáncer resulta del comportamiento de células individuales, son sus interacciones colectivas con el microambiente, lo que determina sus propiedades invasivas, por lo que el potencial invasivo propio del cáncer no podrá explicarse desde el estudio del comportamiento de las células individuales.<sup>46</sup>

Así pues, los sistemas complejos están plan-

teando nuevas formas de estructurar los diseños de investigación sobre el cáncer que comúnmente se centran sobre las propiedades de componentes individuales. No sólo representan técnicas alternativas a las usadas por la biología molecular, sino que se está hablando de nuevos conceptos como robustez, autoorganización, criticalidad en la descripción básica de la enfermedad, retomando además la necesidad de comprender a la enfermedad en diversas escalas de organización de la vida.

Con mayor frecuencia están apareciendo trabajos que desarrollan algunas de las categorías y modelos que emanan desde las ciencias de los sistemas complejos, como el de redes complejas y de tensegridad que se retomarán en este trabajo (Véase cuadro 4.5).

El primero enfocado prioritariamente en el estudio de las interacciones moleculares (normales y patológicas) y el segundo para explicar las propiedades bio-mecánicas regulatorias y jerárquicas de los organismos, procesos determinantes en el desarrollo de la enfermedad.

Sin embargo, la discusión sobre tales modelos, no puede reducirse a cuestiones puramente metodológicas, sino que es necesario estudiar las implicaciones más relevantes del uso de estas categorías y modelos en el estudio del cáncer y de la vida.

Y es que si tales metodologías y categorías surgen desde disciplinas científicas distintas, es necesario estudiar el alcance, riesgo y perspectivas que tienen el uso de tales concepciones; tarea que se relaciona con el problema aún más amplio sobre el establecimiento de puentes entre disciplinas científicas, es decir el problema de la interdisciplinariedad.

## F) Cáncer en el problema de la interdisciplina.

Comprender las implicaciones de las propuestas que emanan desde disciplinas como los sistemas complejos representa sólo uno de los retos que la enfermedad está planteando a diversas disciplinas tanto de las ciencias naturales como de las ciencias sociales<sup>47</sup>.

Desde los estudios de la causalidad del cáncer, hasta la comprensión de sus mecanismos y posibles tratamientos, el cáncer ha sido planteado

44Complexity arises, when we have a large system and when the system divides into a number of components that interact with each other in ways that amount to something more than the uniform, frequent elastic collision. Simon Herbert. *The structure of complexity in an evolving world: the role of near decomposability.*

45Anderson A. *Integrative mathematical oncology.* Nature Reviews Cancer. Vol. 8. Marzo 2008.

46The tumour is represented as a population of individual cells, and invasion is an emergent property of the collective behavior of this population of tissue scale. Ídem.

47Kogevinas M et al. *Social inequalities and cancer.* IARC Scientific publications. No. 138. Lyon 1997.

como una enfermedad no reducible a un sólo proceso biológico, evolutivo o social.

Los modos en que estos procesos se concatenan exige la integración de marcos teóricos que se han aplicado para estudiar cada uno de ellos.

¿Cuáles deben ser los criterios para integrar el conocimiento interdisciplinario sobre el cáncer?

¿Cuáles son los principales retos que se presentan en el trabajo interdisciplinario sobre la enfermedad?

¿Cuáles son las principales diferencias en fundamentos, axiomas, conceptos y metodologías que deben enfrentarse para integrar tales conocimientos?

Si se remite a la etimología de la palabra “complejo”, del latín *complexus*: relacionado, podremos ver que concebir al cáncer como una enfermedad compleja puede indicar el carácter inter-relacionado de sus determinaciones en diversas escalas y campos de la realidad, que son a su vez diversas áreas de estudio y de disciplinas científicas. Así pues, poner el “adjetivo” complejo al cáncer invita a poner a la enfermedad como un reto ejemplar de la interdisciplina.

Para el caso específico de esta tesis el reto (la interdisciplina) surge al cuestionar tanto los alcances y limitaciones del uso conceptual y experimental, de dos de las concepciones de los sistemas complejos (redes y tensegridad) en el estudio del cáncer y su respectivas implicaciones en la comprensión de los organismos multicelulares; así como el problema de plantear al cáncer desde una concepción histórico-social.

Si bien no existe una definición común, la interdisciplina<sup>48</sup> se le ha referido como una intención histórica de poder unir e integrar marcos teóricos de diversas disciplinas a través de trabajos cuyo diseño y metodologías no están limitadas a alguna de ellas.<sup>49</sup>

Aunque acotada a dos momentos entre las

48 Para el diccionario de la real academia de la lengua, interdisciplinario es: un estudio u otra actividad que se realiza con la cooperación de varias disciplinas.

49 “*interdisciplinary research is any study or group of studies undertaken from two or more distinct scientific disciplines. The research is based upon a conceptual framework from those disciplines, uses study design and methodology that is not limited to any one field, and requires the use of perspectives and skills of the involved disciplines throughout multiple phases of the research process.* Aboeela S. et al. **Defining interdisciplinary research: conclusion from a critical review of the literature.** Health Research and educational trust. Vol. 42. Febrero 2007.

ciencias biológicas y ciencias físicas, la interdisciplina en este trabajo exige la consideración de factores no únicamente conceptuales para su plausible realización, entre los que se encuentran: factores institucionales, de las formas y comunicación de los trabajos, de las cualidades de los científicos. Y es que muchas de las disciplinas tanto de las ciencias naturales como de las sociales, se constituyeron como tales apenas el siglo pasado coincidiendo con cambios estructurales en las dinámicas político, económicas y culturales del mundo entero, por lo que ni sus estructuras ni sus fronteras representan murallas milenarias infranqueables, sino retos de trascendencia contemporáneos y plausibles<sup>50</sup>.

En suma este trabajo busca contribuir a la construcción de puentes entre disciplinas para abordar la pregunta que lo funda: **¿Qué es el cáncer?**

Aunque por el carácter individual del trabajo sus alcances no sean los que se esperaría de un trabajo institucional, esta tesis pretende asumir algunos de los retos que plantea el cáncer para una visión inter y transdisciplinaria de la enfermedad y de algunos procesos de los organismos multicelulares en general.

50 Cfr. para el caso de las ciencias biológicas Mayr, Ernst. **The Growth of Biological Thought: Diversity, Evolution and Inheritance.** Harvard University Press, Cambridge, MA. 1982. Para el de las ciencias sociales: Wallerstein Immanuel. **Impensar las ciencias sociales.** Siglo XXI. 1998.

# 5. Hipótesis.



*Es cuando escoger una palabra se vuelve imposible. No distinguir se ha hecho equivalente de escoger. Otras palabras soplan sobre las palabras y los hechos se entrecruzan y se pulverizan para renacer.*

*La palabra inicial tiene que coincidir con el hecho final para que el verbo no se muestre al desprenderse del Neuma Universal. La tierra produce al girar un zumbido casi inaudible, pero es eso lo que tenemos que oír. Y en ese zumbido meter la mano y sacar los peces de la corriente estelar. Inmediatamente le nacen los ojos que acarician al hombre.*

*José Lezama Lima. Opiano Licario. P164.*

# Hipó

- 1. El cáncer no es una enfermedad** que pueda ser reducida al ámbito o nivel genético, genómico y molecular del cuerpo humano (en tanto organismo multicelular) y por lo tanto no puede estudiarse, definirse o resolverse únicamente desde el espacio físico y gnoseológico de estos procesos y componentes.
- 2. El cáncer se origina y desarrolla en un organismo multicelular generalmente adulto, por lo que** su comprensión global incluye diversos niveles de organización biológica, los cuales se encuentran conformados en sistemas cuyas propiedades no pueden explicarse cabalmente como la suma del conocimiento de sus partes y mecanismos moleculares sino en su relación con propiedades emergentes y restricciones físicas universales.
- 3. Si los componentes moleculares y celulares** de un organismo multicelular interactúan autoorganizativamente para constituir estructuras-funcionales cuya topología de interacción sigue la de una red compleja, entonces el componente molecular del cáncer debe mostrar daños específicos en las redes de interacción gene-proteína-proteína, cuya estructura modular, jerárquica y libre de escala se desacoplaría al dañar los genes críticos del cáncer.
- 4. Si la célula forma parte de un sistema histológico-sistémico** cuyas propiedades mecánicas emergentes como “tenacidad” pueden determinar transduccionalmente la arquitectura funcional de los tejidos, entonces el cáncer puede concebirse como una alteración del control local y sistémico de la citodiferenciación e histogénesis por una disrupción bio-mecánica de la arquitectura tisular.

# tesis.

5. **La utilización de modelos y categorías** de los sistemas complejos en el estudio del cáncer representa un ejemplo de puente conceptual que une las restricciones genéricas de la materia y la especificidad de los mecanismos biológicos relacionados hacia una comprensión físico-biológica de la enfermedad.

6. **El cáncer no es** una enfermedad compleja por tener involucrados múltiples factores externos, sino porque atraviesa en su origen, desarrollo y comprensión diversos sistemas de organización y espacios causales con propiedades y modos de investigación específicos.

7. **Si todo modelo experimental, matemático o teórico** sobre el cáncer emana de disciplinas que tienen sus propios principios y supuestos ontológicos, entonces el desarrollo y discusión teórica de estas determinaciones resultan necesarios para la formulación de planteamientos inter-multi o transdisciplinarios sobre la enfermedad.

8. **Si el componente social del cáncer** representa no sólo un espacio de causalidad epidemiológica, sino un condicionamiento para sus modos de estudiarlo y tratarlo, entonces no será posible comprender o resolver el problema que plantea la complejidad del cáncer sin la consideración, comprensión y transformación de las condiciones y causas históricas de la pobreza, la desigualdad y la exclusión humana.



## 6. Metodología.



*“Hay que empezar por tener una visión de conjunto,  
antes de poder entrar en detalle,  
de otro modo los detalles nos impedirán ver el todo,  
los árboles no nos dejarán ver el bosque,  
las filosofías nos impedirán ver la filosofía.  
El espíritu necesita adquirir una idea general acerca del fin y las determinaciones del todo,  
para poder saber qué es lo que tiene que esperar.  
Los hechos históricos sólo tienen un relieve, una significación, cuando se los pone en relación  
con un algo general  
y a través de su entronque con ello;  
tener ante los ojos este algo general es, por lo tanto,  
comprender la significación de los hechos de la historia.”*

*Jorge Guillermo Federico Hegel.  
Historia de la Filosofía. FCE. p12.*

## Evolución de las metodologías usadas en este trabajo

Partiendo del objetivo originario “comprender la complejidad del cáncer”, se fueron abriendo nuevas problemáticas teóricas que requerían la utilización de diversas metodologías para hacer un adecuado planteamiento de su complejidad.

A continuación pongo las principales problemáticas abiertas en este trabajo y el modo epistemológico en el que se abordaron con miras siempre en la formulación de un marco transdisciplinario del cáncer.

### A) Primera Problemática: De lo experimental a lo matemático.

- Utilización de un modelo matemático en vez de un modelo experimental.
- El dilema de la Hipótesis acomodada o la hipótesis predictiva.

### Método Usado:

*Construcción, síntesis y articulación de un marco teórico mínimo de la complejidad del cáncer.*

En su principio esta tesis buscaba “contrastar una hipótesis” sistémica de la complejidad del cáncer a través de 2 modelos matemáticos y así avanzar en la comprensión del fenómeno.

Contrario a la hipótesis adecuada<sup>1</sup>, que usan la mayoría de las metodologías biomédicas, este trabajo buscaba reivindicar el carácter predictivo que debe guiar la objetividad de los diseños experimentales.

En este sentido los modelos de redes complejas y tensegridad buscaban predecir alguno de los principios y patrones que permitieran explicar los dos principales procesos del cáncer, la tumorigénesis y la metástasis, y no tratar de encontrar

la hipótesis adecuada, acomodada a la abominable cantidad de “información” que existe sobre los procesos moleculares (método que “acomoda” o “adecua” las hipótesis con respecto a los resultados).

Así pues, este trabajo no buscaba fundamentar su veracidad sobre un trabajo experimental, sino que iba retomar el “aceptado” camino de la contrastación de hipótesis por medio del modelo matemático<sup>2</sup>.

Sin embargo lo que pretendía ser un planteamiento alternativo pronto mostró su gran dificultad, ya que un modelo matemático que no tiene un adecuado marco conceptual desde donde se elijan las variables y parámetros adecuados, no sólo no cumple con los requisitos mínimos de todo diseño científico sino que traiciona la posibilidad comprensiva de las matemáticas mismas<sup>3</sup> y cae en las mismas deficiencias de la hipótesis acomodada (al usar la información para construir las hipótesis y no el plantear hipótesis para corroborarlo con los experimentos)<sup>4</sup>.

Fue así que se inició la construcción de un marco teórico mínimo desde donde se pudieran acotar las variables esenciales de las contingentes y poder de este modo usar los modelos para comprender alguno de los principios de la enfermedad.

La “contrastación de la hipótesis” ya no se haría

<sup>2</sup> “Desde el desarrollo de la ciencia moderna, a partir del renacimiento europeo, cada disciplina o ciencia particular ha inventado un gran número de técnicas y procedimientos de descripción, explicación y predicción de los fenómenos que investiga. Sin embargo, todas estas técnicas y procedimientos pueden resumirse bajo cuatro métodos de análisis y contrastación básicos: 1 observación, 2. el experimento, 3. la documentación y 4 el muestre y la entrevista”. Dietrich F. Op. Cit. P149.

<sup>3</sup> “Matematizar una disciplina es... penetrar los objetos de estudio con las herramientas para el pensamiento que nos da la matemática, es buscar en ellos lo esencial y acotar lo contingente, es aprender a reconocer las relaciones estructurales o dinámicas entre sus diversos elementos para deducir lo que no es evidente”. Gutiérrez Sánchez, José Luis. “Teorías, sistemas y comprensión del mundo” en Perspectivas en las teorías de los sistemas. CEILCH-Siglo XXI. México. p.93.

<sup>4</sup> “Un modelo verbal es preferible a ninguno o a un modelo que, por poder ser formulado matemáticamente, es impuesto por la fuerza a la realidad y la falsifica. Bertalanffy, Luwning Von. *Teoría General de los sistemas*. FCE. México. 1968. p.23.

<sup>1</sup> Para el debate vigente sobre la veracidad de las metodologías de investigación Cfr Lypton Meter. *Testing hypotheses: Prediction and prejudice*. Science. Vol. 307. 14 Jan, 2005. En este artículo Lypton hace una excelente recapitulación de los diversos argumentos esgrimidos para elegir prioritariamente la hipótesis predictiva por la acomodativa, ya que ésta última difícilmente puede evitar caer sofismas.

por métodos matemáticos sino vía documentación. Este último método, plantearía después otras problemáticas como veremos adelante.

## B) Segunda Problemática: de general a lo particular.

- *Ubicación del objeto y sujeto de estudio dentro de la realidad.*
- *El problema de las fuentes a consultar.*

### Metodología usada.

- *Delimitación social, semántica, epistemológica y biofísica.*
- *Documentación estadística y consulta de fuentes primarias.*

Lo que en un principio era tan sólo el prolegómeno estadístico, se fue articulando en una investigación documental donde se ubicaba la incidencia real del cáncer en el mundo contemporáneo, así como los componentes culturales que lo determinan.

La delimitación social del cáncer, tuvo que relacionarse con estadísticas nacionales y mundiales de Población y Desarrollo que ayudan comprender los polos opuestos en que se plantean las estadísticas de cáncer y de salud en general: el mundo de los países desarrollados y el mundo de los que no lo son.

Trascender las fuentes secundarias (hacia las primarias, como son las de la OMS, ONU y el Banco Mundial) de estadísticas fue la oportunidad de constatar la urgencia e importancia que tiene el componente sociopolítico para la comprensión del cáncer.

Fue así que se ubicó el punto de partida social desde donde surge este trabajo y hacia donde debe llegar, y que corresponde a una realidad mexicana de contradicciones, desigualdades y fuertes obstáculos para la efectiva realización de los beneficios de la ciencia y la tecnología en el grueso de la población.

Posterior a la delimitación social, el trabajo buscaba poner la definición del cáncer como punto de partida de lo que sería propiamente el trabajo científico. Sin embargo, la investigación documental mostró dos problemáticas fundamentales:

1. La superespecialización del conocimiento, que complicaba la recopilación y la elección

de las fuentes a realizar, ya que existen millones de artículos<sup>5</sup>, en diversas expresiones que van desde las revistas especializadas, hasta los libros generales de compendio<sup>6</sup>; y por otro lado

2. b. Que aún no existe una definición consensuada del cáncer, sino que cada nivel de especialización contempla sólo aspectos sesgados de lo que el cáncer es en sí mismo.

Ante esto, se hizo necesario la elección de fuentes primarias que sirvieran como fundamento de conclusiones generales y no particulares<sup>7</sup>. Paralelamente se hizo necesario hacer una delimitación semántica del cáncer, para obtener una definición que tomara elementos de las fuentes primarias consultadas y que sirviera como punto de partida semántico de este trabajo.

## C) Tercera problemática: de los fundamentos a la historia.

- *Los fundamentos biológicos del cáncer no siguen una secuencia histórica lineal y progresiva sino que coexisten marcos y metodologías diversas y muchas contrapuestas.*
- *Biología de las causas: últimas, próximas, internas*

<sup>5</sup> Si acudimos a Pub Med -principal buscador de artículos biomédicos del Internet a nivel mundial-, para buscar información del cáncer, nos encontraríamos que tan sólo en los últimos 40 años se han publicado más de un millón y medio de artículos que mencionan al cáncer. Si acotamos la búsqueda a aquellos artículos en los que se hacen **revisiones** de los diversos temas sobre el cáncer, obtendríamos casi 200 mil trabajos.

<sup>6</sup> El sistema de investigación científica se ha globalizado y burocratizado en órganos de validación y divulgación de los conocimientos generados en todo el mundo. Bajo este sistema existen revistas con validez internacional que abarcan las diversas áreas de la investigación de forma diversa como las revistas especializadas, revistas generales, revistas de alto impacto, de bajo impacto, revistas médicas, clínicas, interdisciplinarias, etc. Estas cifras reflejan la inmensa cantidad de información que se genera en la ciencia mundial pero sobre todo refleja la super especialización que se ha dado de los problemas biomédicos.

<sup>7</sup> En este trabajo se han priorizado aquellas fuentes que abordan el problema del cáncer desde el ámbito general, por sobre aquellos que lo abordan de manera específica. Revisiones de las revistas más "importantes", libros de textos básicos y compendios, así como los clásicos libros aceptados por la gran mayoría de la comunidad científica son la principal fuente de este trabajo. Para el caso del componente estadístico-social de este trabajo se han usado las fuentes correspondientes a las principales organizaciones mundiales y nacionales como lo son la ONU, el Banco Mundial, el PNUD, la OMS, así como el INEGI, entre otros.

y externas.

## Metodología usada.

### *Estudio histórico de la biología.*

Con la construcción de la definición del cáncer, se pudo corroborar que existe un proceso histórico por el que se ha modificado la estructura conceptual de la Biología y de la ciencia en general. Este proceso de construcción, demostración y superación de teorías, no ha sido un proceso lineal acumulativo, sino que se ha ido constituyendo través de procesos psicosociales, económicos y políticos intrincados entre sí, que nos recuerdan, en última instancia, el carácter social e histórico del marco teórico del cáncer.

Así pues, las nuevas teorías sobre la fenomenología del cáncer -que constituyen parte del carácter propósito de esta tesis-, necesitaron de una consideración del contexto epistemológico que envuelve al estudio de esta enfermedad, para poder considerar sus alcances y limitaciones

La elaboración de una breve semblanza del proceso histórico-epistemológico que desembocó en el paradigma molecular, (*que hoy determina los criterios y lineamientos epistemológicos de la investigación básica sobre el cáncer<sup>8</sup> y que ha cimbrado el modo de concebir y estudiar la vida*), permitió ubicar algunos de los principales debates que giran tras los supuestos y metodologías del estudio de la vida y desfeticizar de este modo, el carácter progresivo del conocimiento para abrir el camino a una comprensión más sistemática y dialéctica del problema.

Una de las propuestas más lúcidas para entender las diferencias y la identidades de las diversas disciplinas en una sola estructura conceptual de la Biología ha sido la de Ernst Mayr<sup>9</sup>, y que se fundamenta en la importancia que tiene la explicación de las causas en la ciencia en general.

Mayr plantea esta estructura conceptual conformada por dos grandes formas de plantear el problema de la vida: la biología que estudia las causas últimas y la que estudia las próximas.

<sup>8</sup> La importancia de hacer una historia de la Biología y de los marcos teóricos de fenómenos complejos como el cáncer, dista mucho de los alcances de este trabajo, sin embargo cada vez se vislumbra más el carácter trascendental de este tipo de estudios para poder tener un diseño de investigación básica coherentemente crítico. No es posible contextualizar los alcances y limitaciones de un modo de concebir el universo, o parte de éste, sin que vayamos a la red de sucesos, acontecimientos y conflictos que han operado detrás de cada concepto y cada categoría "normalmente" aceptada.

<sup>9</sup> Biólogo estadounidense, nacido en Alemania en 1904. Mayr hizo contribuciones esenciales a la teoría de la evolución por selección natural. En particular propuso una nueva definición del concepto de especie (hasta entonces muy impreciso y vago). La lectura de su obra se considera imprescindible en la biología moderna.

Las causas últimas se refieren a aquellas que originan los cambios que ocurren en los procesos evolutivos. Son los acontecimientos o hechos del pasado que alteran el genotipo de los organismos. Por su parte, las causas próximas son todos los procesos y actividades en los que se cumplen las instrucciones de un programa.

Mayr aclara que casi siempre es posible señalar una causa próxima y una última como explicación de un problema biológico por lo que estas dos categorías serían una aproximación de la identidad y diferencia dentro de la Biología.<sup>10</sup>

Las diferencias van más allá de las metodologías o conceptos usados: se refieren a consideraciones epistemológicas de cada pregunta, a las prioridades de investigación y sobre todo a la idea misma de comprensión o del sentido de la ciencia como trabajo explicativo de la realidad.

Por un lado una Biología que busca comprender a través de la historicidad de los fenómenos biológicos, es decir a través de su entendimiento en los diversos espacios-temporales y por otro lado una Biología que busca comprender la fenomenología a través de la búsqueda de elementos esenciales.

Ambas consideraciones tienen metodologías, herramientas y conceptos que les permiten desarrollar sus investigaciones y ambas pretenden resolver problemáticas propias de la vida. Ambas categorías, la de las causas últimas y la de las próximas, son herederas de tradiciones filosóficas, históricas y políticas que han seguido caminos distintos.

Así pues, lo que pudimos corroborar al estudiar la estructura conceptual del cáncer fue que dentro de la Biología, principal disciplina que estudia al cáncer, existen metodologías y supuestos diversos, con los que es posible abordar la complejidad del cáncer. Es decir, la necesidad de justificar un trabajo biológico no experimental, (sino teórico, documental) no debe ser un criterio sine qua non para su realización. Los trabajos teóricos que abordan la complejidad de la vida, desde aspectos cualitativos e históricos forman parte de la estructura conceptual de la Biología misma.

<sup>10</sup> Mayr, Ernst. *Así es la Biología*. Debate.2005. México.p.85

| <b>Tabla 6.1 BIOLOGÍA DE LAS CAUSAS ÚLTIMAS Y PRÓXIMAS</b>  |                           |   |
|---|---------------------------|---|
|   | <b>Diferencias en:</b>    |   |
| Biología Evolutiva  | <b>Tradiciones</b>        | Biología<br>Genómica Funcional<br>Fisiología                                      |
| Causas Últimas:<br>Historia   | <b>Alcances</b>           | Causas Próximas:<br>Función   |
| <b>¿Por qué?</b>  | <b>Preguntas</b>          | <b>¿Cómo?</b>   |
| Las determinaciones esenciales del organismo en cuanto tal  | <b>Objetos de estudio</b> | Relación entre la función y desarrollo de cada parte del sistema                  |
| Encontrar las causas de la características existentes y las adaptaciones particulares de los organismos |                           | Operación e interacción de sus elementos estructurales, de moléculas a organismos |
| Historia milenaria de cada individuo o especie<br>Espacio-tiempo de la diversidad                       |                           | Morfología a bioquímica   |
| Evolución, el cambio de estos programas a lo largo del tiempo   | <b>Estudio del ADN</b>    | Decodificación del Programa Genético de un individuo en particular                |
| Inferencias basadas en estudios comparativos, Teorías históricas, Observación, descripción, explicación | <b>Método</b>             | Modelos experimentales, abstracciones, análisis,                                  |
| Historia  | <b>Similar a</b>          | Física, Química   |
| Cualitativa<br>Historicidad   | <b>Epistemológicas</b>    | Cuantitativa:<br>Matematización   |

## D) Cuarta problemática: de la ciencia a la epistemología.

- *La interpretación biológica de las categorías físicas y matemáticas.*
- *Los métodos de contrastación en la ciencia de los sistemas complejos y*

### Método.

- *Estudio epistemológico de los planteamientos sobre la vida.*

Si bien la estructura conceptual de la Biología tuvo un gran paso con la formulación de la síntesis a mediados del siglo XX, y que ésta misma se ha modificado a lo largo de décadas; el estudio histórico de la biología muestra un proceso de “normalización” de la teoría sintética de la evolución y de la biología genómico-funcional. Esto ha tenido fuertes repercusiones en la consideración de las nuevas teorías (que no perfeccionan sino que proponen y confrontan lo dado) que han surgido para explicar fenómenos biológicos.

Todos deben de ajustarse al esquema puesto que sino serían objeto de inmediatas reticencias, rechazos o discriminaciones.

Así pues lo que parecía ser un esquema abierto y coherente de la Biología, con respecto a nuevas teorías como las de los sistemas complejos, se mostró como una estructura conflictiva donde los puentes entre las disciplinas y las propuestas teóricas sobre la vida y sobre el cáncer no están libres de rechazos y de conflictos epistemológicos fuertes.

Es especialmente interesante incluir, algunos aspectos que la teoría Sintética rechaza<sup>11</sup>:

1. Macromutaciones o mutaciones sistémicas
2. Herencia Lamarkiana y mecanismos geoffroyanos.
3. Evolución progresiva como una tendencia inherente.
4. Despliegue y evolución autónoma de taxones superiores.
5. Ortogénesis: evolución dirigida internamente.
6. Autogénesis: evolución autónoma de taxones sin interacción con el entorno.

<sup>11</sup> Gracia Azkonobieta, Thomas. *Evolución, desarrollo y (auto)organización. Un estudio sobre los principios filosóficos de la evo-devo. Tesis doctoral.* Universidad del País Vasco. 2005.

7. Bauplanes o tipos como actores en la evolución.
8. Saltaciones: saltos de un taxón ancestral a un taxón descendiente.
9. Evolución cíclica: evolución de taxones superiores en analogía al ciclo vital de un individuo (nacimiento, juventud, madurez, senectud)

S. J. Gould ha advertido que la forma actual de la síntesis evolutiva presenta un endurecimiento de sus supuestos, formas y discursos, sobre todo aquellos relacionados con el papel que juega la selección natural en la evolución de la vida<sup>12</sup>.

A diferencia de la visión que ve en la síntesis un proceso contundente de resolución de los problemas del neolamarquismo, ortogenismo y la genética, Gould propone dos fases que describen el proceso de síntesis. La primera sería efectivamente la extinción de estas propuestas, el reconocimiento de la teoría de Mendel, así como la demostración matemática de la genética de poblaciones (por Fisher, Haldane y Wright); la segunda sería la unión de las diversas subdisciplinas tradicionales de la biología hacia el centro o corazón de la propuesta hecha durante la primera fase. Según Gould en esta segunda fase se incrementa la tendencia a hacer de la selección natural, el criterio exclusivo de todo cambio biológico. El proceso de endurecimiento radica en que en la primera fase se aceptaba la importancia de procesos no adaptativos en la evolución, como la deriva génica, etc.<sup>13</sup>. Ya que aunque la síntesis reconoce la existencia de otras “fuerzas” o procesos que pueden limitar o constreñir el poder causal de la selección —sean estos fenómenos autoorganizativos, constricciones de desarrollo, deriva genética, etc.—, mantiene que la selección natural es la única fuerza evolutiva capaz de producir adaptaciones complejas. Esta interpretación hace que la ubicuidad de fenómenos que limitan el poder de la selección no se considere problemática, ya que se apoya en el presupuesto de que la explicación de la complejidad adaptativa del diseño orgánico es el problema fundamental en biología evolutiva, y ésta sólo puede explicarse

<sup>12</sup> Una definición sumamente aceptada de selección natural la da D. Futuyma: “*Natural selection is a consistent (biased, or nonrandom) difference in fitness among phenotypically different biological entities, and is the antithesis of chance. Selection is a mindless process of differential survival and reproduction, without forethought or goal.*” Futuyma D. 1998. Op. Cit.p.362.

<sup>13</sup> Gould. S.J. *The Structure of Evolutionary Theory.* Harvard University Press, Cambridge, MA. 2002.

mediante selección natural.

Pero el debate sobre el objeto de la selección natural no es el único problema que plantea el estudio de la vida. De hecho, si hay otro fenómeno que haya despertado una fascinación similar a la que causa la enorme diversidad biológica y sus complejas adaptaciones, ese es el del desarrollo.

El hecho de que de una pequeña semilla, o de un óvulo fertilizado, emerja, en un corto lapso temporal, que va desde varios minutos a varios años, un organismo vivo, compuesto de una gran cantidad de células, órganos especializados, y capaz de comportamientos extremadamente complejos, nunca dejó de estimular el interés de los biólogos, y llevó a muchos investigadores a considerar el problema del desarrollo como paradigma del problema de la vida en general.

Actualmente con la investigación de la ontogenia, se ha replanteado este debate y hoy podemos decir, que el problema de la evolución y el desarrollo constituye uno de las piedras angulares de la comprensión de la vida en general y sobre todo del cáncer.

No hay que olvidar la estrecha relación que guarda la morfogénesis del desarrollo con las cualidades y los procesos microevolutivos que tienen lugar en el cáncer. Y es en este nivel en que los modelos propuestos se adentraban con nuevas propuestas metodológicas pero sobre todo con implicaciones biológicas fuertes.

Así pues, el planteamiento teórico de la Biología y del cáncer, mostró la necesidad de abordar los problemas con respecto a la epistemología de la vida en cuanto tal, ya que es necesario unir, y crear puentes entre disciplinas, tendencias y corrientes del pensamiento que han abordado los principales problemas de la complejidad biológica.

¿Cómo abordar el problema del desarrollo con categorías de la física, sin hacer un estudio evolutivo, experimental ni matemático? ¿Cuáles son los fundamentos mínimos que deben guiar los estudios biológicos?

## E) Quinta problemática: la necesidad de integración, la dialéctica.

Después de este recorrido de diversas problemáticas y metodologías usadas, cabe preguntarse cuál es entonces la metodología general de este trabajo?

Una vez estudiado pudimos corroborar, que

lo que se había hecho en este trabajo era una búsqueda por integrar los diversos problemas que implica la comprensión e investigación sobre el cáncer.

El planteamiento del problema a través de constantes delimitaciones del objeto de estudio dentro de distintos horizontes o sistemas físicos y cognoscitivos, está fundamentado en el carácter comprensivo que busca tener todas las ciencias y que sólo puede hacerse con el continuo tránsito del pensamiento del todo a las partes y de la parte al todo.

Desde esta perspectiva este trabajo ha buscado construir una estructura lógica de argumentos y tesis que consideren las totalidades simbólicas que rodean el problema físico-biológico del cáncer. Sólo con la construcción de este marco teórico del cáncer se podrá confrontar y evaluar las propuestas teóricas y experimentales que los nuevos modelos hacen.

Si el conocimiento científico muestra desde las teorías; el proceso de investigación de este trabajo parte de la ciencia sí, pero busca “elevarse” a sus supuestos históricos, sociales, económicos, en este sentido se ubica dentro de una metodología dialéctica de la realidad<sup>14</sup>.

Aunque la abstracción de todo modelo y teoría es un paso necesario para desentrañar la complejidad del cáncer, es necesario hacer la *unidad de lo diverso*, de las múltiples determinaciones (abstraídas), esto se convierte en el verdadero reto de todo pensamiento que busque comprender el modo en que una parte se articula y determina dentro de una totalidad. Así pues, el intento de integración de esta tesis buscaba en última instancia lo que la dialéctica busca con la realidad: hacer una concreción de las abstracciones para poder elucidar la esencia del fenómeno.<sup>15</sup>

14 Se eleva de lo abstracto (la ciencia) a lo concreto (totalidades prácticas o poéticas). No demuestra el fundamento sino que lo muestra como lo primero, por el absurdo, por sus corolarios, por su coherencia final en la identidad del sistema como totalidad, en el cual todas las diferencias (entes, partes, funciones) cobran su sentido último. Dussel, op.cit.

15 Este último es, manifiestamente, el método científico correcto. Lo concreto es concreto porque es la síntesis de múltiples determinaciones, por lo tanto unidad de lo diverso. Aparece en el pensar como proceso de síntesis, como resultado, no como punto de partida... En el primer camino, la representación plena se volatiliza en una determinación abstracta; en el segundo, las determinaciones abstractas conducen a la reproducción de lo concreto por el camino del pensar... El método consiste en elevarse de lo abstracto a lo concreto, de reproducirlo como concreto espiritual. Marx, K. Grundrisse. Siglo XXI.

Cada sistema de organización sea este epistemológico, histórico o biológico ilumina o provee de sentido a sus partes constitutivas. La comprensión plena de un problema de la realidad sólo será posible en tanto se trascienda el inexorable ámbito de la abstracción o estudio analítico de las partes hacia una síntesis dialéctica de su complejidad.

Así pues, lo que está en prueba en esta tesis, no son sólo los modelos teóricos propuestos, sino los métodos teóricos usados. Tenemos entonces una hipótesis epistemológica que privilegia el estudio teórico del todo sobre las partes que tendrá que ser probada.

Los fundamentos de esta metodología serán también problematizados en la discusión de este trabajo, pero desde esta primera parte podemos ver el modo en que el todo da sentido a las partes: la justificación inmediata de una investigación básica sobre el cáncer, adquiere sentido cuando vemos el todo social que envuelve al trabajo de investigación.

Tiene sentido que un país estructuralmente empobrecido priorice y canalice financiamiento económico a proyectos de investigación básica sólo si esta investigación ha contemplado el todo social que la determina y tienen un diseño de realización que trascienda el acto teórico del “saber más”. Así mismo el sentido que tienen la ciencia y la tecnología en un mundo dominado por el mercado, tendrá que ser redefinido si se busca que los avances en materia de tratamiento y prevención de enfermedades cada vez más complejas como el cáncer y la diabetes, se realicen sobre la mayoría de la humanidad. El sistema institucional de investigación científica nacional y mundial es el todo social que acredita o desacredita, legitima o deslegitima las propuestas teóricas como este trabajo.

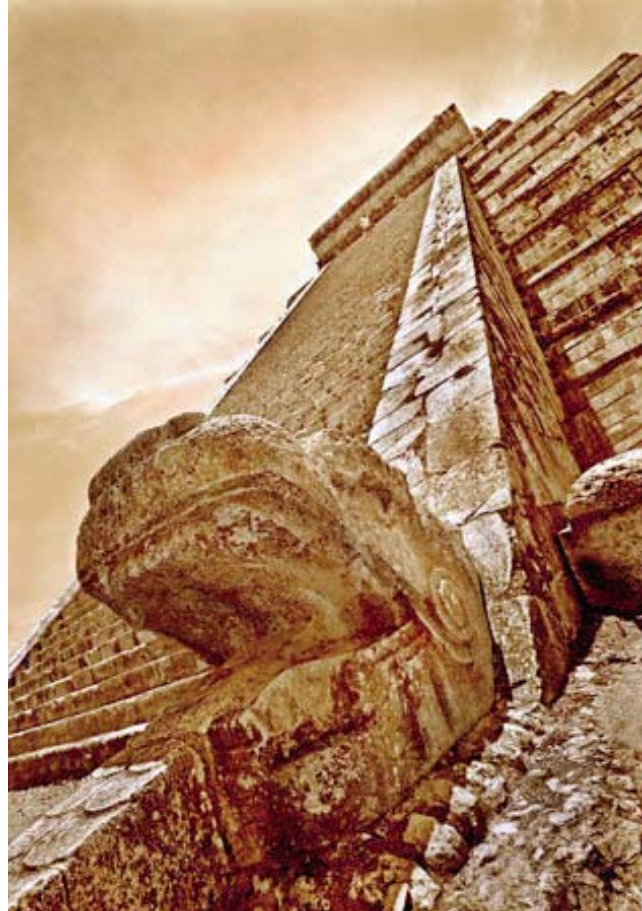
Los retos que implican la comprensión de fenómenos tan complejos como el cáncer, rebasan el ámbito científico y se imponen a todas las esferas del trabajo humano.

Más allá de establecer una nueva definición del cáncer, o un compendio de la complejidad del cáncer, el supuesto, el reto y el sentido que debe guiar esta empresa, debe ser el sentido ético de nuestra vida laboral teórica y práctica, que esta iluminada por el dolor del Otro que sufre en carne propia la enfermedad.

Es el componente ético, el más esencial de una ciencia que tenga conciencia de su origen, fundamento y sentido.



# 7. Fundamentos.



*Si bien el peso de la investigación se halla en esta índole positiva (la de establecer conceptos fundamentales), su verdadero progreso no consiste tanto en recoger los resultados y recluirlos en “tratados”, cuanto en ese preguntar por las estructuras fundamentales del dominio del caso, que surge, las más de las veces como una reacción, de semejante acumulación de nociones sobre las cosas.*

*Heidegger M. Ser y Tiempo. FCE. p19.*

*“Ya ven, quiero recordarlo todo sin omitir nada, ni el más insignificante detalle, quiero decirlo todo a la vez, comprenderlo en un momento, reducirlo a un*

*acto... y no puede ser.*

*Los detalles son el todo.*

*Dostoievski. La mansa.*

## 7.1 Fundamentos Biológicos



*Puesto que el saber y comprender en todas las investigaciones que tienen principios o causas o elementos, se da a partir del conocimiento de éstos (pues creemos conocer cada cosa una vez que conocemos las primeras causas y los primeros principios hasta los elementos), es obvio que también acerca de la ciencia de la naturaleza se debe intentar determinar primero lo que se refiere a sus principios.*

*El camino natural de nuestro conocimiento se da a partir de lo más cognoscible y más claro para nosotros hacia lo que es más claro y más cognoscible en términos absolutos(...)*

*Empero para nosotros primero son obvias y claras las cosas más mezcladas; a partir de ellas, más tarde, al separarlas, llegan a ser cognoscibles los elementos y los principios.*

*Aristóteles. Física.*

## I. El cáncer es una enfermedad de sistemas multicelulares.

### A) Propiedades sistémicas y celulares distintas.

Los organismos procariontes (como la bacteria) y eucariontes unicelulares (como la levadura, o la ameba) no desarrollan neoplasias<sup>1</sup>. Sólo los organismos multicelulares lo hacen.

El origen, desarrollo y evolución de los organismos multicelulares, (que aparecieron en la era Precámbrica hace unos 600-1000 millones de años<sup>2</sup>), representa un vasto campo de complejidad y de estudio, similar al origen de la vida, o a la emergencia de los organismos eucariontes<sup>3</sup>.

Se pueden enunciar cuatro funciones básicas esenciales para la continuación de la vida de un organismo multicelular<sup>4</sup>.

#### 1) Energía y metabolismo:

El alimento debe ser obtenido y procesado para producir moléculas que puedan ser utilizadas por las células individuales y éstas moléculas, así como el oxígeno, deben ser enviadas a las células.

#### 2) Homeostasis.

La regulación de diferentes actividades fisiológicas para el mantenimiento de un ambiente interno controlado en el que las células pueden vivir y funcionar. Las condiciones internas y externas son inspeccionadas constantemente y la información resultante es transferida centros en los cuales se integra, llevando a la iniciación de las respuestas apropiadas.

<sup>1</sup> Véase capítulo 8: Resultados, de este trabajo.

<sup>2</sup> Gerhart J, Krischner M. *Cells, embryos and evolution: towards a cellular and developmental understanding of phenotypic variation and evolutionary adaptability*. Blakwell Science. 1997.

<sup>3</sup> "The sharp line between the animate and the inanimate world and the speed of transition reflects the powerful force of atomic structure. It took about 6 times as long (3billion of years) to produce macro-organisms from singular cellular life than it did to produce life." Schwabe Christina. *Thoughts on Multicellularity: how nature got around Darwin*. Eurokan Biosciences. 2003.

<sup>4</sup> Curtis Helena y Barnes Sue. *Biología*. Ed Panamericana. 5ªed. Argentina 1994.

#### 3) Integración y control.

Coordinación de las actividades de las numerosas células que constituyen al organismo, de modo que los tejidos y los órganos respondan a las necesidades fisiológicas generales, que cambian con las fluctuaciones del ambiente. Hay dos sistemas principales de control en los animales: el sistema endocrino y el sistema nervioso.

#### 4). Continuidad de la vida.

Los procesos mediante los cuales se producen nuevos individuos, manteniendo la continuidad de la especie, así como el modo por el que estos individuos se desarrollan para transformarse en facsímiles regulares de sus padres

En términos evolutivos (enfoque biológico imprescindible), y pese a la dificultad para discernir las propiedades específicas de las células metazoa que pudieron haber originado lo que hoy conocemos como organismos multicelulares, su emergencia probablemente implicó las siguientes características:

- **La formación de un epitelio**, que involucra la polarización apical-basal de las células y la unión de éstas en una capa a través de uniones intercelulares.<sup>5</sup>
- El depósito superepitelial de **una matriz extracelular de colágeno**<sup>6</sup>.

Ambas características son fundamentales para la comprensión de la evolución de los organismos multicelulares pero también para la comprensión de los procesos esenciales de la

<sup>5</sup> "The invention of the epithelium, which may have occurred only once in light of the conservation of its components, probably opened the way for multicellular conditionality and compartmentalization". Gerhart J, Krischner M. *Cells, embryos and evolution: towards a cellular and developmental understanding of phenotypic variation and evolutionary adaptability*. Blakwell Science. 1997.

<sup>6</sup> "The extracellular matrix is a significant self produced element of the environment of cells in a multicellular condition. The conditions it provides are more spatially and temporally stable, yet sequentially and locally modifiable, than could be generated by cells in an intercellular space of unstructured liquid". Ibidem.

compartimentalización y los condicionamientos celulares; variables determinantes en la fenomenología del cáncer.

Así pues, a diferencia de un organismo celular, las células que conforman un organismo multicelular guardan una referencia constante en su función y estructura al organismo o sistema que las trasciende.

Las células de un organismo multicelular han perdido las características necesarias para su sobrevivencia aislada, y adquirido peculiaridades que sirven a las necesidades del cuerpo como un todo<sup>7</sup>.

Por ejemplo, a fin de que el organismo pueda sobrevivir y mantener su forma y sus funciones, es necesario que las células que nacen compensen en proporción similar el número de células que mueren. Los mecanismos de regulación deben vigilar que cada una de las células faltantes sea reemplazada por una célula nueva con la misma función y en la misma posición<sup>8</sup>.

#### B) El cáncer, excepción humana.

El cáncer no es característico de todas las especies multicelulares. Las especies donde las neoplasias se desarrollan espontáneamente y representan un problema notorio están restringidas a los humanos y a aquellas especies y cruza que los humanos han domesticado<sup>9</sup>.

El cuerpo humano es un sistema multicelular constituido por cerca de  $10^{14}$  células (100 billones), cada una de las cuales guarda una continuidad con la célula fertilizada en el momento de la concepción. La gran mayoría de estas células del cuerpo humano son renovadas continuamente<sup>10</sup>. De hecho, aproximadamente 250 mil millones de neutrófilos y un número equivalente de eritrocitos son reemplazadas cada día de nuestras vidas por división celular.<sup>11</sup>

Aunque en los cordados modernos puede haber entre 100-300 tipos de células, todas comparten un mismo genoma. 6 mil millones de nucleótidos deben ser copiados en cada una de las

divisiones celulares que implica mantener a un organismo multicelular.

Si el cáncer es una enfermedad genética, que se origina por mutaciones en el ADN, resulta difícil creer que en cada una de las miles de millones de divisiones celulares que se hacen en el cuerpo, no existan errores de replicación. Pero resulta aún más increíble el pensar en los mecanismos que permiten que el cuerpo humano conserve su estructura funcional pese a este continuo reemplazo de células.



## II. La comprensión del cáncer se relaciona estrechamente con la comprensión de dos procesos generales dentro de los organismos multicelulares: el desarrollo y el mantenimiento de las estructuras y funciones vitales para la sobrevivencia de la especie.

El modo en que las estructuras multicelulares se originan y se mantienen se relaciona directamente con el cáncer, ya que esta enfermedad se ha descrito como una enfermedad que subvierte las reglas que rigen el comportamiento de las células dentro de la totalidad del organismo multicelular.

La idea o analogía del cuerpo humano como una sociedad celular sana donde existen leyes de comportamiento se ha usado por varios autores para plantear que el cáncer es la negación o la "rebeldía" de unas cuantas células a tales leyes<sup>12</sup>.

Siguiendo esta analogía, podemos observar que la comprensión del cáncer va íntimamente ligada a la comprensión que tengamos del origen y desarrollo de las leyes que gobiernan la sociedad de células que representa el organismo multicelular.

7 Alberts, Et al. Op. Cit.

8 Tubiana, Maurice. *El cáncer*. FCE. México. 1985

9 Somenschein Carlos y Soto AM. *The society of cells. Control of cell proliferation and cancer*. Bios Scientific Publisher Limited. 1999.

10 Guyton, Arthur. *Text book of medical physiology*. Ilthead. 2006.

11 Ross Denis. *Introduction to oncogenes and molecular cancer medicine*. Springer-Verlog. 1998.

12 Weinber R. *One regenade cell*. Oxford. 1997.

Así pues, el cáncer se relaciona con el desarrollo, en tanto plantea la emergencia de nuevas formas de comportamiento celular, el cambio en la dinámica de expresión de genes, así como la recapitulación fenoménica de los distintos procesos morfogénéticos, como son la migración y la constitución de microambientes.

Así mismo, el cáncer se relaciona con la homeostasis, en tanto que plantea una disrupción de los mecanismos de control de las variables y dinámicas de la totalidad del organismo en su relación con el ambiente.

### III. El desarrollo de un organismo multicelular: piedra angular del conocimiento sobre el cáncer.

#### A) Qué es el desarrollo.

El desarrollo es, esencialmente, la emergencia de estructuras organizadas desde un grupo muy simple de células.<sup>13</sup>

Un animal o una planta empieza su vida como una célula única, un huevo fertilizado. Durante el desarrollo, esta célula se divide repetidamente para producir muchos tipos de células en un patrón final de una complejidad y precisión espectaculares<sup>14</sup> transformándose en un organismo completo que se asemeja estrechamente a sus padres y que consiste, dependiendo de la especie, en centenares hasta miles de millones de células.

El desarrollo implica de este modo, no sólo la etapa del embrión en cuanto tal, sino el desarrollo de sus tejidos durante toda su vida, el desarrollo de los caracteres sexuales, los procesos de regeneración de órganos, así como la metamorfosis y el envejecimiento. Todos, cambios determinantes en la dinámica evolutiva y existencial de las especies animales y las plantas<sup>15</sup> así como en la dinámica etiológica y fenoménica del cáncer.

<sup>13</sup> Wolpert Lewis. Et al. *Principles of development*. 2 ed. Oxford University Press. 2002.

<sup>14</sup> Albert. Et al. Op. Cit. p.1157.

<sup>15</sup> Wolpert. Op. Cit.

#### B) Implicaciones biológicas del desarrollo.

Si bien el proceso del desarrollo es una totalidad de cambios, ha sido necesario dividir y fraccionar ciertos procesos y mecanismos para poder investigar su vasta e intrincada complejidad.

##### i. Procesos generales del desarrollo.

Hay al menos 5 principales procesos en el desarrollo de los organismos multicelulares<sup>16</sup>:

##### a. División celular.

Después de la fertilización, sigue un periodo de rápida división celular donde el huevo se divide en células más pequeñas, sin incremento de su masa celular creando poco a poco una capa epitelial dividiéndolo del medio externo.

##### b. Formación de patrones.

Es el proceso por el cual, un patrón espacial y temporal de actividad celular es organizado dentro del embrión de tal modo que se desarrollen estructuras ordenadas.

Inicia con el trazado del plan corporal, definiendo los principales ejes del embrión (ventral-dorsal, anterior-posterior).

Posteriormente las células se agrupan en las distintas capas embrionarias- el ectodermo, mesodermo y endodermo. A través de formación de patrones, las células de estas capas embrionarias adquieren diferentes identidades, emergiendo de este modo patrones espaciales de diferenciación. En vertebrados, el endodermo dará lugar al intestino, el hígado y los pulmones, el mesodermo el esqueleto, músculos, riñón, el corazón y la sangre; y el ectodermo la piel y el tejido nervioso.

##### c. Morfogénesis.

Es el proceso por el que el embrión se constituye en formas tridimensionales. El proceso más representativo es el de la gastrulación: una vez que el huevo o cigoto se ha dividido para producir la blástula —una esfera hueca de células- algunas células comienzan a migrar hacia el interior de la esfera para formar el intestino y otros tejidos internos.

##### d. Diferenciación celular.

<sup>16</sup> Ídem.

Es el proceso mediante el cual las células comienzan a diferenciarse, estructural y funcionalmente unas de otras. La diferenciación es un proceso gradual, las células comúnmente atraviesan varias divisiones antes de quedar totalmente diferenciadas. En los seres humanos, el huevo fertilizado produce al menos 250 tipos de células.

#### **e. Crecimiento.**

El crecimiento puede verse como: multiplicación celular, incremento del tamaño celular y depósito de material extracelular. Así mismo el crecimiento puede ser morfogenético, ya que las diferencias de las tasas de crecimiento entre órganos o entre partes del cuerpo puede generar cambios en la forma global del organismo.

### **ii. Comportamientos celulares en el desarrollo<sup>17</sup>.**

El genoma es virtualmente idéntico en cada célula del cuerpo; las células no difieren por que tengan diferente información genética, sino por que expresan de manera diferente sus genes. Esta expresión selectiva de los genes, hace que existan diferentes comportamientos celulares.

Los principales procesos del comportamiento celular que se necesitan para la constitución de un organismo celular son:

#### **a. Cambios en los estados de diferenciación.**

El cambio en los patrones de expresión y de actividad genética hace que existan identidades celulares que determinan su comportamiento futuro y provocan eventualmente su diferenciación final. Esto resulta en la creación de células con diferentes características en diferentes posiciones.

#### **b. Interacción y señalización célula-célula.**

La capacidad de las células para producir y responder a señales para la mutua diferenciación es crucial en el desarrollo. Es la coordinación de los comportamientos celulares individuales con el de las células vecinas.

#### **c. Movimientos celulares y cambios en las formas celulares.**

El rearrreglo de las células para crear tejidos y órganos requiere que las células cam-

bien su forma o se muevan para producir las fuerzas que requiere la morfogénesis. Las contracciones de células provocadas por el citoesqueleto de las células son determinantes para formación por ejemplo, del tubo neural. Las adhesiones entre células, mediante moléculas especializadas, mantienen la estructura de los tejidos y pueden también guiar la migración de células, por ejemplo, la migración de células neurales que dejan el tubo neural para formar estructuras en todo el cuerpo.

#### **d. Proliferación celular y Apoptosis.**

El crecimiento implica la proliferación de células que como se dijo, puede también ser un factor determinante en la forma de órganos. La apoptosis o muerte celular programada, es imprescindible para el desarrollo de formas, como la de los dedos o las manos.

Si bien el desarrollo muestra una complejidad abrumadora y un reto constante para las categorías biológicas usadas por siglos, este proceso ha sido reducido a su aspecto molecular. De hecho, una de las conclusiones más comunes sobre los estudios sobre el desarrollo, ha sido aquella que propone que todo el desarrollo puede explicarse en términos del comportamiento de células individuales o grupales y en última instancia en la expresión selectiva del genoma quien controla tales procesos celulares.<sup>18</sup>

### **iii. Organización biológica.**

El estudio del desarrollo funda ya una jerarquía de organización de los organismos multicelulares, de acuerdo a su ubicación y estado de diferenciación dentro del desarrollo del individuo.

Como hemos visto la especialización de las células ocurre cuando estas asumen un “rol” o destino estructural y funcional dentro del organismo en general. El mesodermo, por ejemplo, se diferencia en células musculares, óseas, en fibroblastos y las células de la dermis de la piel. Este proceso va siendo gradualmente irreversible, de hecho, el carácter por el que las células normalmente se desarrollaran hacia estructuras previsibles, se le llama “cell fate”, para distinguirlo de

<sup>18</sup> “We can therefore describe and explain developmental process in terms of how individual cells and groups of cells behave. Because the final structures generated by development are themselves composed of cells, explanation and description at the cellular levels can provide an account of how these adult structures are formed. Wolpert. Op. Cit. p 14.

<sup>17</sup> Alberts. Et al. ; Wolpert. Op Cit.

aquellas células “**específicas**” que irreversiblemente se han desarrollado hacia un estado determinado<sup>19</sup>.

Es una característica general del desarrollo, que las células en el embrión temprano están menos diferenciadas que aquellas de otros estados. Con el tiempo, las células se vuelven más restringidas en su potencial de desarrollo. Los mecanismos de esta diferenciación han sido explicados como cambios en la expresión de genes que fijan o restringen el destino celular, reduciendo sus opciones de desarrollo.

Con base en estas potencialidades de desarrollo se ha establecido una jerarquía celular que resulta imprescindible para entender los procesos de regulación histológica, así como para comprender las nuevas teorías “embriológicas” sobre el cáncer<sup>20</sup>:

**a. Célula troncal Embrionaria.**

En la base de todas las jerarquías están las células troncales embrionarias. Éstas son referidas como totipotenciales. Pueden ser separadas del embrión y formar por sí mismas embriones completos, como pasa con en los mellizos. Estas células han sido aisladas y crecidas en cultivo y después de 4 meses siguen teniendo la capacidad para formar células de cualquiera de las 3 capas embrionarias. En el desarrollo inicial, éstas células son abundantes, sin embargo conforme el animal crece, la potencia celular se va restringiendo hasta que sólo quedan células troncales en tejidos para su regeneración.

**b. Células troncales.**

Las células troncales se encuentran en el punto de origen de la producción celular de un tejido específico y pueden producir un flujo continuo de células.

Tienen 4 características fundamentales<sup>21</sup>:

1. No están diferenciadas terminalmente (o están indiferenciadas con respecto al tejido que las rodea).
2. Pueden dividirse ilimitadamente.
3. Son capaces de automantenerse y producir progenie diferenciada.
4. Pueden regenerar tejido después de un daño.

**c. Células de transición amplificadoras.**

Transitorias porque son células que están en una etapa intermedia entre el carácter de la célula troncal y el de la diferenciada; divisible o amplificadora porque los ciclos de división

que llevan a cabo tienen el efecto de amplificar el número de progenie diferenciada que resulta de una división de célula troncal. Estas células se expanden a través de divisiones hasta madurar en células funcionales ya diferenciadas.

**d. Células de transición simple.**

Estas células han dejado de dividirse y comienzan a diferenciarse, hasta que eventualmente y después de envejecer, son desechadas del tejido al final de su ciclo de vida. Esto es una forma de muerte programada.

De este modo podemos ver que la evolución en los tejidos animales está organizada en una familia jerárquica con las células responsables de la producción celular en la base y las funcionales en la parte superior.

La expansión de células troncales inevitablemente incrementará la producción celular (regeneración acelerada, que produce hiperplasia), mientras que la remoción de células troncales reducirá o removerá la producción celular (generando aplasia o hipoplasia).

La ventaja de esta organización es que sólo son necesarias unas cuantas células para mantener a un organismo entero. Generalmente estas células troncales tienen un ciclo celular lento que permite la estabilidad genética, al tener tiempo para reparar cualquier daño genético.

Un número pequeño de células troncales seguidas de aproximadamente 5 generaciones de células de transición amplificadoras, logran crear un ambiente en el cual el riesgo mayor de sufrir una mutación (durante la división) ocurre en las células de transición (que están en último término separadas del tejido) más que en las células troncales.

## **C) La relación célula-ambiente determina mucho de la jerarquía y el proceso ontogénico y canceroso.**

Particularmente importante en este microambiente es el basamento membranal sobre el que las células epiteliales se asientan. Este consiste en una matriz extracelular, altamente organizada hecha de proteínas como colágeno y lamininas. Los efectos de la matriz están mediados principalmente por las moléculas de adhesión como las cadherinas e integrinas. Las moléculas de adhesión ayudan a la célula a conectar el medio externo con el interno en dos formas: transdu-

<sup>19</sup> Ídem.

<sup>20</sup> Marshman Emma. *Cell and tissue Organization*. The Cancer Handbook. Nature Group. Londres, 2001

<sup>21</sup> Albert. Et. Al. Op. Cit.p1264.

ciendo señales que provienen de las interacciones con la matriz, y mediando uniones estructurales entre el citoesqueleto y la matriz extracelular de otras células.

El cáncer recapitula o modifica varios o todos los procesos aquí planteados, y es de este modo la antítesis de la normalidad ontogénica, ya que el cáncer es la emergencia de un linaje celular indiferenciado que tiene la capacidad de usar, crear o alterar el microambiente histológico.

El desarrollo ha tratado de ser explicado como un camino lineal que se origina en el material genético y que desemboca en la formación y mantenimiento de un organismo multicelular, del mismo modo el cáncer ha sido planteado como un proceso sistémico de origen genético. Ambas posturas sin embargo, han demostrado ser insuficientes para explicar el proceso de creación de la complejidad biológica a partir ó considerando el carácter genético de la vida.

Así pues, varios de los elementos y procesos planteados por el estudio del desarrollo serán pieza clave del entendimiento del cáncer, de la audacia de los modelos propuestos y de las conclusiones de este trabajo.



## IV. Principios generales de la homeostasis: adaptación y patología, punto de partida del cáncer.

### A) Organismo como un todo y en un ambiente.

El organismo es una totalidad constituida de Esuyo<sup>22</sup>; es decir, a pesar de que pueda ser re-

22 "Cuando hablamos de cosa (res) nos referimos siempre a una realidad sustantiva cuyas notas constitutivas están cerradas, clausas o independientes realmente como todo. Cuando nos referimos a un perro indicamos una cosa, por ejemplo, tiene una esencia tal que puede cumplimentar operaciones caninas propias; las de su concreta individualidad. Si le corto una pata, no puedo decir ya que sea dicha pata una cosa, porque al dejar de ser viviente manifiesta que es sólo parte de una cosa, el perro, como todo y unidad constitutiva. Cosa es lo de suyo, desde sí, momento del cosmos, que no es el

ducida a sus elementos para estudiarlos e investigarlos, es necesario recordar que éstos forman parte de un organismo o totalidad unívoca<sup>23</sup> que debe enfrentarse como tal a un ambiente hostil.

Este hecho indiscutible: la difícil lucha por la sobrevivencia de los animales en los ambientes naturales, es uno de los principales hitos naturales que Darwin resaltó en su importancia.

Las observaciones ecológicas de Darwin, fruto de años de trabajo de campo, le permitieron concluir que la sobrevivencia está llena de dificultades y contradicciones. El potencial reproductivo de las especies está muy por encima de los valores observados en la naturaleza<sup>24</sup>.

Así pues los organismos deben tener las estructuras biológicas necesarias para poder reproducirse en un ambiente que constriñe constantemente la posibilidad de ello.

¿Cómo funciona el cuerpo de los organismos multicelulares?

Esta pregunta, que caminó paralelamente al estudio evolutivo, es abordado por los estudios que tradicionalmente buscan entender la relación entre las estructuras biológicas y sus funciones en la dinámica de la vida.

Gracias a estos estudios analíticos se ha logrado establecer una jerarquía con la que es posible comprender las estructuras funcionales que permiten a los organismos multicelulares sobrevivir.

Se han planteado de este modo ciertos niveles estructura-función que componen a los organismos multicelulares:

- **Nivel químico:** átomos que se combinan para formar biomoléculas.
- **Nivel celular:** Unidad estructural, célula hecha de organelos.
- **Nivel tejido:** Grupos de células que comparten una estructura, y desarrollan una

mundo, ni sólo naturaleza. Dussel. *Filosofía de Liberación*. AFyL.1989.p49.

23 La consideración epistemológica de la cosa en sí misma, que consideramos como sujeto de una determinación propia será constantemente planteado en este trabajo, puesto que será la pauta para comprender las relaciones ónticas y ontológicas entre la parte y el todo, implicaciones necesarias de los modelos propuestos y del estudio sobre el cáncer.

24 Como el mismo Darwin lo dice en su autobiografía, fue gracias a la lectura del trabajo de un economista, Malthus-, que en 1798 había argumentado que la tasa de crecimiento de la población humana es mayor que la tasa del incremento en el abastecimiento de alimentos-, que pudo concluir la carga negativa y conflictiva del ambiente sobre las variaciones de los individuos. Cfr. Futuyama, Douglas. *Evolutionary Biology*. Sinauer Associates, Inc. 3 ed. 1998.



- función común o relacionada.
- Se han hecho varias clasificaciones sobre los tejidos de acuerdo a su forma o su origen. Una clasificación moderna se basa en su función principal (aunque se asume que una célula puede tener funciones diversas):
  - **Epitelial** (dividir, absorber y secretar)
  - **Soporte** (organiza y mantiene la estructura del cuerpo),
  - **Contráctil** (movimiento),
  - **Nerviosa** (comunicación celular directa),
  - **Germinal** (reproducción),
  - **Sanguínea** (transporte de oxígeno y defensa),
  - **Inmunológica** (defensa),
  - **secretora de hormonas** (comunicación celular indirecta).
  - 
  - **Nivel órgano:** Diferentes tipos de tejidos, unidos, estructuralmente y coordinados en sus actividades.
  - **Nivel sistema-órganos:** Órganos que trabajan juntos de forma integrada para desempeñar una función particular.
  - **Nivel de Organismo.** Los sistemas de órganos en conjunto constituyen al animal completo, un organismo viviente que está interactuando con el ambiente externo, incluyendo no sólo el ambiente físico sino también a otros individuos de su misma especie así como otras especies.

De forma paralela las mínimas funciones necesarias para mantener con vida a los animales se han establecido como sigue<sup>25</sup>:

- **Mantenimiento de fronteras:** desde la separación del medio intra-extracelular, hasta la conformación de estructuras epiteliales sistémicas.
- **Movimiento:** constitución de sistemas que permitan el movimiento rápido, controlado y dirigido, como el sistema muscular.
- **Irritabilidad.** Sensar y responder a los estímulos ambientales.
- **Digestión:** degradar la comida para obtener los nutrientes necesarios para el mantenimiento de la vida.
- **Metabolismo:** que incluye el catabolismo y el anabolismo como una relación dialéctica entre la degradación y la síntesis de biomoléculas, así como el concatenamiento ener-

gético, que incluye el sistema respiratorio y digestivo

- **Excreción:** Manejo y movimiento de residuos y sustancias tóxicas, así como de mensajeros o moléculas.
- **Reproducción:** diferenciación de caracteres sexuales,
- **Crecimiento:** Tanto por el incremento o disminución del número de células como por el tamaño de las mismas.

¿Cómo estos niveles de organización estructural logran cumplir estas funciones necesarias para la sobrevivencia del organismo?

¿Cómo el organismo puede mantener estas funciones y estructuras en un medio ambiente cambiante y confrontante?

## B) La adaptación y la enfermedad, desde el nivel celular al nivel sistémico.

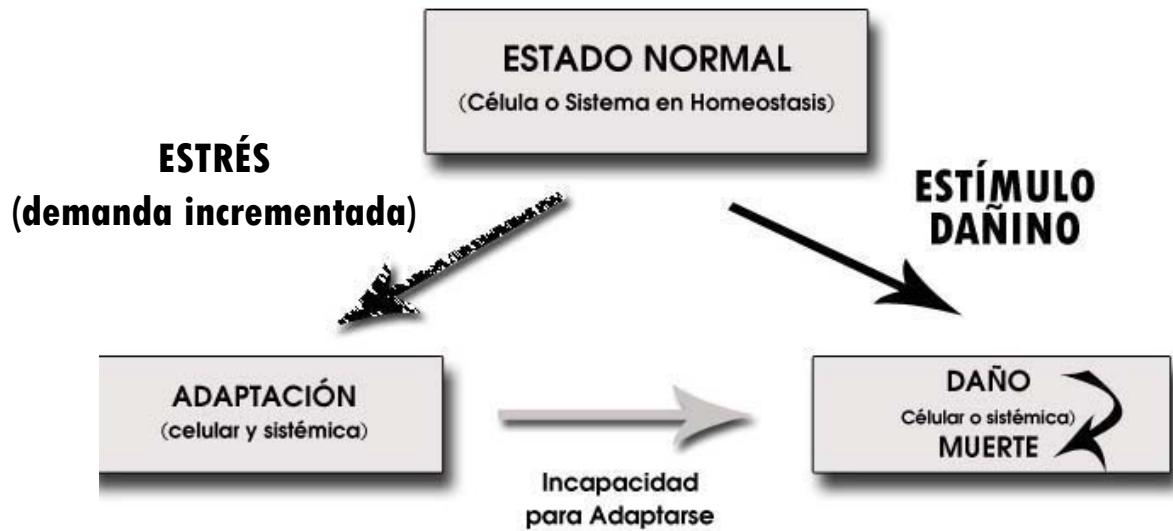
En términos generales todas las lesiones de órganos, es decir, todas las enfermedades conllevan una alteración molecular o estructural en la dinámica celular. Y es por esto que la gran mayoría de los textos sobre patología comienzan con el estudio de las enfermedades con los orígenes, mecanismos y cambios estructurales que se dan en las lesiones celulares aunque éste sólo sea parte de un sistema global<sup>26</sup>.

Todo organismo multicelular tiene la capacidad de mantener un estado dinámico de equilibrio de un medio interno, que mantenga estable las estructuras y las funciones del cuerpo y de las células, homeostasis. Sin embargo, estados severos estrés fisiológicos y ciertos estímulos patológicos pueden producir **adaptaciones celulares y sistémicas** en el nivel fisiológicos o morfológico, con los que emerge nuevos estados alterados, preservando la viabilidad de la célula y modulando sus funciones como respuesta a tales estímulos.

Si son excedidos los límites de una respuesta adaptativa, o en algunos casos cuando la célula o el sistema son expuestos a un agente o estímulo dañino, seguirá una serie de eventos denominados “*cell injury*” en el nivel celular o “enfermedad” en el nivel sistémico. Este proceso es reversible hasta un cierto punto, pero si el estímulo dañino persiste o es lo suficientemente severo desde el

25 Marieb, Elaine. *Human Anatomy and Physiology*. 5ed. 2000.

26 Kumar V. et al. *Pathology basis of disease*. 7th ed. ElServier Saunders. 2005.



**Figura 7.1. Estados de respuesta celulares y sistémicos frente al estrés ó el estímulo dañino.**

Si bien los estudios sobre patología se han enfocado actualmente a los estados celulares, la homeostasis, adaptación y daños deben entenderse en su nivel sistémico, es decir, como un organismo multicelular. Modificado de Kumar V. et al. *Pathology basis of disease*. 7th ed. ElServier Saunders. 2005.

inicio, la célula o el sistema alcanza el “punto de no retorno” y sufre un daño irreversible y en ultima instancia la muerte.

La adaptación, el daño reversible y la muerte, tanto en el nivel celular como en el sistémico pueden considerarse estados de un daño progresivo de las funciones y estructuras normales. Véase figura 7.1

### C) Homeostasis y las estructuras funcionales que la permiten.

Los seres vivos nunca están en equilibrio con el medio ambiente. Las particularidades de una especie o de un individuo dependen de su aptitud para mantener en los procesos vitales ciertas características que los diferencian de otras especies o animales. Así, para que pudieran llevarse a cabo tanto la evolución de la vida como su diversidad (problema central de la biología), se requirió la capacidad de mantener una constancia en la organización y el funcionamiento de los organismos. **La homeostasis es el proceso de mantener en condiciones constantes el me-**

**dio interno de un sistema biológico**<sup>27</sup>.

El término fue acuñado por Walter B Cannon quien consideró adecuado este termino (que literalmente significa “condición similar” a la constancia), ya que las condiciones del medio interno no son fijas, sino el resultado del equilibrio dinámico entre diversos factores que varían dentro de cierto intervalo óptimo<sup>28</sup>.

La homeostasis requiere que el organismo sea capaz de detectar la presencia de cambios en el medio y de controlarlos. Una pequeña variación respecto al nivel establecido iniciará una respuesta homeostática que restituirá el estado de-

27 Fanjul María, et al. *Biología Funcional de los animales*. SigloXXI. 1998.p15.

28 “The constant conditions which are maintained in the body might be termed equilibria. That word, however, has come to have fairly exact meaning as applied to relatively simple physical-chemical states, in closed systems, where known forces are balanced. The coordinated process which maintain most of the steady state in the organisms are so complex and so peculiar to living beings—involving, as they may, the brain and nerves, the heart, lungs, kidneys and spleen, all working cooperatively—that I’ve suggest a special designation for these states, **homeostasis**. The word does not imply something set and immobile, a stagnation. It means a condition, a condition which may vary, but which is relatively constant. Cannon Walter. *The wisdom of the body*. New York. W.W.Norton.1932. p24.

seado del medio. La cibernética, conocida también como teoría de control, es el estudio de los mecanismos homeostáticos o servomecanismos (término utilizado para describir los mecanismos análogos empleados por máquinas). En la teoría de control, se han diseñado modelos matemáticos e informáticos para describir los sistemas de control fisiológico.

Algunos de los mecanismos descritos en la teoría de control son útiles para comprender los mecanismos homeostáticos, como por ejemplo los circuitos de retroalimentación. Estos suponen que el producto de un mecanismo actúa de alguna forma para alterar la naturaleza, velocidad, o eficacia del propio mecanismo en sentido positivo o negativo. En biología, la mayoría de los circuitos de retroalimentación son negativos, es decir inhiben los mecanismos o procesos celulares de los que provienen.

Podríamos resumir la idea central de la homeostasis, como un mecanismo sistémico, donde cambios en el ambiente son traducidos en cambios en los niveles de una sustancia regulada. Este cambio es detectado al medir y compararse con un valor de referencia. Disparidades entre el valor medido y el valor de referencia regula un mecanismo de respuesta que directa o indirectamente influencia sistemas efectores a la interfase entre el exterior y el interior. Los sistemas homeostáticos comúnmente requieren de combustible, otros mantienen mecanismos e interactúan con otros sistemas.

### Componentes esenciales de un sistema automático homeostático<sup>29</sup>:

- **Un proceso o variable controlada**, es el proceso básico a regular, por ejemplo el nivel de los gases respiratorios.
- **Un sensor** o detector de la variable controlada. Es un dispositivo que convierte la medida de este valor en una señal de retroalimentación que será enviada al centro de control.
- **Un centro de control** integrado por tres elementos:
  - a. Un **comparador** que traducirá la información procedente del detector y comparará este valor real con el valor óptimo o de referencia al cual se debe encontrar el parámetro o señal de control de entrada al homeóstato.
  - b. Un **controlador o compensador** que con base en la señal de error sea capaz de emitir

una señal de salida para corregir la desviación.

- c. Un **actor o efector**. La corrección de la desviación de las variables requiere energía. En los sistemas biológicos la salida del controlador activará algún sistema efector responsable de aumentar o disminuir el valor de salida regulada mediante una señal de fuerza.

Aunque el término homeostasis continúa siendo válido a la luz de la no linealidad, en los últimos años se ha propuesto el cambio de término por otros que parecen denotar mejor el dinamismo del fenómeno. Se construyó el término **homeorresis** que significa cambio estabilizado, en el cual *stasis* se reemplazo por *rhensis* para indicar que algo no está quieto, sino que fluye o cambia. También se ha propuesto el término **reostasia** para referirse a una condición o estado en el que en todo momento la homeostasis está presente, pero durante el ciclo vital del animal hay cambios en el nivel de referencia de las variables.

Es importante decir, que el modelo de homeostasis, surgió como un modo de entender los procesos globales de regulación biológica sin tener todos los detalles y los mecanismos que los provocan, sino teniendo como esquema primario la idea del organismo como un sistema. Desde esta perspectiva, surgió otra teoría que ha tratado de superar el sistema mecanicista del modelo homeostático al considerar a la vida como un sistema abierto, es decir, priorizar el carácter energético de los sistemas biológicos, en los que existe un continuo intercambio de materia con el medio circundante.

La consideración de los organismos vivientes como sistemas abiertos que intercambian materia con el medio circundante comprende dos cuestiones: primero estática, o sea, el mantenimiento del sistema en un estado independiente del tiempo; segundo, su dinámica, los cambios en el sistema con el tiempo<sup>30</sup>.

Tanto la teoría de la homeostasis como la de los sistemas abiertos, parten de la concepción del organismo como un todo. Fisiológicamente hablando, el modelo de retroalimentación da razón de lo que pudieran llamarse “regulaciones secundarias” en el metabolismo y otros campos, las regulaciones merced a mecanismos preestablecidos y caminos fijos, como en el control neurohormonal. Su carácter mecanicista lo hace particularmente aplicable a la fisiología de órganos

<sup>29</sup> Fanjul, et al. Op Cit.p19.

<sup>30</sup> Bertalanffy, Luwing Von. *Teoría General de los sistemas*. FCE. México.1968. p170.

y sistemas de órganos. Por otra parte, la interacción dinámica entre reacciones en sistemas abiertos se aplica a las regulaciones primarias, como el metabolismo celular, donde se da la regulación de sistema abierto, más general y primitiva<sup>31</sup>.

En este trabajo se aborda fundamentalmente el análisis homeostático por ser el marco conceptual por el que se puede entender mejor los procesos patológicos o la etiología misma de las enfermedades como el cáncer.

## ii. Ejemplos de mecanismos homeostáticos<sup>32</sup>.

Esencialmente todos los órganos y tejidos de un cuerpo desarrollan funciones que ayudan a mantener las condiciones necesarias para la sobrevivencia. A continuación se ponen algunos ejemplos de los principales sistemas de control y adaptación que tiene el cuerpo humano y que permite que los sistemas funcionales trabajen de manera coordinada.

### a. Transporte de fluido extracelular y sistemas de mezclado.

- Los fluidos extracelulares son transportados a todo el cuerpo a través del movimiento de la sangre en los vasos sanguíneos y a través de los capilares y los espacios intercelulares de los tejidos.
- Las paredes de los capilares son permeables para la mayoría de las moléculas que transporta el plasma sanguíneo, con la excepción de proteínas grandes. De este modo grandes cantidades de fluidos y sus elementos disueltos pueden ir y venir difundándose entre los vasos sanguíneos y los espacios histológicos y manteniendo casi una completa homogeneidad del fluido extracelular en el cuerpo.

### b. Origen de los Nutrientes en el fluido extracelular.

- *Sistema Respiratorio.* El flujo sanguíneo toma el oxígeno necesario para metabolismo celular en los alvéolos del pulmón. Éste se difunde a través de la delgada membrana alveolar de apenas .2-.4micras. La regulación de la concentración del oxígeno está determinada fundamentalmente por las características fisicoquímicas de la molécula que la capta. La

regulación del dióxido del carbono, por su parte puede regularse gracias a la excitación que hace esta molécula del centro respiratorio provocando que una persona respire más rápidamente.

- *Tracto gastrointestinal.* Una gran cantidad del flujo sanguíneo que es bombeado por el corazón pasa por las paredes del tracto gastrointestinal donde son disueltos carbohidratos, ácidos grasos y aminoácidos absorbidos por la ingesta de comida.
- *Hígado y otros órganos llevan a cabo las funciones metabólicas primarias.* El hígado cambia la composición química de muchas de las sustancias hacia formas más usables, y otros tejidos del cuerpo ( células grasas, mucosa gastrointestinal, riñones, y glándulas endocrinas-ayudan a modificar las sustancias absorbidas o a almacenarlas hasta que sean necesarias.
- *Sistema musculoesquelético.* Este sistema permite que el cuerpo del organismo pueda moverse al lugar apropiado para la obtención de los alimentos necesarios para su nutrición.

### c. Remoción de metabolitos y productos finales.

- *Remoción de dióxido de carbono por los pulmones.* Al mismo tiempo que la sangre atrapa el oxígeno en los pulmones, libera dióxido de carbono, a través de los movimientos del sistema respiratorio por el que entra y sale aire. No hay que olvidar que el dióxido de carbono es el producto final más abundante del metabolismo.
- *Riñones.* Los riñones remueven la mayoría de las sustancias que no son necesarios para el sistema, como son la urea y el ácido úrico, así como el exceso de iones y agua que pudiera haberse acumulado en el fluido extracelular.

### c. Regulación de las funciones corporales.

- *Sistema nervioso.* El sistema nervioso tiene tres principales componentes: la porción sensorial de entrada, el sistema nervioso central (o porción integradora) y la porción de salida. Los receptores sensoriales detectan el estado del sistema o del medio ambiente a través de sus órganos especializados (tacto, ojos, oídos). El sistema nervioso central está compuesto

<sup>31</sup> Ídem.

<sup>32</sup> Guyton, Arthur. Op. Cit.p4.

del cerebro y la espina dorsal. El cerebro puede almacenar la información, generar pensamientos y determinar las reacciones del cuerpo en respuesta a las sensaciones. Posteriormente las señales de salida son transmitidas por la porción de salida del sistema nervioso, para realizar la voluntad. Un gran segmento del sistema nervioso, opera en el nivel subconsciente y controlan muchas de las funciones de los órganos internos, como el nivel de bombeo del corazón, los movimientos del tracto gastrointestinal y la secreción de las glándulas del cuerpo.

- *Sistema de regulación hormonal.* En el cuerpo hay 8 principales glándulas endocrinas que secretan hormonas, las cuales son transportadas por el torrente sanguíneo para regular funciones celulares. Por ejemplo: las hormonas tiroideas, incrementan muchas de las reacciones químicas, insulina controla el metabolismo de la glucosa, adrenocorticoides controla el metabolismo de proteínas y de iones como el sodio y el potasio; hormonas paratiroideas controlan el calcio y el fosfato de los huesos.

#### e. Reproducción.

- En última instancia, esencialmente todas las estructuras del cuerpo están organizadas para ayudar a mantener la automaticidad y la continuidad de la especie y de la vida.

## D) Algunos principios de la patología y dinámica de adaptación en el nivel celular<sup>33</sup>.

Cuando el corazón incrementa su carga homeodinámica, la respuesta es un crecimiento del corazón, una forma de adaptación. Si el abastecimiento de sangre al miocardio es insuficiente para responder a la demanda, entonces el músculo se daña irreversiblemente y finalmente es sometido a muerte celular. Esto es un ejemplo de los mecanismos que operan en la dinámica de la mayoría de las enfermedades.

De hecho, las respuestas adaptativas en el nivel celular han sido claramente identificadas y consisten en :

#### i. Hiperplasias:

Incremento en el número de células, que comúnmente lleva a un incremento en el volumen celular. Este proceso sólo es posible si la población de células es capaz de sintetizar su ADN, permitiendo la división mitótica.

Existen hiperplasias normales o fisiológicas: cuando una hormona incrementa la capacidad funcional de un tejido cuando es requerido (por ejemplo en la diferenciación de los caracteres sexuales en la pubertad) o cuando se necesita incrementar la masa celular para compensar un daño o un bisección (como en el mito de Prometeo).

Las hiperplasias patológicas son causadas principalmente por una excesiva estimulación hormonal o de factores de crecimiento sobre células blanco. Este tipo de hiperplasias pueden ser controladas si el estímulo es detenido. **De hecho, este es el principal proceso que distingue de una hiperplasia patológica del cáncer, en que el que ya no hay control de los mecanismos.**

#### ii. Hipertrofia:

Incremento en el tamaño de las células individuales que no requiere de la división mitótica. Ocurre principalmente en las células no divisibles. Puede haber una hipertrofia normal o fisiológica cuando hay un incremento en la demanda funcional o por estimulación hormonal. El músculo estriado tanto del corazón como del músculo esquelético puede tener una tremenda hipertrofia debido al uso que se hace de estos. Una hipertrofia dañina se da en ciertas enfermedades del corazón no puede compensar la carga y le suceden daños irreversibles en los elementos contráctiles.

#### iii. Atrofia:

Es una disminución en el tamaño y función de las células debido a pérdida de sustancia celular. Es una forma de respuesta adaptativa y puede culminar en la muerte celular. La atrofia normal se da en casos específicos como en la reducción del tamaño del útero después del parto y en etapas tempranas del desarrollo. Las atrofas patológicas son por *desuso*, como en caso del músculo en pacientes inmovilizados; por *pérdida de inervación*; *disminución del abastecimiento sanguíneo* (común en el cerebro de enfermos de aterosclerosis); *inadecuada nutrición*, que puede provocar caquexia; *pérdida de estimulación endocrina*, común en la menopausia; *envejecimiento, que se manifiesta en*

<sup>33</sup> Kumar V. et al. Op. Cit.

el cerebro; por presión, provocada por un tumor.

#### iv. Metaplasia

Es el cambio reversible en que un tipo de célula adulta (epitelial o mesénquima) es reemplazado por otro tipo celular. En los fumadores, es común este reemplazo de células ciliadas por células escamosas, que por lo general dan ventajas adaptativas relativas, ya que siempre hay una pérdida de funciones. Si persisten los estímulos que predisponen la metaplasia, pueden inducir la transformación maligna en epitelio. El cáncer más común en el tracto respiratorio está compuesto de células escamosas, que se originaron en áreas de metaplasias del epitelio normal.

El daño celular, *cell injury*, resulta cuando las células han sido estresadas tan severamente que nos son capaces de adaptarse o cuando han sido dañadas por agentes inherentemente malignos.

Las alteraciones biológicas que tienen lugar en este estado pueden ser divididas en dos estados:

#### v. Daño celular reversible.

Si el estímulo dañino es removido los cambios funcionales y morfológicos pueden ser revertidos.

#### vi. Daño celular irreversible y muerte celular.

Si el estímulo dañino persiste, los efectos se vuelven irreversibles y la célula no podrá recobrar. Las células irreversiblemente dañadas invariablemente sufren cambios morfológicos que son reconocidos como muerte celular.

La muerte celular, es el resultado final al que puede llevar un daño, y es uno de los eventos cruciales más importantes en la evolución de las enfermedades de cualquier tejido u órgano. Este proceso de muerte es provocado por diversas causas, entre ellas están la isquemia (falta de flujo sanguíneo), infecciones, toxinas, reacciones inmunológicas.

Paralelamente la muerte celular, es una parte esencial y normal del desarrollo embrionario, el desarrollo de órganos y el mantenimiento de la homeostasis, así como es el objetivo de la terapia contra el cáncer.

Existen dos patrones principales de la muerte celular: necrosis y apoptosis.

#### vii. Necrosis

es la muerte celular que ocurre después estre-

ses anormales como la isquemia o el daño químico, y es siempre patológico. Las membranas están tan dañadas que las enzimas lisosomales entran en el citoplasma y digieren la célula esparciendo el contenido de la misma.

#### viii. Apoptosis

ocurre cuando una célula muere a través de la activación de un suicidio programado. Está diseñado para eliminar células indeseadas, como en la embriogénesis. También ocurre cuando en ciertas condiciones patológicas como cuando las células son dañadas más allá de toda reparación, específicamente si el daño afecta el ADN nuclear.

En la apoptosis la membrana plasmática permanece intacta, pero su estructura es alterada para que sea blanco de la fagocitosis. La muerte celular por apoptosis ocurre de manera rápida, por lo que no hay tiempo de que su contenido sea desparramado y que cause una reacción inflamatoria.

Diversos tipos de estrés pueden inducir cambios en las células y los tejidos distintos a las adaptaciones, al *cell injury* y la muerte. Las células que son expuestas a estímulos no letales y crónicos pueden no ser dañados sino mostrar una variedad de alteraciones subcelulares. Desarrreglos metabólicos en las células pueden estar asociados con acumulaciones intracelulares de sustancias como proteínas, lípidos y carbohidratos. El calcio se deposita comúnmente en sitios de muerte celular, provocando una calcificación patológica. Finalmente, el envejecimiento celular está también acompañado de cambios morfológicos y funcionales característicos.

## V. La desregulación del ciclo celular como el problema paradigmático del cáncer.

Como podemos ver, algunos enfoques de la patología contemporánea consideran que todas las enfermedades pudieran ser explicadas y reducidas a cambios en la estructura y función

**Tabla 7.1. Respuestas celulares al daño.**

| <b>Naturaleza y gravedad del estímulo dañino</b>   | <b>Respuesta Celular</b>  |
|--|---|
| <b>Estímulo fisiológico alterado:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Incremento en la demanda, estimulación trófica</li> <li>• (factores de crecimiento, hormonas)</li> <li>• Decremento en nutrientes</li> <li>• Irritación crónica (química o física)</li> </ul> | <b>Adaptaciones celulares.</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hiperplasia, hipertrofia</li> <li>• Atrofia</li> <li>• Metaplasia</li> </ul>  |
| <b>Reducción del aporte de oxígeno; daño químico; infección microbiana</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aguda y autolimitada</li> <li>• Progresiva y severa (incluyendo daño al ADN)</li> <li>• Daño crónico menor</li> </ul>                                    | <b>Daño Celular</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Daño agudo reversible</li> <li>• Daño irreversible—muerte celular</li> <li>• Necrosis</li> <li>• Apoptosis</li> <li>• Alteraciones subcelulares en varios organelos</li> </ul> |
| <b>Alteraciones metabólicas, genéticas o adquiridas</b>  | <b>Acumulaciones intracelulares, calcificaciones</b>  |
| <b>Prolongación de la duración de la vida con daños acumulados no letales</b>  | <b>Envejecimiento celular</b>   |

celular<sup>34</sup>.

Todos los cambios descritos desde la hiperplasia hasta la acumulación de sustancias intracelulares, tienen como fin adverso por antonomasia la muerte no sólo de la célula sino del organismo en sí mismo. La muerte celular es por otro lado una parte esencial del *cell fate*, o *destino celular* por el que las células de un organismo celular se diferencian hasta células contingentes.

El cáncer en tanto proliferación desmedida de células indiferenciadas y disrupción de los mecanismos de control y compartimentalización sistémica, tiene una estrecha relación con todos los procesos anteriormente planteados.

Sin embargo, el proceso celular que engloba o

<sup>34</sup> "All organ injury ant ultimately all clinical disease arises from derangements in cell structure and function. Ídem.p44

centraliza las investigaciones modernas es el del ciclo celular, ya que en última instancia la única forma en que pueda darse una proliferación desmedida de células es con la alteración de los mecanismos que regulan los procesos de división celular en los organismos multicelulares.

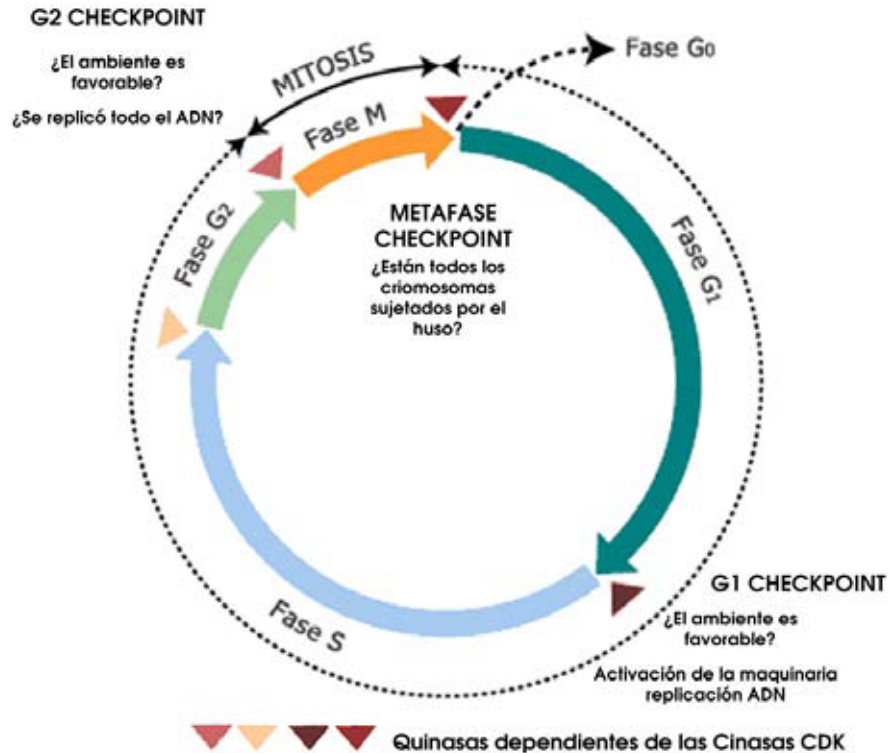
El ciclo celular es un eslabón esencial en el desenvolvimiento de la complejidad funcional de un organismo multicelular. Este incluye tanto el crecimiento celular, la mitosis o división celular, el envejecimiento celular y la apoptosis o muerte celular programada.

### El Ciclo celular.

La reproducción celular comienza con una duplicación de los contenidos celulares, seguida de la distribución de estos contenidos en 2 células hijas. La duplicación de los cromosomas ocurre dentro de la fase S del ciclo celular. Durante la fase M, los cromosomas replicados son segregados en núcleos individuales (mitosis), y luego la célula se divide en dos (citocinesis). La fase S y la M, están usualmente separadas por un intervalo de fases, llamadas G1 y G2, y es cuando el ciclo celular puede ser regulado por señales intra y extracelulares. De este modo el ciclo puede ser detenido si algún proceso de la división está fallando o si hay alguna condición ambiental no favorable.

El componente central del sistema de control del ciclo celular son las proteínas quinasas dependientes de ciclinas (CDK) cuya actividad depende de su asociación con la subunidad ciclina. La organización y el control del ciclo celular han sido altamente conservados durante la evolución .

Así pues en los animales multicelulares, el tamaño, la división y la muerte celular, están cuidadosamente controlados para asegurar que el organismo y sus órganos obtengan y mantengan un tamaño apropiado. Tres clases de señales extracelulares contribuyen con este control, aunque varios de ellos afectan dos o más procesos. Mitógenos estimulan la tasa de división celular al remover las barreras moleculares intracelulares que restringen la progresión del ciclo en G1. Los factores de crecimiento promueven un incremento en la masa celular al estimular la síntesis e inhibir la degradación de macromoléculas. Factores de sobrevivencia incrementan el número de células al inhibir la apoptosis. Las señales extracelulares que inhiben la división celular o el crecimiento celular, o que inducen las células a la apoptosis, también contribuyen en el control del tamaño.



**Figura 7.2 El ciclo celular.**

La célula crece continuamente en la interfase, que consiste de tres fases: replicación del ADN en la fase S; G<sub>1</sub> es el intervalo entre la fase M (mitosis y citocinesis) y la fase S; mientras que G<sub>2</sub> es el intervalo entre la fase S y la M. En la fase M el núcleo y luego el citoplasma se dividen. La información sobre el desarrollo completo de los eventos del ciclo celular, así como las señales del ambiente pueden provocar que el sistema de control detenga el ciclo en puntos específicos llamados checkpoints.

Las células postmitóticas de organismos multicelulares pueden "salir" del ciclo celular y permanecer sin proliferar durante días, semanas o en algunos casos durante toda la vida del organismo (es el caso de las neuronas y de las células del cristalino del ojo). Estas células abandonan el ciclo celular en fase G<sub>1</sub> y entran en una fase llamada G<sub>0</sub> (quiescencia). Las células en G<sub>0</sub> que retornan al ciclo celular entran en la fase S.

En la mayoría de las células de mamífero, el ciclo celular se completa en 10-30 horas: la fase M dura como media 30 minutos; la fase G<sub>1</sub>, 9 horas; la fase S, 10 horas; y la fase G<sub>2</sub>, de 2 a 5 horas. En contraposición, en levaduras de proliferación rápida el ciclo completo dura aproximadamente 90 minutos.

Sin embargo existe aún un debate sobre el es-

tado basal o nominal del estado del ciclo celular. Toda consideración del ciclo celular ha tenido que poner como supuesto si el ciclo celular por default tiende al estado de quiescencia, lo que implicaría que el ciclo celular estará gobernado por señales positivas, como la de factores de crecimiento. Esta ha sido llamada la hipótesis del control positivo, y es la que ha sido más aceptada y divulgada en el terreno de la ciencia. Por otro lado si se asume que el estado basal es la proliferación misma, el control es necesariamente mediado por señales negativas, representado por factores de inhibición<sup>35</sup>. Desde esta perspectiva el fenómeno de quiescencia observado en las neu-

<sup>35</sup> Somenschein Carlos y Soto AM. *The society of cells. Control of cell proliferation and cancer*. Bios Scientific Publisher Limited. 1999.



ronas sería la excepción y no la regla de la dinámica reproductiva de las células en los animales. Como veremos esto puede ser uno de los puntos de debate y de nuevas teorías sobre el cáncer.

## VI. El fenotipo celular canceroso.

### A) Estudios sobre células transformadas.

Para caracterizar las propiedades y los mecanismos que subyacen en la patogénesis del cáncer se ha tenido que recurrir a la experimentación *in vitro*, a través de cultivos celulares, ya que comprender al cáncer dentro de su contexto (el organismo en cuanto tal) resulta sumamente complicado.

Bajo condiciones apropiadas, las células normales que crecen en un medio de cultivo pueden ser alteradas hacia células tumorosas, que inducen la formación de tumores cuando son inoculadas en animales. A este proceso se le ha llamado transformación.<sup>36</sup>

Cuando las células son tomadas de un organismo vertebrado y colocadas en cultivo, muestran un crecimiento de varias divisiones hasta que entran en un estado de envejecimiento en el que el crecimiento cesa. Este periodo es seguido de una crisis, en la que la mayoría de las células mueren. Por ejemplo, fibroblastos humanos se expanden exponencialmente en cultivo cerca de 50 veces, después de los cuales, disminuyen su crecimiento y entran en el estado de envejecimiento. Las sobrevivientes son capaces de dividirse indefinidamente, pero sus propiedades han cambiado. La naturaleza de la crisis es poco entendida, pero en principio ésta comprende el proceso de inmortalización, es decir, la superación del envejecimiento celular y la apoptosis. En la etapa de crisis hay una muerte masiva, daños graves en el cariotipo, y la ocasional célula que logra sobrevivir (1 en 10<sup>7</sup>) tiene la capacidad de multiplicarse sin límite, es decir, se vuelve "inmortal".

En los experimentos de transformación puede verse al menos los siguientes patrones<sup>37</sup>.

#### i. Células primarias: células tomadas di-

rectamente del organismo, que reproducen el fenotipo *in vivo*. Estas sólo logran sobrevivir por un periodo corto de vida, muriendo después de la crisis.

**ii. Células establecidas:** son aquellas que han logrado pasar del periodo de crisis y forman una línea celular no tumorigena. Pueden ser perpetuadas indefinidamente, pero sus propiedades cambian constantemente durante el cultivo. Una línea establecida por definición se ha convertido en inmortalizada, pero comúnmente no es tumorigena ya que aún poseen ciertas características similares a las del cultivo primario:

**iii. Dependencia de anclaje:** es necesaria una superficie sólida para que las células se anclen

**iv. Dependencia de suero (factor de crecimiento):** el suero es necesario para proveer de factores de crecimiento esenciales.

**v. Inhibición dependiente de la densidad.** Las células crecen sólo hasta una densidad límite, debido a que el crecimiento es inhibido, quizás debido a procesos de contactos entre células.

**vi. Organización del citoesqueleto.** Las células son planas y extendidas en la superficie en que están creciendo, y tienen una red alargada de fibras de filamentos de actina.

La consecuencia de estas características es que las células crecen como una monocapa sobre el sustrato.

#### Células transformadas.

Son células cultivadas de tumores que muestran alteraciones en alguna de estas características. Una célula transformada crece de una manera mucho menos restringida. Tiene una mínima dependencia del suero, no se ancla en el sustrato sólido, de tal modo que las células no adquieren una forma aplanada sino esférica, y las células se amontonan formando una masa de célula. Las células transformadas pueden generar tumores cuando son inyectadas en animales de prueba.

Al comparar las células transformadas con las células normales, se ha buscado identificar las bases genéticas de la formación de tumores y también entender el proceso fenotípico que está involucrado en su conversión.

<sup>36</sup> Steven Martin. *Normal Cells and Cancer cells*. En *Molecular Oncology*. Scientific American Inc. New York. 1996.

<sup>37</sup> Lewin Benjamin. *Genes VIII*. Pearson education Inc. 2004

## B) Las características esenciales del comportamiento celular cancerígeno<sup>38</sup>

Hemos ya visto que el cáncer ha sido considerado como una enfermedad que se gesta en el nivel genético y que tal daño genético puede ser adquirido por la acción de agentes ambientales o por procesos estocásticos. Así se ha mostrado que un tumor está formado por la expansión clonal de un precursor celular somático que ha sido el sujeto del daño.

Los principios del comportamiento celular cancerígeno son los siguientes<sup>39</sup>:

### 1. Son parcialmente autosuficientes en señales de crecimiento.

Los tumores tienen la capacidad de proliferar sin necesidad de estímulos externos e internos como los factores de crecimiento difusibles, componentes de la matriz extracelular, las moléculas de interacción y adhesión célula-célula. Tal parece que los tumores pueden generar varias de las señales de crecimiento por sí mismos, reduciendo de este modo la dependencia a la estimulación de su microambiente.

Esta “liberación” de la dependencia de señales exógenas, altera un importante mecanismo homeostático que opera para asegurar el adecuado comportamiento de las células en los tejidos.<sup>40</sup>

### 2. Son parcialmente insensibles a señales que inhiben el crecimiento.

Los tumores no responden a las moléculas que inhiben la proliferación celular en células normales como el factor de crecimiento TGF- $\beta$ , así como inhibidores directos de cinasas dependientes de ciclinas.

### 3. Control deficiente de la muerte celular y la diferenciación.

Evasión de la apoptosis.

En la génesis de los tumores hay una etapa en que deben de evitar o superar la muerte por

apoptosis.<sup>41</sup> La evasión puede ser provocada de muchos modos, sin embargo el modo más común parece ser al mutar p53. La inactivación de esta proteína se ha visto en más del 50% de los cánceres humanos y se materializa en la ausencia de componentes sensor del daño en ADN que puede inducir apoptosis. Las células cancerosas pueden alterar los sistemas de diferenciación celular, (donde se presenta una migración y diferenciación progresiva de células) rompiendo el balance de génesis y destrucción de la homeostasis histológica.

### 4. Potencial replicativo ilimitado.

Las células tumorosas, tienen una capacidad ilimitada de dividirse, lo cual está asociado con el mantenimiento de la longitud y función de los telómeros. El mantenimiento de los telómeros está presente en casi todos los tipos de células malignas

### 5. Genéticamente inestables.

Existe un incremento en la tasa de mutación. Defectos en la reparación local de DNA o en los errores de replicación.

Problemas para mantener la integridad de los cromosomas: translocaciones cromosomales o aneuploidias<sup>42</sup>.

### 6. Angiogénesis.

El oxígeno y los nutrientes suministrados por los vasos sanguíneos son cruciales para la función y la sobrevivencia celular, obligando, virtualmente a todas las células a mantenerse en una distancia máxima 100 $\mu$ m del vaso. La neovascularización es un prerrequisito para la rápida expansión clonal de los tumores.

La activación de la angiogénesis requiere de varios factores, el más importante de ellos es el factor de crecimiento vascular (VEGF)

### 7. Habilidad para invadir y para la metástasis.

Para ser metastáticas, las células cancerígenas deben de sobrevivir y proliferar en ambientes ajenos. Esta localización de células en lugares distantes, son la causa del 90% de las muertes por cáncer. En este proceso se ven involucradas una multitud de variables y se desconocen

38 Cfr. Resultados, Niveles de organización: Físico-Biológico, de este trabajo.

39 Albert. Et al. Op. Cit. p1325.

40 Hanahan D y Weinberg R. *The Hallmarks of cancer*. Cell Vol 100.2000.

41 “They fall to commit suicide when a normal cell would honorably do so”.Alberts.et al.Op. Cit.

42 Gibbs Way. *Roots of Cancer*. Scientific American. July 2003.

mucho sobre este proceso.<sup>43</sup>

Las células tienen que romper el tumor primario, invadir tejidos locales y establecer nuevas colonias:

-Invasión. Requiere que haya rompimientos de mecanismos de adhesión, (citoesqueleto).

-Escapar del vecindario y establecer nuevas colonias. Para esto debe de invadir vasos sanguíneos o linfáticos, cruzar la lámina basal, y la capa endotelial; salir de la circulación, sobrevivir y proliferar en el nuevo ambiente celular, crear mecanismos de alimentación (angiogénesis).

Las moléculas involucradas incluyen proteínas de adhesión (CAMs), integrinas, proteasas

### 8. Coimplicación de células y tejidos vecinos.

Los tumores son considerados cada vez más como tejidos complejos, en el sentido de que las células mutadas o dañadas han logrado estimular a células "sanas" para que sirvan como colaboradoras en su proceso proliferativo y evolutivo

## VII. Bases moleculares del comportamiento canceroso.

Las características antes mencionadas que definen y distinguen a las células cancerosas de las normales, han sido objeto de estudio por el paradigma genético-molecular en la mayor parte del siglo XX.

Una vez que se estableció la idea mínima del cáncer como una enfermedad genética<sup>44</sup>, es decir como una enfermedad que se origina en última instancia por mutaciones en células somáticas, se inició una larga aventura por desentrañar las mutaciones relevantes y el modo en que éstas incidían en el comportamiento celular.

Hasta el 2004, se conocían cerca de 290 genes, es decir más del 1 % del total de los genes del genoma humano, que están mutados y que tienen una relación causal en el desarrollo del cáncer<sup>45</sup>.

43 "Metastasis is the most feared and least understood aspect of cancer." Albert. Et al. Op Cit. "Invasion and metastasis are exceedingly complex process, and their genetic and biochemical determinants remain incompletely understood." Hanahan D y Weinberg R. Op Cit.

44 Cfr. Planteamiento del Problema de este trabajo.

45 Futreal A, et al. **A census of human cancer genes.** Nature Reviews Cancer. Vol. 4. March 2004.

Los genes críticos del cáncer han sido agrupados en dos grandes categorías, de acuerdo al exceso en la actividad de los productos genéticos o en la inhibición de los mismos.

Los primeros, en los que una ganancia de función por mutación deriva en el cáncer, han sido llamados proto-oncogenes, sus mutantes, formas sobreactivadas son llamados oncogenes. Los segundos, cuya pérdida de función por mutación provoca el daño, han sido llamados "genes supresores de tumor".

### A) Oncogenes.

Fueron identificados inicialmente como genes virales que causaban transformación en las células infectadas. Sin embargo, una gran proporción de los oncogenes virales tienen su contraparte en las funciones normales de la célula. Los genes celulares son llamados proto-oncogenes y en ciertos casos su mutación o activación aberrante está asociados con la formación de tumores.

Los oncogenes han sido agrupados de acuerdo con su actividad, y entre ellos están:

- Factores de crecimiento (sis, Ks, wnt1, int2)
- Receptores de factores de crecimiento (erbB, kit, mas, etc)
- Proteínas G de transducción (c-ras, src)
- Tirocinas quinasa intracelulares (c-src, c-abl)
- Cinasas de serina y treonina (c-raf)
- Factores de transcripción (c-myc,)

La generación de oncogenes representa una ganancia de función en la que un proto oncogene es activado inapropiadamente. Esto puede incluir un cambio mutacional, activación constitutiva, sobre expresión, o una falla en la inhibición de la expresión. Un ejemplo crucial de oncogene es myc, que se activa por traslocación.

### B) Supresores de tumor<sup>46</sup>.

Estos genes han sido detectados por delecciones (u otras mutaciones) que son tumorigénicas. Estos genes son definidos como recesivos. Esta definición implica que un alelo funcional del gene supresor de tumor es suficiente para que

46 Boerner Julie, et al. **Overview of Oncogenesis.** En Alison Malcom, The Cancer Handbook. Nature Group Ed. Londres 2001. p26

exista un funcionamiento normal de la célula. Los pacientes con cáncer familiar, frecuentemente heredan un alelo normal y otro anormal del gen de sus padres. Si el alelo normal es dañado, el efecto protector del producto del gene no existirá más.

El gen supresor de tumor más importante es p53 (denominado así por su tamaño molecular). Éste codifica para una fosfoproteína nuclear, probablemente tetrámero, por lo que basta con un monómero mutado para que el tetrámero adquiera la conformación mutante. Ya que la proteína se encuentra mutada en casi todos los tipos de cáncer, sugiere que su gen no está relacionado con funciones específicas del tejido sino con procesos generales y comunes del control del ciclo celular. P53 es una proteína de unión al ADN que reconoce motivos palindrómicos de 10pb gracias a su dominio central. P53 tiene también la habilidad de unirse al ADN dañado y aumentar su expresión. P53 activa varias vías dependiendo del estado del ciclo celular. En etapas tempranas p53 representa un punto de chequeo que previene el progreso, esto permite al ADN ser reparado.

Así pues los genes comúnmente mutados en las células cancerosas (oncogenes y supresores de tumor), codifican para proteínas de las vías que regulan el comportamiento social y el comportamiento proliferativo de las células dentro del cuerpo- en particular, los mecanismos por los que las señales de células vecinas pueden obligar a la célula diferenciarse, dividirse o morir.

Otros genes críticos del cáncer están involucrados en el mantenimiento de la estabilidad del genoma y como guardianes frente a daños.

Los mecanismos moleculares que determinan el proceso de metástasis aún son en su mayoría desconocidos.<sup>47</sup>

## C) Modelos de tumorigénesis.

In vivo el proceso de tumorigénesis es sumamente complejo. Se han propuesto varios modelos para explicar los mecanismos moleculares del cáncer.

### i. La hipótesis del doble-daño de Knudson y los cánceres hereditarios.

Knudson y colegas, desarrollaron la hipótesis del doble daño (“*two hit hipótesis*”) que supone que: la transformación de una célula es

suficiente para generar un tumor; cualquier célula del cuerpo puede ser transformada; una vez que una célula maligna es generada el tiempo promedio para la detección del tumor es constante. Una vez que se asumen estos supuestos, el modelo sugiere que al menos son necesarios 2 eventos para que ocurra la carcinogénesis y que la célula con el primer evento debe sobrevivir en el tejido lo suficiente como para que el segundo tenga lugar.

### ii. Modelos de múltiples pasos.

#### -Modelo de Land y Weinberg

Weinberg y Barret sugirieron independientemente un modelo basado en una serie de activación de oncogenes. Weinberg sugirió que la activación de 2 o más oncogenes es requerido para la tumorigénesis, así como una adecuada combinación y un adecuado contexto. El oncogén activado dependerá de las señales que él mismo regule.

#### -Modelo de Barret.

Barret divide al proceso de carcinogénesis en dos: iniciación del tumor y promoción del tumor. Se propuso que la iniciación es un evento mutacional, incluyendo mutaciones en proto oncogenes, como ras. La promoción, por otro lado, puede ser producida por un cambio mutacional o epigenético y es definida por una serie cambios cualitativos heredables en una subpoblación de células iniciadas, resultando en una transformación maligna o en un incremento del potencial maligno. En este modelo, la transformación morfológica (o iniciación) ocurre por la exposición a un mutágeno o carcinógeno. Este evento es seguido de una pérdida o inactivación de los genes que controlan el envejecimiento celular así como la activación de genes que provocan la inmortalización. Con tales cambios, se forma una línea celular inmortal. Las subsecuentes pérdidas o inactivación de los genes *supresores de tumor* o la activación de oncogenes, generan finalmente la formación de células cancerígenas.

#### -Modelo de Vogelstein.

Sus estudios lo llevaron a un modelo que incluye tanto la activación de oncogenes como la pérdida de supresores de tumor. La

<sup>47</sup> Albert, et al. Op. Cit. p1355.

progresión de un epitelio normal del colon a uno metastático, podía ser observado como si este pasara a través de distintos estados en los que la pérdida del arreglo cromosomal puede verse. Las células de pólipos tempranos del colon tienen mutaciones en el gene APC (supresores de tumor), mientras que aquellas de estados más tardíos tienen mutaciones en este gen así como en el de ras (oncogén). Finalmente, la conversión de un pólipo adenomatoso a un carcinoma es acompañado de la mutación en el gen p53.

## VIII. Traducción de las fuerzas estructurales y mecánicas en respuestas biológicas: el modelo de tensegridad.

### A) Los tres dominios físicos en la regulación extracelular del crecimiento y el tamaño celular.

Las células tienen que organizarse así mismas en el espacio e interaccionar mecánicamente con su ambiente. Ellas deben tener una forma adecuada, físicamente robusta y propiamente estructurada en el interior. Muchas de ellas también tienen que ser capaces de cambiar su forma y moverse de un lugar a otro. Todas ellas tienen que reacomodar sus componentes internos cuando crecen, dividen y se adaptan a los cambios de circunstancias. Todas estas funciones espaciales y mecánicas están altamente desarrolladas en las células eucariontes, en las que se depende de un sistema de filamentos llamado citoesqueleto<sup>48</sup>.

Hemos visto también, que el comportamiento celular aunque determinado por una multitud de factores, está íntimamente relacionado con la regulación del ciclo celular que a su vez representa la piedra angular de las grandes transformaciones que ocurren en los organismos multicelulares como son el desarrollo y la homeostasis.

El tamaño de un órgano o de un organismo depende principalmente de su masa celular total, la cual depende tanto del número de células como del tamaño de las mismas. El número de

células, depende a su vez, de las tasas de división y de muerte celular. De este modo los órganos y el tamaño celular está determinado por tres principales procesos: crecimiento celular, la división celular y la muerte celular. Cada uno de estos procesos está regulado de manera independiente, tanto por programas intracelulares como por señales moleculares extracelulares.

De este modo la regulación del comportamiento, el ciclo y el tamaño celular, están determinados por la interacción de al menos 3 dominios claramente distinguibles Figura 7.3:

- El medio extracelular.
- La membrana o frontera celular que puede sentir las señales físicas y bioquímicas del medio externo.
- Los componentes internos, esencialmente el citoesqueleto.

### B) El medio extracelular.

Las señales moleculares extracelulares que regulan el tamaño y el número celular son generalmente proteínas solubles, proteínas unidas a las superficies de las células o componentes de la matriz extracelular. Los factores y procesos que promueven el crecimiento de un órgano o de un organismo pueden ser divididos en tres grandes categorías:

- **Mitógenos.** Estimulan división celular al desactivar controles negativos que mantienen bloqueado el progreso del ciclo celular.
- **Factores de crecimiento.** Estimulan el crecimiento celular (al incrementar su masa celular) promoviendo la síntesis de proteínas y otras macromoléculas e inhibiendo su degradación.
- **Factores de sobrevivencia.** Promueven la sobrevivencia celular, al bloquear los mecanismos apoptóticos.
- **Dependencia de la densidad celular.** Cuando las células están sujetas a una superficie y rodeadas y unidas con células vecinas, éstas dejan de proliferar.
- **Dependencia del anclaje a superficies.** El crecimiento y la división celular, tiene una estrecha dependencia de que las células se encuentren adheridas a una superficie (matriz extracelular<sup>49</sup>) y adquieran una for-

<sup>48</sup> Alberts, Bruce, et al. *Molecular Cell Biology of de Cell*. 4th ed. Garland Publishing Inc, New York. 2002. p 907.

<sup>49</sup> La matriz extracelular contiene varios tipos de fibras

ma no redonda<sup>50</sup>.

Hemos visto ya que el control del origen y desarrollo de un organismo multicelular requiere un fino control de los ciclos celulares. Las reglas que rigen estos controles y comportamientos no se reducen a meros relojes de activación o desactivación del ciclo celular. Un ejemplo de esto ha sido los estudios sobre el Nematodo *Caenorhabditis elegans*. El huevo de este gusano se divide para producir un gusano adulto con 959 células somáticas (en el macho), cada una de las cuales es generada por sus características propias y con una secuencia de divisiones finamente predecible. Sin embargo, el proceso de formación trasciende el número preciso de divisiones implicadas, ya que el crecimiento celular también determina la forma, es decir, lo que realmente importa en la configuración del organismo en cuanto tal, es la masa celular total. Las salamandras, que pueden tener distintas ploidias, pueden tener el mismo tamaño y forma y sin embargo tener un número muy distintos de células. Así pues, los procesos dinámicos por los que los factores extracelulares actúan en un tejido o célula específicos son una red intrincada que en última instancia puede estar determinando el tamaño y la forma del organismo<sup>51</sup>.

### C) Mecanismos de control estructural en el nivel celular: el citoesqueleto.

Si el comportamiento celular depende de factores físicos y bioquímicos del medio extracelular, la pregunta inmediata es **¿cómo las células logran sentir, y traducir tales señales en comportamientos celulares específicos?**<sup>52</sup>.

El componente intracelular que más se relaciona con los procesos físico-mecánicos de la célula es el citoesqueleto. Este separa los cromosomas en la mitosis y divide a las células en dos.

---

proteicas tejidas en un gel hidratado compuesto a su vez, por redes de cadenas de glicosaminoglicanos (GAG) que unido con cadenas proteicas forman proteoglicanos. Alberts B. Op. Cit. p112.

50 Chen Christopher, et al. **Geometric Control of cell life and death**. Science, Vol. 276. 1997.

51 Alberts, B. Op. Cit.p1024.

52 "Nevertheless, living cells are able to simultaneously sense all these signals, and yet to produce only one concerted response. They grow or differentiate, or die locally". Ingber DE. **The architectural basis of cellular mechano-transduction**. Ann. Rev. Physiology. Vol.57.1997.

Dirige y guía el tráfico intracelular de organelos, traslada materiales de un lugar a otro dentro de la célula. Soporta la frágil membrana plasmática y provee las uniones mecánicas necesarias para que las células se expandan o contraigan sin que se revienten al cambiar el ambiente. Permite además a células como los espermatozoides, nadar y a otras como los fibroblastos y las células blancas, arrastrarse entre las superficies. Provee el mecanismo de contracción de las células del músculo y en las neuronas permite a los axones y dendritas extenderse. Guía el crecimiento de las paredes celulares de las plantas y controla la impresionante diversidad de las formas presentes en las células eucariontes.

#### i. Componentes del citoesqueleto.

Todas las funciones diversas del citoesqueleto se derivan del comportamiento de tres familias de proteínas, que se ensamblan para formar los tres principales tipos de filamentos. Cada uno de estos tiene propiedades mecánicas y dinámicas específicas:

##### a. Microtúbulos:

Son cilindros formados de tubulina. De 25nm de diámetro, son mucho más rígidos que los filamentos de actina. Los microtúbulos son largos y rectos y típicamente tienen un extremo unido al Centro Organizador de Microtúbulos (microtubule-organizing center MTOC), llamado centrosoma. Son los responsables de la localización de los organelos y dirigen el transporte interno.

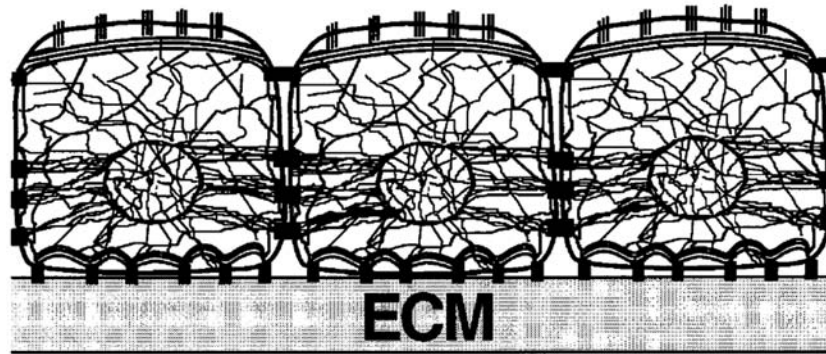
##### b. Filamentos de actina:

Hélice de dos hebras, de la proteína actina. Son estructuras flexibles de entre 5-9nm diámetro. Están organizados en una gran variedad de hebras lineales, redes bidimensionales y geles tridimensionales. Aunque están presentes en toda la célula se concentran en la corteza, justo debajo de la membrana plasmática. Determinan la forma de la superficie celular y son necesarios para la adecuada locomoción.

##### c. Filamentos intermedios:

Son fibras tipo cuerda, con diámetro de 10nm, están formados de filamentos de proteínas intermedios, que constituyen una gran familia heterogénea. Un tipo de filamentos intermedios forma un enrejado llamado lámina nuclear justo debajo de la membrana nuclear. Otros tipos se extienden a lo largo de citoplasma, dando a las células la fuerza mecánica y la resistencia a la presión.

Estos sistemas de proteínas no son estructu-



**Fig. 7.3 Tres dominios involucrados en el control mecánico del comportamiento celular.**

El citoesqueleto se interconecta con la matriz extracelular y las células vecinas a través de complejos de adhesión focalizados en la base de la célula y complejos especializados que entre células. Debido a la presencia de este continuo molecular, moléculas distantes del citoesqueleto, la matriz y del núcleo pueden ser acopladas mecánicamente. Tomado de Ingber DE. 1997.

ras rígidas e inertes, son por el contrario sistemas dinámicos y adaptables, con proteínas accesorias que controlan el ensamblaje de las unidades en momentos y en lugares específicos.

#### **D) El puente entre el citoesqueleto y el medio extracelular: integrinas y moléculas de adhesión.**

El puente entre la matriz extracelular y la célula está formado por integrinas, que son proteínas transmembranales de adhesión que actúan como receptores de matriz, al unir la matriz con el citoesqueleto de la célula.

Las integrinas no sólo sirven para unir a la célula con la matriz, sino que también activan vías de señalización que comunican a la célula el carácter de la matriz a la que están unidos.

La mayoría de las integrinas están conectadas con paquetes de filamentos de actina, y su adhesividad puede ser regulada desde el interior de la célula. La mayoría de las funciones de señalización de las integrinas dependen de proteínas cinasas como la cinasa de adhesión local (focal adhesión kinase FAK).

#### **E) La mecano transducción.**

Las formas de las células eucarióticas y en última instancia la forma del organismo ce-

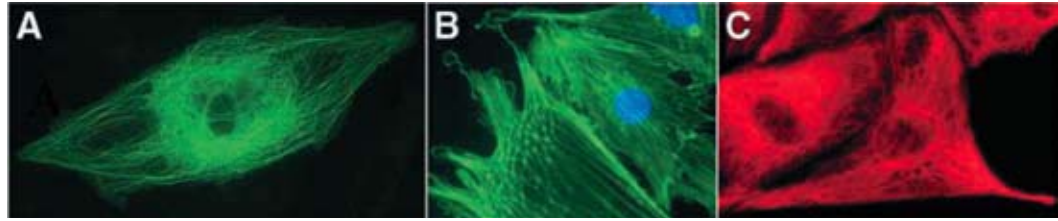
lular del que son parte, están definidas por ciclos de mecanosensibilidad<sup>53</sup>, mecanotransducción y mecanorespuestas. La sensibilidad local de las fuerzas o geometría es transducida en señales bioquímicas que resultan en respuestas celulares.

La mecánica celular implica al menos tres pasos: la mecanosensar, mecanotransducir y mecanoresponder.

La mecanosensibilidad emerge cuando las fuerzas inducen cambios conformacionales o agrupamientos dependientes de la geometría que pueden causar cambios en las reacciones bioquímicas.

La mecanotransducción ocurre con la transducción de un estímulo mecánico local, en señales bioquímicas. Procesos como la respuesta a la rigidez, requiere de canales de calcio, receptores de tirosina de fosfato, cinasas de la familia Src y receptores de membrana.

*53 Los procesos celulares de mecanosensibilidad y respuestas. a lo largo del tiempo, involucra un diagnóstico periódico del sustrato, modificaciones del mismo y cambios en el contenido proteico celular. Inicialmente las células sensorán las características físicas del ambiente, lo que causará una motilidad rápida y respuestas de señalización. En la medida en que la célula presiona el ambiente, modificará la matriz extracelular y provocará nuevas señales, como aquellas que se generan del despliegue de fibronectinas. Las señales intracelulares alterarán los patrones de expresión de la célula, y pasado un tiempo, las fuerzas celulares y las matrices generadas celularmente cambiarán la forma de la célula. En todas las etapas, las señales extracelulares, como las hormonas y los estímulos mecánicos, pueden causar cambios que llevarán nuevas modificaciones en la matriz. Cfr. Vogel. 2006. Op. Cit.*



**Fig. 7.4. Microtúbulos, Microfilamentos y filamentos intermedios en el citoesqueleto de células endoteliales:**

visualizadas con GFP-tubulina, faloidina-rodaminada, y anticuerpos contra vimentina, respectivamente. A) Microtubulos (verde) abarcan grandes regiones del citoplasma y comúnmente aparecen con una forma curvada. B) Microfilamentos (verde-amarillo) aparecen con formas lineales en largas fibras y actinas trianguladas, geodomas; el azul indica el núcleo. C) Filamentos intermedios (rojo) aparecen en una célula esparcida como una red reticulada que se extiende desde el núcleo hasta la periferia de la célula. Tomado de Ingber D. 2003.

La mecanorespuesta: es el modo en que la integración espacio-temporal modifica la motilidad y contracción celular.

## F) La complejidad estructural y mecánica del control del crecimiento celular.

### i. La dinámica estructural del citoesqueleto.

Los movimientos, la forma y las estructuras celulares requieren de las actividades coordinadas de los tres sistemas básicos de filamentos, así como un conjunto de proteínas accesorias, incluyendo proteínas motor. El arrastre celular-comportamiento importante en el desarrollo embrionario, mantenimiento de tejidos, y en ciertas funciones del sistema inmune- es un ejemplo primordial del carácter coordinado del citoesqueleto. Para que una célula pueda arrastrarse entre medios internos, debe generar y mantener una polaridad estructural, que es influenciada por causas externas. Las interacciones entre los Microtúbulos y los filamentos de actina refuerzan esa polaridad<sup>54</sup>.

### ii. Concepciones clásicas sobre el citoesqueleto y su papel en el comportamiento celular.

Hace un siglo, la célula eucarionte era conside-

rada como una bolsa llena de un líquido “protoplasma”, con el descubrimiento del citoesqueleto y su relación con la forma y funciones celulares, cambió radicalmente tal concepción. Y aunque se han hecho grandes avances en la comprensión de la dinámica de polimerización y en las propiedades físicas de los filamentos que forman el citoesqueleto, la mayoría de las investigaciones se han centrado sobre en las propiedades de sostén del citoesqueleto cortical (submembranoso) soslayando la red celular que constituye el citoesqueleto en sí<sup>55</sup>.

El debate de fondo es el de considerar a la célula como un sistema que responde mecánicamente con elasticidad, equilibrio y cierta deformación, o bien, considerar que la célula responde como un sistema viscoso de disipación de las deformaciones. Tal parece que las células tienen ambas propiedades, que sin embargo deben ser comprendidas en sí mismas antes de explicarlas de manera conjunta<sup>56</sup>.

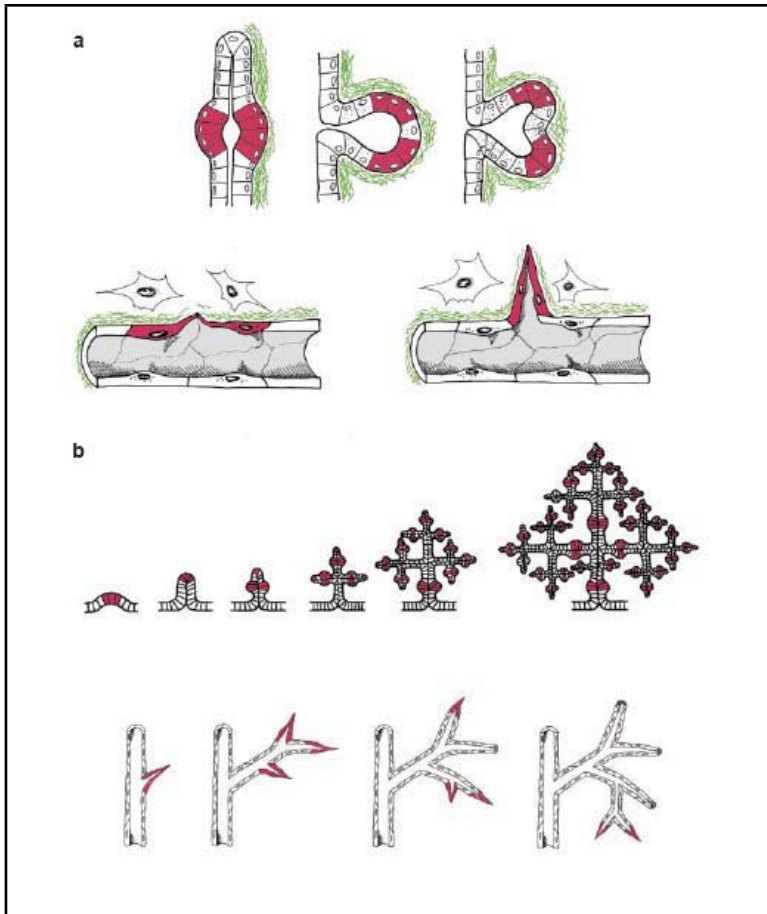
Para los segundos, los modelos mecánicos de la célula se describen como una membrana que rodea a un citoplasma homogéneo que es viscoso, elástico y algunas veces con un núcleo en su centro, la fuerza es transmitida a la célula en todos los puntos de su superficie y es soportada exclusivamente por la corteza. Tales modelos asumen también que los elementos estructurales son infinitamente pequeños en relación con el tamaño de la célula y por lo tanto no da indicios de cómo las estructuras moleculares contribuyen

<sup>55</sup> Ingber Donald. Tensegrity I *Cell Structure and hierarchical system biology*. JCell Sc. 116; 2003.

<sup>56</sup> Heidemann SR, et al. *Opposing views on tensegrity as a structural framework for understanding cell mechanics*. J. Appl. Physiology. Vol.89. 2000.

<sup>54</sup> Alberts B. Op. Cit.





**Fig.7.5 ¿Cómo el crecimiento diferencial local dirige los patrones de los tejidos, en la morfogénesis del epitelio y la angiogénesis.**

En la parte superior se muestra la Morfogénesis del epitelio y en la inferior la angiogénesis. a. Una vista magnificada que muestra cómo el crecimiento es restringido a pequeños grupos de células (rojo) sobre las que existen regiones de membrana basal que se han adelgazado como resultado de tasas aceleradas en el cambio de la matriz extracelular. Las ramificaciones y las protuberancias son provocadas por influencias del mesénquima y porque las células vecinas al basamento membranal permanecen quiescentes. b. Vista menos magnificada que muestra cómo las reiteraciones de esta regla simple de crecimiento en el tiempo y en el espacio provoca la creación de arquitecturas histológicas complejas con formas y características tipo fractal. Tomado de Huang S.1999.

la mecánica celular. Así pues, esta visión es inútil a la ahora de tratar de comprender cómo las fuerzas mecánicas regulan el comportamiento celular, ya que ignora la microestructura interna de la célula<sup>57</sup>.

Las pocas visiones que han asumido el papel de la estructura mecánica sobre el comporta-

<sup>57</sup> Wang, Ning. Et al. *Mechanical behavior in living cells consistent with the tensegrity model*. PNAS, Vol.98. 2001.

miento celular, se han reducido a tratar de comprender cómo es que el crecimiento y la proliferación celular es activado o inhibido desde un mecanismo mecánico.

### iii. La regulación mecánica en el crecimiento celular.

#### a. Cuándo y dónde del crecimiento.

La morfogénesis y los estudios sobre el cáncer, necesitan no sólo comprender los mecanismos de activación o inhibición de la proliferación celular sino saber el cuándo y dónde ocurre esto, es decir el control espacial del ciclo celular<sup>58</sup>.

Así mismo, las formas tridimensionales de los tejidos, como las redes capilares y el epitelio multilobular, son provocadas por el establecimiento de crecimientos diferenciales en distancias que pueden no pasar de algunos diámetros celulares. La reiteración de este principio simple de construcción en el tiempo, provoca la aparición de sitios similares de crecimiento dentro de los lados de las recién formadas ramas, creando de este modo las formas fractales que están presentes en casi todos los tejidos vivos. Fig. 7.5

Aunque se han estudiado con profundidad los modos en que los factores solubles y los Mitógenos promueven la expansión de los tejidos y su dirección en ciertos tejidos, no se ha logrado explicar cómo se forman las ramificaciones que se presentan en los mismos.<sup>59</sup>

Se ha observado inclusive la presencia de crecimientos diferenciales en microambientes que están saturados con numerosos mitógenos solubles, como en el caso de las heridas o en la angiogénesis. Así pues, debe existir una forma local de control de la sensibilidad y respuesta de las células a estímulos de crecimiento, que permita mantener estos controles diferenciales del crecimiento determinantes en la formación y mantenimiento de los tejidos.

#### b. La dependencia de la adhesión en el control del ciclo celular no basta para enten-

<sup>58</sup> Huang s., Ingber E. *The structural and mechanical complexity of cell growth control* Nature Cell Biology. Vol.1 Sep.1999.

<sup>59</sup> "The existence of soluble gradients of mitogens alone cannot explain how the sharp growth differentials that determine tissue patterning can be established on the micrometer scale (for example, between adjacent cells). Ídem.

### der su regulación extra celular.

Hemos ya mencionado la estrecha relación que existe entre el medio extracelular y la regulación del ciclo celular que están gobernado por las integrinas (como estimulantes múltiples. Sin embargo, en el epitelio del desarrollo y en los tejidos adultos, todas las células permanecen ancladas a su matriz extracelular (basamento membranal) esté en crecimiento o no. La pérdida del contacto con la matriz activa apoptosis y la regresión, en varios tejidos. Esto trae una nueva pregunta: si la sola adhesión con la matriz extracelular y su concomitante activación de integrinas no es por sí misma suficiente para explicar cómo se establece el crecimiento diferenciado en la morfogénesis, ¿cómo entonces la matriz puede provocar tal efecto?

### c. Dependencia de la tensión y la forma.

Hemos ya visto que el crecimiento y proliferación celular que dependen del anclaje tiene una estrecha relación con la forma de las células. Los estudios en transformación oncogénica muestran que el proceso es acompañado por una pérdida de la forma y que ciertos componentes de la matriz extracelular pueden activar directamente el ciclo celular, pero no se ha podido diferenciar claramente entre las variaciones de la forma con el anclaje mismo, ya que al variar el sustrato (matriz extracelular) usado para controlar la forma de la célula puede también afectar las señalizaciones de las integrinas. Este problema fue resuelto utilizando sustratos que contienen pequeñas islas de ligandos de matriz extracelular con una forma, posición y tamaño precisos en una escala micrométrica.

De este modo se logró cambiar las interacciones matriz-célula manteniendo la forma de la célula<sup>60</sup>. Lo que mostraron estos experimentos es que cuando las células crecen sobre micropatrones de sustratos, su habilidad para entrar en la fase S del ciclo celular en presencia de mitógenos, dependían directamente del grado en el que se les ha permitido extenderse físicamente y no en los niveles de unión con la matriz extracelular. Figura 7.6.

Todos estos resultados mostraron que la maquinaria molecular que controla el paso al estado G1, está en sí mismo gobernado por su contexto mecánico y estructural en el que actúa. Es necesario, entonces, un modelo celular que permita integrar la mecánica con la química en el nivel

<sup>60</sup>Chen Christopher, et al. 1997. Op. Cit.

molecular y traducir esto a una descripción sistémica de la célula<sup>61</sup>.

## G) El modelo de tensegridad.

### i. Origen.

El término tensegridad como un principio de construcción y fue descrito por primera vez por el arquitecto R. Buckminster Fuller (1961) y visualizado por primera vez por el escultor Kenneth Snelson (1996). Fuller definió los sistemas de tensegridad como aquellos que estabilizan su forma por una tensión continua o “tensión integral” más que por una comprensión continua. Figura 7.7.

Las esculturas compuestas de elementos elásticos y rígidos, ilustran el balance y estabilidad de sus fuerzas provocado por compresiones locales y una tensión continua.

Las estructuras con tensegridad mantienen la estabilidad de su forma dentro de una red tensa de elementos estructurales, incorporando otros elementos que resisten a la comprensión. Su capacidad de resistencia a una distorsión o perturbación depende del nivel de tensión preexistente.

El modelo incluye dos clases de estructuras: pretensados y geodésica, que actúan de manera conjunta.

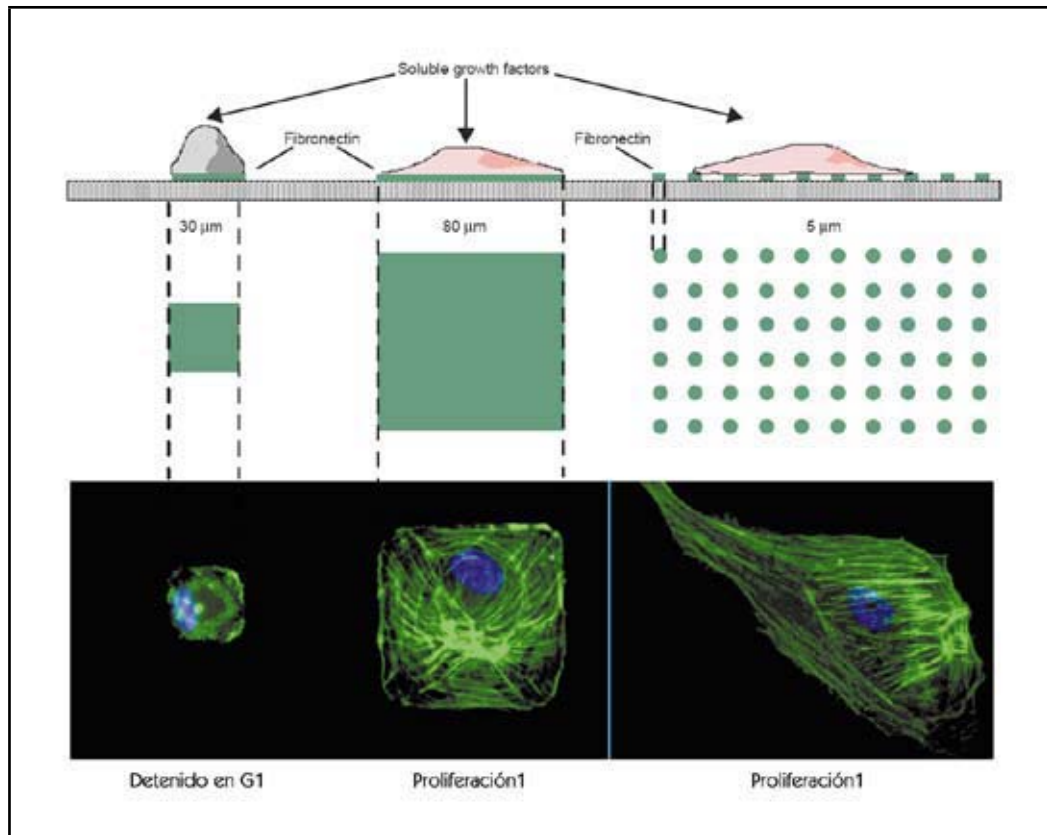
### ii. Extrapolación biológicas inmediatas.

Nuestros cuerpos son un ejemplo de una estructura de tensegridad: nuestros más de 200 huesos actúan como postes para resistir la tensión de los músculos, tendones y ligamentos, así como la estabilidad de la forma de nuestro cuerpo general variando de acuerdo con el tono (de pre-tensión) en nuestros músculos.

Un ejemplo claro del modo en que la forma y la estructura de nuestro cuerpo pueden soportar las deformaciones y volver a un estado inicial es el proceso integral de la respiración.

Cuando se respira los músculos del cuello y del pecho se expanden con las costillas; los pulmones se expanden, los alvéolos se abren, la matriz extracelular se relaja, los filamentos de colágeno se estiran, las superficies membranales se contraen y las células adherentes y el citoesqueleto

<sup>61</sup> “How the distinct molecular components of the cytoskeleton contribute to cell mechanics, cell shape control and cellular mechanochemistry?” Ingber Donald. *Tensegrity I Cell Structure and hierarchical system biology*. JCell Sc. 116; 2003.



**Fig 7.6 Control de la forma celular independientemente del área total de contactos célula-matriz extracelular,** usando sustratos adhesivos microdiseñados. Arriba, vista de costado de un sustrato célula-cultivo que contiene islas adhesivas de forma y tamaño definidas en la escala micrométrica; estas islas fueron cubiertas con una densidad saturada de fibronectina (verde) y separadas por regiones no adhesivas cubiertas con polietilén glicol usando un método de fabricación basado en autoensamblaje. Centro, vista superior del mismo micropatrn del sustrato. Abajo, micrografías por inmunofluorescencia de células endoteliales cultivadas en las islas mostradas y con los microfilamentos de actina teñidos con fluorosein-isothiocyanate-phalloidin (verde) y el ADN con 4,6 diaminio phenyllindole (azul). Nótese que las células permanecen pequeñas e incapaces de formar manojos de actina en la isla de adhesión chica (izquierda) pero se expanden y reorganizan completamente su citoesqueleto cuando son cultivadas sobre muchos puntos de adhesión pequeños (derecha), a pesar de que el área total de matriz extracelular unido con la célula es idéntico en ambos casos. Las células que se expanden en cuadros grandes (centro) o a lo largo de muchos puntos (derecha) atraviesan el “checkpoint” del estado G1 cuando son estimulados con factores de crecimiento, mientras que las células que son restringidas en su extensión nunca entran en la fase S. Tomado de Huang S. y Ingber DE. 1999. Op. Cit.

logran sentir el empuje del aire.

### iii. La tensegridad celular: el modelo.

En la década de los 80, Donald Ingber de la universidad de Harvard, propuso que existía una tensegridad celular. Esta explica del siguiente modo<sup>62</sup>.

<sup>62</sup> Ídem.

- La célula como un todo representa una estructura de pre-tensión tipo tensegridad (aunque haya también estructuras geodésicas en la célula a escalas menores).
- A diferencia del modelo viscoso de la célula, que considera una tensión continua sobre la corteza celular, para el modelo de tensegridad las fuerzas de tensión actúan como una red de elementos discretos, los filamentos de actina y los filamentos interme-



**Fig.7.7. Estructura de tensegridad.**

Escultura hecha por Kenneth Snelson que está compuesta de barras de acero inoxidable y cables de tensión. Nótese que la estructura está compuesta de múltiples módulos de tensegridad que están conectados entre ellos por reglas similares.

dios, que son balanceadas por los otros elementos estructurales interconectados que resisten la compresión: los microtúbulos y la matriz extracelular.

- No obstante, los **filamentos individuales pueden tener funciones duales**, y en algunos momentos actuar como elemento de compresión o de tensión en diferentes contextos estructurales (por ejemplo los filamentos de actina actúan como elementos de compresión en filipodias).
- El estado pre-tensión que existe en la célula **puede ser activado** por el aparato contráctil de la actomiosina.
- Adhesiones a la matriz y con otras células así como las fuerzas osmóticas sobre la membrana, y fuerzas de la polimerización de filamentos pueden todos contribuir al **estado de pre-tensión**.
- Los **filamentos intermedios** se interconectan en varios puntos con los microtúbulos, los filamentos de actina y la membrana nuclear para proveer la rigidez mecánica de la célula, a través de las propiedades de sus materiales y de sus habilidades para actuar como cables de suspensión que interconectan y fortalecen tensionalmente el citoesqueleto entero y la red celular.
- El citoesqueleto, **se interconecta con la**

**periferia celular** a través de la red elástica del citoesqueleto cortical, que se ubica debajo de la membrana celular.

- El citoesqueleto está permeado de manera integral por un **citoplasma viscoso** y es encapsulado por una **superficie membranal semipermeable**.

#### iv. La estructura de tensegridad celular: las pruebas<sup>63</sup>.

Durante años se ha descrito que tanto en las células cultivadas, como en tejidos completos, la forma de la estabilidad de la forma de la célula depende de un balance entre microtúbulos y sus opuestos microfilamentos de actina y filamentos intermedios. Existen varios fenómenos que han sido explicados por el modelo de tensegridad, sin que esto signifique que tal propuesta de estructura es la única que ha servido para explicar alguno de los datos, sin embargo, ha sido la que teoría que propone una explicación unívoca de todos ellos.<sup>64</sup>

Sin embargo las principales tesis que el modelo de tensegridad ha tenido que comprobar para mostrar su validez son las siguientes:

##### a. Las células deben comportarse como redes discretas compuestos de los diferentes elementos estructurales del citoesqueleto interconectados y no como un mecánico continuo, es decir no de manera viscosa.

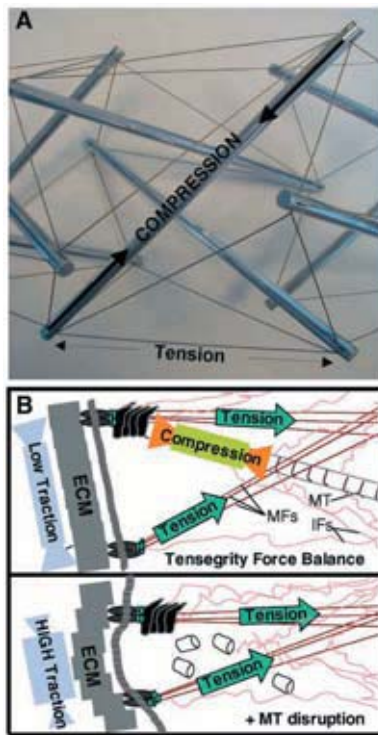
Para corroborar esto Ingber desarrollo una técnica (magnetic twisting cytometry) en la que se puede estimular de manera controlada y dirigida a la superficie celular, aplicando un torque a receptores celulares unidos con microesferas magnéticas<sup>65</sup>. De este modo, Ingber demostró que los receptores de adhesión y de conexión con el citoesqueleto, como las integrinas, son los factores determinantes para la estimulación de la estructura del citoesqueleto (cambiando su rigidez), ya que al alterar alguno o todos los elementos del mismo, se pudo inhibir la rigidez dependiente de integrinas. Ciertas moléculas transmembranales que conectan el citoesqueleto con la matriz extracelular tendrán una tendencia hacia ciertos

<sup>63</sup> Cfr. Wang, Ning. Et al 2001.Op. Cit.

<sup>64</sup> "Any of these findings is not sufficient to prove the tensegrity theory and some may even be explained equally well by other approaches. However, the prestressed tensegrity model of the cell is the only theory of the cell structure that provides a unified way to explain all of these results. Ingber D. 2003. Op. Cit.

<sup>65</sup> Ídem.





**Fig. 7.8. Tensegridad en la célula.**

**A) Estructura de tensegridad**, donde se marcan los elementos de compresión y los de tensión para visualizar el modo en que la fuerza de tensegridad balancea la compresión local y la tensión continua.

**B) Diagrama esquemático del balance complementario de fuerzas** entre microfibrillos de tensión, filamentos intermedios, microtúbulos compresivos y la matriz extracelular. Arriba, Las fuerzas compresivas creadas por los microtúbulos son transferidas a las adhesiones con la matriz cuando los microtúbulos son alterados (abajo), incrementando la tracción. Tomado de Ingber, D. 2003.

mecanismos de transferencia de tensión, mientras que otros tenderán a disipar tensión localmente. La dinámica de cambio en cada región, hará que el sistema en general tienda a encontrar mediante movimientos un nueva configuración en equilibrio.

Así pues, aunque cada sistema de filamentos del citoesqueleto colabora en la propiedad de rigidez mecánica de la célula, ésta no está determinada por las propiedades de alguno de los filamentos<sup>66</sup>.

**b. El comportamiento celular es una propiedad emergente que es provocada por interacciones colectivas entre los tres sistemas de filamentos.** Figura 7.8

**La pre-tensión del citoesqueleto debe ser un determinante fundamental para la forma y deformación de la célula.**

Diversos tipos de estudios han demostrado que las células mamíferas tienen una tensión isométrica, que puede verse al alterar de algún modo: cambiando el sustrato, con técnicas de microcirugía, con drogas, y comprobando que la

<sup>66</sup> Es importante notar que estos datos, contrastan con aquellos estudios que consideran a la célula como una membrana elástica que rodea un citoplasma viscoso. El mismo Ingber lo aclara: "Even though the internal cytoskeletal lattice is clearly critical for the cellular response to mechanical stress, the cell may appear to behave like an elastic cortex surrounding a viscous cytosol". Ídem.

forma de la estabilidad en la forma celular cambia inmediatamente. Con la metodología magnética, se ha podido cuantificar y mostrar que la tensión del citoesqueleto (pre-tensión) es una determinante crítica en la estabilidad de la forma núcleo.

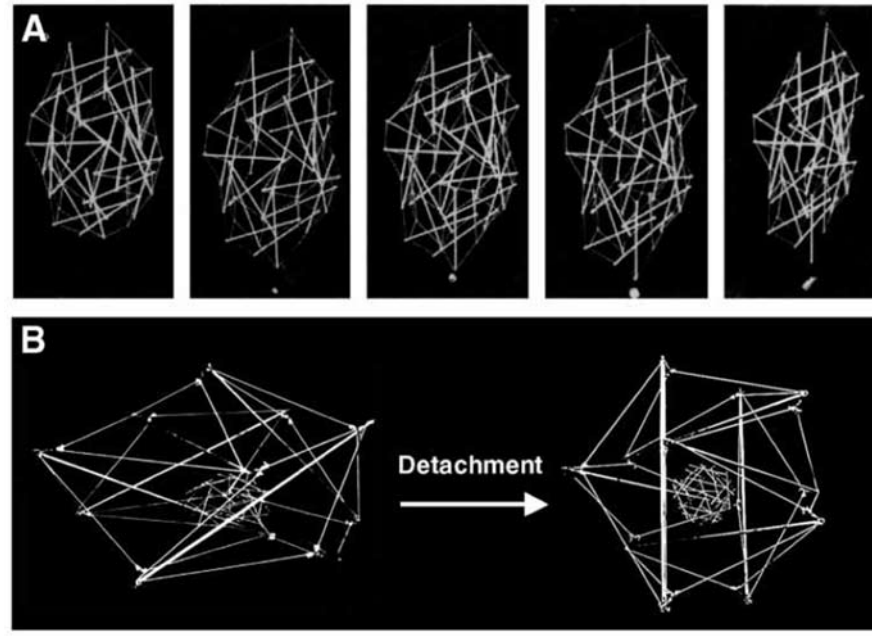
**c. Los microtúbulos deben funcionar como postes de compresión y actuar de manera complementaria con anclajes en la matriz extracelular para resistir las fuerzas de tensión del citoesqueleto y de este modo crear un balance de tensegridad de sus fuerzas en el nivel célula.**

Si en el cuerpo humano en general, los huesos son tan necesarios como los músculos para mantener la forma y la estructura misma, en el caso de la célula ha habido posturas que asumen que no existen elementos que resistan la tensión. Sin embargo, si se estudia en el contexto histológico tal propiedad emerge. Por ejemplo cuando se rompe enzimáticamente las uniones de las células con su tejido, éstas se tornan esféricas; si se bloquean las uniones con la Matriz extracelular, las células pierden parcialmente su morfología, como la de crear ramificaciones. Así pues las células no pueden estabilizar sus formas especializadas en la ausencia de adhesiones con la matriz extracelular y con células vecinas.

Por otro lado las células están unidas a los sustratos sólo en puntos donde se concentran y agrupan las integrinas, las moléculas de transducción de señales y las terminales de los elementos contráctiles<sup>67</sup>. Cuando la célula se contrae, los puntos focalizados en el sustrato deben resistir la compresión provocada. De este modo estas zonas del sustrato funcionan como un soporte externo que resiste las fuerzas de tensión del citoesqueleto y provocando con ello el balance de fuerzas por tensegridad. Si estos elementos sólo resistieran la tensión las células adheridas se aplanarían como un huevo estrellado; sin embargo, esto no ocurre porque las células también usan los postes de compresión para mantener su forma. Como los postes de una tienda de campaña.

Ingber demostró que son los microtúbulos los que funcionan como postes en el balance de la forma celular, y que al contraerse tales postes, generan que exista una mayor tracción de la membrana al crearse. Por su parte, al bloquear los elementos de tensión, se mostró que disminuyen las fuerzas de adhesión, ya que la tensión y los postes de distienden.

<sup>67</sup> Alberts, B. Op. Cit.



**Fig. 7.9. Modelos de tensegridad elaborados con palos y ligas.**

A) Un modelo fue sujeto de arriba y estirado, de izquierda a derecha, con .2, 100 y 200 g de peso en un poste en su parte inferior. Nótese que una tensión local induce un rearrreglo estructural global. B) Un modelo de tensegridad de una célula con núcleo, adherida y esparcida en un sustrato rígido (izquierda) ó libre y redondeada (derecha). El modelo celular está compuesto de varas

#### d. Multimodularidad en la estructura.

Ingber ha resaltado también el carácter multimodular de las estructuras de tensegridad en las células, esto es, que la célula está compuesta múltiples y menores módulos de tensegridad que se autoestabilizan y que están unidos por reglas similares de tensión integral.

De este modo la célula es un conjunto armonizado de módulos estructurales independientes que sin embargo se regulan mutuamente. En caso de que una parte sea alterada o corregida, esto tendrá solo un efecto local y no afectará estructuras de mayor orden (como el talón de Aquiles: sólo afecta la estabilidad de los pies).

#### e. Jerarquía en las estructura. Figura 7.9

El modelo de tensegridad toma en cuenta el carácter jerárquico de la vida, ya que los sistemas de tensegridad pueden ser construidos como estructuras jerárquicas en las que los elementos de tensión y comprensión que determinan una estructura en un nivel son ellos mismos sistemas de tensegridad compuestos de múltiples elementos en una escala menor. Los organismos

multicelulares son el más claro ejemplo de esto al contener sistemas dentro de sistemas. Los huesos y los músculos usan el balance de fuerzas por tensegridad para estabilizarse, del mismo modo que lo hacen el corazón, el pulmón. **Las fuerzas en estos tejidos y órganos resisten gracias a la rigidez de la matriz extracelular (por colágeno, elastina y las membranas basales) así como por otras células (por ejemplo las células epiteliales vs mesénquima).** Pueden considerarse otros niveles como el del órgano, del núcleo e incluso los mismos filamentos de actina (como domos geodésicos), cápsidas virales, e incluso el ADN.<sup>68</sup>

#### f. Tensegridad y comportamiento celular<sup>69 70</sup>.

<sup>68</sup> Ingber DE. *The origin of cellular life*. Bioessays 22. 1160.2000.

<sup>69</sup> Ingber DE. *Mechanical control of tissue morphogenesis during embryological development*. In. J. Dev. Biol. Vol. 50. 2006.

<sup>70</sup> Ingber Donald. *Tensegrity II How Structure networks influence cellular information processing networks*. JCell Sc. 116; 2003.

Si bien el modelo de tensegridad representa un paradigma mecánico que no puede por sí explicar el comportamiento bioquímico de las células, es necesario entender los modos en que las fuerzas mecánicas pueden ser transducidas en señales químicas.

Ya que las enzimas pueden estar sujetas a la red del citoesqueleto, como el ADN a las estructuras nucleares, es posible hablar de una bioquímica más similar a un “estado sólido” que a un estado de difusión donde las moléculas andan libremente.

El modelo de tensegridad ha propuesto mecanismos por los cuales, la transferencia de señales mecánicas a través de las integrinas pueden ser transducidas en respuestas químicas a través de cambios y distorsiones en la estructura del citoesqueleto, tanto local como a distancia en el interior de la célula.

El modelo propone que la regulación mecánica de ciertos procesos celulares, no ocurre por elementos aislados, sean receptores o moléculas de transducción, sino por procesos de señalización mecánica en el nivel de la célula como un todo que equilibra sus fuerzas.

En general puede decirse que para la gran mayoría de las células adherentes: las que están esparcidas crecen, las que están retractadas se diferencian y las que están totalmente redondas o des-adheridas entran en apoptosis, a pesar de estar siendo estimuladas con niveles óptimos de factores de crecimiento y de uniones con la matriz. Así pues, el citoesqueleto ha mostrado ser mucho más que un andamio estructural.

Cuando se aplica una fuerza sobre las integrinas de la superficie membranal se provocan desplazamientos dependientes de tensión en microfilamentos, mitocondria, adhesiones focales en el polo opuesto de la célula e incluso del nucleolo dentro del núcleo.<sup>71</sup> Por lo que la aplicación de una fuerza local o el esparcimiento de la célula, pueden alterar el comportamiento celular, modificando las actividades bioquímicas. Por ejemplo, cuando los receptores de integrina son estimulados mecánicamente en células esparcidas y redondas, se presentan adhesiones focales muy similares. Incluso las células que se encuentran alargadas integran estas señales con otras entradas transmitidas por su estado físico global activando un programa de proliferación, mientras que las células redondeadas apagan el crecimiento y entran en apoptosis. El grado en

que una célula se esparce retroalimenta la cascada de señalización de Rho provocando cambios en la contracción de la célula así como en el progreso del estado G1 al S (y por lo tanto proliferación)<sup>72</sup>.

71 Wang N. et al. 2001. Op. Cit.

72 Ingber DE. 2006. Op. Cit.

## 7.2 Fundamentos Físicos



*Ningún cambio, ningún aire apestado roza las rocas escarpadas y los inmensos valles de vuestra identidad. Vuestras modestas pirámides durarán más que las pirámides de Egipto, hormigueros levantados por la estupidez y la esclavitud. El fin de los siglos verá, de pie todavía sobre las ruinas de los tiempos, vuestras cifras cabalísticas, vuestras ecuaciones lacónicas y vuestras líneas esculturales tornando a la diestra vengativa del Todopoderoso, mientras las estrellas se hundirán, con desesperación, como trombas, en la eternidad de una noche horrible y universal, y la humanidad llena de muecas, pensará en arreglar cuentas con el juicio final.*

*(...) Monumento que se enriquece sin cesar con cotidianos descubrimientos, en vuestras minas de diamantes, y exploraciones científicas en vuestros soberbios dominios. Oh santas matemáticas, ojala pudieras, con vuestro perpetuo trato, consolar el resto de mis días de la maldad del hombre y de la injusticia del Gran Todo.*

*Conde Lautréámont. Cantos de Maldoror.*



## I. El componente físico-químico de la vida como superación del vitalismo.

A lo largo de la historia de la humanidad, se han formulado las características de la vida desde múltiples interpretaciones distintas, entre las que podemos destacar: la mecanicista, la vitalista y la “organismica”.

El vitalismo ha planteado que existe una sustancia única que diferencia a la vida de todos los demás entes del mundo. Por su parte las interpretaciones mecanicistas han considerado a la vida como una máquina que puede explicarse a partir de las leyes comunes de la física y de la química.

Sin embargo, si bien la postura vitalista ha sido fuertemente refutada por las concepciones materialistas que hoy fundamentan gran parte de la ciencia, las teorías mecanicistas que pretenden reducir la complejidad biológica a las leyes clásicas de la física han sido también criticadas por las consideraciones de los biólogos.

Y es que a lo largo de la historia de la Biología difícilmente podremos encontrar una teoría que haya resuelto radicalmente la totalidad de sus preguntas. Ni siquiera el Origen de las Especies de Darwin o el entendimiento de la estructura del ADN han sido capaces de ser Revoluciones Generales de la Biología, como lo fueron las leyes de Newton para la Física. Más bien vemos que cada rama del estudio de la vida ha tenido sus propios periodos de revolución, de auge y decadencia, y que aunque permanecen conceptos generales estos no han sido aceptados inmediatamente sino que han requerido de procesos de síntesis para establecer acuerdos comunes -nunca leyes<sup>1</sup>.

¿Cuáles son entonces las coincidencias de estas formas científicas de aproximarse a la comprensión de la vida? Algunos libros de textos de Biología general han optado por enunciar los principales conceptos organizativos en Biología en elementos simples que permitan a su vez definir lo que la vida misma es:

- a) Todas las propiedades de los organismos pueden ser explicados en términos físicos y

<sup>1</sup> Mayr Ernst. *The Growth of Biological Thought: Diversity, Evolution and Inheritance*. Harvard University Press, Cambridge, MA. 1982.

químicos.

b) Los organismos pueden ser considerados como sistemas que toman energía de su ambiente y que la convierten en formas biológicas útiles.

c) La información genética codifica y transmite información a lo largo de generaciones.

d) Todos los organismos están compuestos de células y éstas constituyen las unidades básicas de construcción de la vida.

e) La evolución por selección natural resulta en adaptación a los ambientes<sup>2</sup>.

Éstos enunciados representan un marco conceptual mínimo por el que se pueden considerar todos los problemas biológicos. Incluyen la ruptura vitalista al considerar a la vida como una materia gobernada por leyes físicas y químicas. Aporta también el componente fisicoquímico, que entiende a la vida como sistemas de intercambio y transferencia de energía que no pueden romper las leyes de la termodinámica. Resalta el papel determinante de la transmisión y codificación de la información genética y su expresión estructural mínima en la célula. Hasta aquí estaría ese espectro de la causalidad próxima, anexándole después su complemento último que es el papel que juega la selección natural en la evolución de los organismos.

El descubrimiento de la estructura del ADN (y la revolución molecular que trajo consigo), constituye una piedra angular para la explicación materialista de múltiples fenómenos que los vitalistas habían clamado que nunca iban a ser dilucidados con la física o la química<sup>3</sup>. Así

<sup>2</sup> Purves, William. Et al. *Life: the science of biology*. 4 th ed. Sinauer Associates inc. 1995.

<sup>3</sup> Los vitalistas ponían especial énfasis en la incapacidad de la ciencia por explicar materialmente las principales propiedades de la vida como los son la heredabilidad y la adaptación. Al creer que una sustancia vital es la causa y diferencia de la complejidad biológica, separaban a

pues, la física y la biología establecieron un puente de explicación por el que se podría constituir una explicación global, físico-biológica de la vida.

Este punto de consenso, el de que la vida es también materia que se somete a las leyes de la física y de la química, no implica por otro lado, que no existan diferencias fundamentales entre los modos de concebir y de abordar la vida desde las metodologías propiamente físico-químicas y las biológicas.

El carácter físico-químico de la vida ha provocado al interior de la física grandes debates sobre los principios, métodos y categorías usados, algunos de los cuales se remontan a los alcances de las leyes universales, generales, que pretenden explicar todo el espectro de los fenómenos complejos a principios únicos independientemente de la escala y del proceso mismo.

No obstante estos debates internos, con mayor frecuencia los fenómenos biológicos y sociales son estudiados por nuevas metodologías que emanan de la física y de la química, nuevas formas de concebir los procesos biológicos que empiezan a mostrar lo que pudieran ser los destellos de un estudio transdisciplinario sobre los fenómenos complejos, como la vida y el cáncer.

## II. La crisis del reduccionismo físico-matemático ante fenómenos complejos como la vida.

La Física y las Matemáticas, han sido consideradas a lo largo de la historia de la humanidad como dos de las ciencias con más impacto en la visión que tienen los hombres de su realidad.

Los marcos teóricos en la física siempre afectan las visiones que el Hombre tiene sobre el Universo y sobre la materia. Sus cambios de visión han sido usados para construir esquemas de lo que la ciencia ha sido, de lo que es y de lo que debería ser.

Desde hace siglos la física ha construido un marco teórico que le ha permitido describir y explicar un gran número de fenómenos de la na-

---

esta de las leyes y restricciones del mundo físico y químico. El ADN demostró cómo una molécula, es decir, un conjunto de átomos organizados, materia común y corriente, pueden efectuar funciones tan impresionantes como la de ser portadores de la historia de la vida.

turalidad. Con base en unos cuantos principios primordiales, los métodos de la física (basadas en formulaciones matemáticas) han permitido predecir el comportamiento de la materia desde lo infinitamente pequeño, la escala de Plank, hasta las magnitudes inconmensurables de los objetos cósmicos.

Sin embargo lo que parecía ser el edificio más sólido del pensamiento humano sobre la realidad, poco a poco ha ido mostrando que incluso las teorías más acabadas de la física son insuficientes y desbordadas por la complejidad crecientemente descubierta de la naturaleza.

### A) Las 4 fuerzas como problema fundamental de la física y el intento de una teoría del todo.

Todas las fuerzas en el Universo pueden ser agrupadas en 4 tipos fundamentales, que no pueden explicarse en función de otras<sup>4</sup>.

- **Interacciones gravitacionales.**

Es la fuerza que un trozo de materia ejerce sobre otro. Estas fuerzas son importantes en el nivel macroscópico, ya que en las interacciones entre 2 protones, representan tan sólo el  $1/10^{28}$ . Su alcance es infinito.

- **Interacciones débiles.**

Son responsables del decaimiento nuclear B de los neutrones. Entre dos protones representa sólo el  $1/10^7$  de las fuerzas. Estas fuerzas son importantes en el entendimiento del comportamiento de las partículas fundamentales y cruciales para entender el origen del universo.

- **Interacciones electromagnéticas.**

De alcance infinito Son las fuerzas que dominan en el átomo (mantienen a los electrones), es decir son las fuerzas microscópicas, que permiten explicar fenómenos como al tensión o la fricción. Entre 2 protones representa el  $1/10^2$  y actúa de manera acumulativa.

- **Fuerzas fuertes.**

Son las fuerzas responsables de la unión de los componentes del núcleo y son extremadamente fuertes. Entre 2 protones representa casi el 100 por ciento de su fuerza.

En la actualidad, se ha intentado demostrar que todas estas interacciones, aparentemente diferentes, son manifestaciones, en circunstancias

---

<sup>4</sup> Krane, Kenneth. *Modern Physics*. 2 ed. 1996. John Wiley Sash. Inc.

distintas, de un modo único de interacción. El término “*teoría del campo unificado*” engloba a las nuevas teorías en las que dos o más de las cuatro fuerzas fundamentales aparecen como si fueran básicamente idénticas.

De este modo las investigaciones contemporáneas sobre la realidad física buscan sintetizar todas estas fuerzas en lo que podría llamarse una gran teoría del todo, es decir, una estructura teórica hipotética que, en caso de ser formulada, proporcionaría una descripción unificada de todas las fuerzas de la naturaleza. Además de resumir brevemente la física fundamental, una Teoría del todo podría explicar por qué las leyes físicas son precisamente las que son.

Tal parece que la misma historia de la física sugiere la factibilidad de una teoría de este tipo. La teoría de la gravitación formulada por el físico británico Isaac Newton en 1687 proporcionó una descripción unificada del movimiento de la Luna y del movimiento de la caída de una manzana. Del mismo modo, la teoría del electromagnetismo —formulada por otro físico británico, James Clerk Maxwell, alrededor de 1873— unificó los fenómenos eléctricos, magnéticos y ópticos. Alrededor de 1968, Steven Weinberg y el físico paquistaní Abdus Salam formularon independientemente la teoría electrodébil, que unifica la interacción débil y la fuerza electromagnética mediante una técnica matemática conocida como simetría de gauge (*véase* Partículas elementales). La teoría de la gran unificación que estudian actualmente los físicos sugiere una posible unificación de las interacciones electrodébil y fuerte<sup>5</sup> para constituir una teoría donde todas las fuerzas estén interrelacionadas y explicadas entre sí.

## B) La crisis de la física de mecanismos: relatividad, mecánica cuántica y teoría del caos.

Durante siglos, la mecánica clásica fungió como el paradigma dominante que postulaba bajo sus leyes, la determinación absoluta, ya que si se conocen las posiciones y las velocidades de los componentes de un sistema lineal en un instante dado, se pueden calcular las posiciones y velocidades en todo instante siguiente o ante-

<sup>5</sup> En la actualidad, la mejor candidata a convertirse en una TDT es la teoría de supercuerdas. Según esta teoría, la totalidad del Universo —todas las partículas y tal vez el propio espacio-tiempo— está compuesta por cuerdas increíblemente diminutas bajo una tensión inmensa, que vibran y giran en un superespacio de 10 dimensiones.

rior.

A finales del siglo XVIII se llegó a la convicción de que si se conocía la posición y velocidad de cada uno de los planetas que componen el sistema solar en un instante dado, se podría calcular la posición en el pasado y en el futuro mediante ecuaciones que determinarían sin ambigüedad las trayectorias. Al finalizar este proceso de desarrollo científico parecía que el comportamiento de todo el Universo podría llegar a expresarse matemáticamente, ya que está determinado por las leyes, inmutables, que dictan el movimiento de cada partícula en forma exacta y para siempre, consistiendo la tarea del científico en descubrir y aplicar estas leyes a los fenómenos particulares<sup>6</sup>.

La antigua concepción del caos como señor de la naturaleza, donde las cosas sucedían por azar, por capricho, sin relación alguna entre causa y efecto, cedió paso a la visión de un orden en el mundo tan determinado como el que muestra un buen reloj “suizo”.

Sin embargo, en la segunda mitad del siglo XIX quedó claro cuáles eran los límites de la mecánica clásica: su validez no alcanzaba para velocidades extremadamente grandes o para el mundo extremadamente pequeño. Producto de estas crisis surgieron dos nuevas ramas de la física que estudian, respectivamente, la teoría de la relatividad y la mecánica cuántica.

- **La teoría de la relatividad** marcó el límite de la validez de las ecuaciones de Newton, las que deben ser corregidas cuando se está frente a velocidades cercanas a las de la luz. Así pues, en la escala astronómica, el tiempo y el espacio newtonianos fueron relativizados por Einstein.
- Por su parte la **mecánica cuántica** establece, mediante el principio de incertidumbre, un límite a la precisión con que se pueden medir simultáneamente variables tales como la posición y la velocidad de una partícula atómica y mucho menos 1 mol de partículas interaccionando unas con otras.

Hoy, los científicos de numerosas disciplinas comienzan a convencerse de que hay un tercer límite a la posibilidad de conocimiento de la naturaleza, y que además es válido para el mundo de nuestra experiencia cotidiana: en muchas circunstancias no sólo no se puede predecir el comportamiento de los componentes individuales en sistemas dinámicos complejos, que involucran las interacciones de una enorme cantidad

<sup>6</sup> Braun E. *Caos, fractales y cosas raras*. FCE. 1996

de componentes (como en el nivel atómico), sino que lo mismo puede ocurrir aun en el caso de sistemas simples, formados por unos pocos componentes que estén sometidos a la acción de dos o más fuerzas<sup>7</sup>.

Esto último fue el sustento de la teoría del caos, descrito por el matemático, físico y filósofo francés Henri Poincaré que se hizo la siguiente pregunta: *¿Qué pasaría si un sistema ideal de dos cuerpos se añadía el movimiento de uno tercero?*, Poincaré reveló que el sistema se vuelve impredecible e incalculable, que el **caos**, o el potencial para el caos, es la esencia de un sistema no lineal, y que aun un sistema completamente determinado como los planetas en órbita podían tener resultados indeterminados.

En cierto sentido Poincaré había visto que la retroalimentación de un **sistema no lineal** podía magnificar los efectos más pequeños y que un sistema simple podía estallar en una perturbadora complejidad. Conclusión contundente que ocasionaría un inmediato cuestionamiento al majestuoso paradigma Newtoniano, que había servido a la ciencia por casi dos siglos<sup>8</sup>.

### C) El problema de los procesos organizativos.

La crisis de la concepción mecanicista del mundo, mostró no sólo la fuerte limitante de sus predicciones, sino que puso en entredicho su capacidad para explicar el comportamiento complejo de la materia como son.

**la emergencia de patrones geométricos, la aparición repentina de formas de funcionamiento coherente, el desarrollo y la evolución de esas formas, la autoorganización, etcétera.**

Esta realidad no era un problema planteado por el reduccionismo mecanicista, y fue esta reducción epistemológica la que provocó la emergencia de disciplinas que estudiaran estas propiedades de la materia. A estos sistemas se les denominó **sistemas complejos ya que son sistemas con muchos componentes que interactúan fuertemente entre sí, dando lugar a la emergencia de una variedad de comportamientos globales que se encuentran interrelacionados** y que tiene a los fenómenos bio-

lógicos como su más claro ejemplo<sup>9</sup>.

Así pues, el debate sobre la complejidad de la materia es causa y efecto de la emergencia en Matemáticas de estudios sobre fenómenos con dinámicas no lineales (la mayoría de los fenómenos de la vida son de esta dinámica) y en física con la emergencia de los llamados Sistemas Complejos<sup>10</sup>.

La búsqueda de los principios organizativos que provocan la emergencia de las formas vivas y de las dinámicas universales ha impulsado toda una nueva forma de concebir a los fenómenos naturales. Con metodologías matemáticas se estudian las dinámicas no lineales de modelos cada vez más cercanos a la realidad, se estudian las series de tiempo, encontrándose donde antes sólo se veía ruido, patrones esenciales que nos hacen entender mejor los fenómenos de la materia en sí. Otros ejemplos se añadirían a esta lista de novedosas metodologías con que se ha podido descubrir que los fenómenos más maravillosos del universo se encuentran en las fronteras de estados diferenciados, como entre el orden inocuo de un diamante y el desorden difuso de un vapor. Tal frontera se le conoce como la frontera de criticalidad, donde los sistemas se hallan de tal modo integrados que las causas no sólo no son proporcionales a los efectos sino que incluso las propiedades emergentes de la autoorganización de la materia no dependen de la naturaleza microscópica del sistema.

### D) La desilusión de una teoría del todo.

A pesar de estos descubrimientos aún existen una gran tendencia en la física por encontrar la teoría del todo que pudiera explicar todo lo que ocurre en el universo con una formulación única, volviendo de este modo al reduccionismo que la teoría de los sistemas complejos y la dinámica no lineal interpelan.

A pesar de que se ha avanzado en la reducción de casi todos los comportamientos físicos hacia una simple y correcta teoría del todo, ésta no ha revelado nada acerca de grandes problemáticas y fenómenos como la vida, el cerebro, etc. Y es

<sup>9</sup> Cocho G, Martínez Mekler G. *Al borde del milenio: caos, criticalidad, complejidad*. En "Ciencias de la materia: genesis y evolución de sus conceptos fundamentales". México, Siglo XXI, CEIICH-UNAM, 1998.

<sup>10</sup> Ciurana Roger. *Complejidad: elementos para una definición*. Instituto Internacional para el pensamiento complejo.

<sup>7</sup> Sametband, Moisés. *Entre el orden y el caos, La complejidad*. FCE. 1999

<sup>8</sup> Ídem.

que tal teoría sirve para explicar casi todo, pero si y sólo si se habla de sistemas de no más de 10 partículas, es decir, para sistemas imaginarios<sup>11</sup>.

Los descubrimientos en la teoría de los sistemas complejos, en estudios sobre los procesos autorganizados como son el ferromagnetismo, los superfluidos y los superconductores han mostrado la necesidad de una física que se encargue de comprender estos fenómenos<sup>12</sup> en lugar de pretender reducirlos a una “teoría del todo” que sirva para explicar casi nada de ellos<sup>13</sup>.

### III. Los sistemas complejos y las dinámicas no lineales: hacia la comprensión del nivel de organización mesoscópico: la vida.

#### A) Introducción: la síntesis de categorías y metodologías, el inicio de una nueva forma de concebir y de hacer ciencia.

El estudio de los sistemas dinámicos no lineales ha dado lugar a conceptos y herramientas nuevos y a una terminología relacionada con sus propiedades. Esto se evidencia con el descubrimiento de Poincaré, que corroboró que un sistema dinámico completamente determinista adquiere un comportamiento aparentemente azaroso debido a una sensibilidad extrema a sus condiciones iniciales.

Es así que hoy podemos decir que un sistema cuya evolución temporal está determinada por una dependencia funcional relativamente simple, puede presentar transiciones entre distintos estados y fluctuaciones en todas las escalas y, no obstante su impredecibilidad intrínseca, es po-

sible hallar regularidades en el comportamiento del sistema que lo distinguen, sin duda alguna, del azar<sup>14</sup>.

Se ha planteado el peligro de reducir la riqueza conceptual que implica una definición de lo que los sistemas complejos son, y se ha optado por caracterizarlos mejor, por sus propiedades entre las que se encuentra: no linealidad, caos, la autoorganización en zona crítica, la frustración y las propiedades emergentes.

#### B) Principales categorías de los sistemas complejos.

##### i. No linealidad y caos.

En su libro *Science et methode*, Poincaré (1909) deja claro que “una pequeña causa, fuera de nuestro control, determina un efecto que no podemos ignorar, por lo que decimos que ese efecto es resultado del azar”. Los efectos de esta pequeña causa hacen que los procesos se vuelvan impredecibles si no se conocen con absoluta precisión las condiciones iniciales de un proceso dinámico. Durante buena parte del siglo XX este tipo de manifestaciones se confundieron con una especie de “ruido molesto” que apantalla comportamientos regulares, predecibles y controlables.

Sin embargo, la fuente de la impredecibilidad de las dinámicas no lineales es distinta de aquella que se presenta en los procesos estocásticos o azarosos, donde las irregularidades provienen de efectos acumulados de una multitud de influencias externas<sup>15</sup>. El caos por su parte tiene su lógica intrínseca y puede emerger de una gran diversidad de sistemas con dinámicas no lineales: es un estado dinámico genérico; por lo que incluso un péndulo (que por mucho tiempo ha sido el modelo de proceso determinístico y predecible por antonomasia) es capaz de mostrar un comportamiento caótico<sup>16</sup>.

11 Predicting protein functionality or the behavior of the human brain from these equations is potentially absurd. Laughlin RB. Et al. *The middle way*. PNAS. Vol97.no.1. January 4,2000

12 “Rather than a Thoery of everything we appear to face a hierarchy of theories of things each emerging form its parents and evolving into its children as the energy scale is lowered.Ídem.

13 “The central task of theoretical physics in our time is no longer to write down the ultimate equations but rather to catalogue and understand emergent behavior in its many guises, including potentially life itself. Ídem.

14 G. Cocho, J.L. Gutiérrez y P. Miramontes. *Ciência e humanismo, capacidade criadora e alienação*

En: “*Conhecimento Prudente para uma Vida Decente: Um Discurso sobre as Ciências Revisitado*”. Ed. Boaventura de Sousa Santos. Afrontamento, Porto, Portugal. (2003).

15 Solé, Ricard y Brian Goodwin. “*Nonlinearity, Chaos and Emergence*” en Signs of life. How Complexity pervades biology. Nueva York.2000

16 “Recent studies have shown the very simplest nonlinear difference equations can posses an extraordinarily rich spectrum of dynamical behavior, form stable point, through cascades of stables cycles, to a regime in which the behavior (although fully deterministic) is in many respects “chaotic”, or indistin-

El caos determinístico es de este modo, simultáneamente determinístico e impredecible, esto quiere decir que algún proceso está controlando las trayectorias aunque éstas se alejen unas de otras debido a condiciones iniciales.

Para los alcances de este trabajo se pueden indicar 3 propiedades que presentan las dinámicas no lineales:

**i. Atractores:** Conjuntos a los que converge algún subconjunto de órbitas del sistema dinámico, entes geométricos sumergidos dentro el espacio de fases (un punto en el espacio de fases determina el estado dinámico del sistema). Cuando se tiene una dinámica caótica se presenta un atractor con propiedades geométricas muy extrañas que fue llamado atractor extraño y que es un fractal.

**ii. Fractal:** Un objeto es fractal si mantiene una estructura no trivial en todas las escalas, lo cual equivale formalmente a que su dimensión de Hausdorff sea mayor que su dimensión topológica (la usual), por lo que en general se habla de dimensiones no enteras. Los fractales presentan una invarianza ante cambios de escala, lo cual tiene consecuencias en el comportamiento de los fenómenos naturales.

Si el número de secciones generadas por una división de un lado de una figura geométrica está dado por  $N=(L/l)^{df}$ , donde  $L$  es la longitud del lado y  $l$  es el número de divisiones que se le hacen al mismo, podemos encontrar la dimensión de cualquier figura despejando  $df$ , que se le conoce como la dimensión de Hausdorff. Para el caso de los fractales, la dimensión es fraccional. De este modo la dimensión de Hausdorff definida de esta manera es una medida de la complejidad y rugosidad del cuerpo, y nos da una idea de su extensión real en el espacio<sup>17</sup>.

**iii. Coeficiente de Lyapunov:** es una cantidad que se relaciona con la predicibilidad y da una medida promedio –para tiempos largos– de cómo se van alejando órbitas del sistema dinámico que partieron con condiciones iniciales muy cercanas. Es una medida del tiempo característico que se requiere para que dos órbitas estén descorrelacionadas, ósea, una medida del horizonte de pre-

dicibilidad.

La constitución de estas categorías y definiciones fruto de una “nueva física” de la autoorganización, que ofrece la posibilidad de pensar la evolución como un fenómeno regido por leyes, aunque, a la vez, plagado de contingencia. Esta es una propiedad genérica de los sistemas no-lineales alejados del equilibrio; su sensibilidad a las condiciones iniciales, que los hace a la vez contingentes y ordenados. El proceso evolutivo, nos dice la teoría de los sistemas complejos, aunque quizá completamente determinado por leyes “internas”, puede ser a la vez completamente impredecible y, en ese sentido, histórico, único.

## ii. Autoorganización.

Las cosmovisiones en la física han tenido diversos enfoques. Ilya Prigogine ha planteado que se heredaron desde el siglo XIX dos visiones generales del mundo físico, el de la dinámica y el de la termodinámica, ambos son pesimistas en el sentido de que todo está destinado al movimiento o a la muerte calorífica por la entropía<sup>18</sup>.

Sin embargo la emergencia de estructuras en estados “fuera del equilibrio” trajo consigo una reconsideración del papel de los fenómenos de autoorganización<sup>19</sup>, entendiéndose como la capacidad de tales sistemas de dar lugar a estructuras y patrones de manera espontánea, en ausencia de un control externo<sup>20</sup>.

Así pues, el concepto de autoorganización proviene de dos tradiciones distintas. Una es la denominada “Segunda Cibernética”, cuyos trabajos se remontan a los primeros años sesenta, y que puede considerarse la precursora de las modernas ciencias de la complejidad, y la otra la Escuela de Bruselas, que haría populares sus investigaciones sobre la termodinámica de procesos irreversibles<sup>21</sup>.

A pesar de sus diferencias es posible enunciar algunas de propiedades más importantes (para el objeto de esta tesis) de los fenómenos autoorganizativos que han surgido en los últimos años<sup>22</sup>:

18 Prigogine I. *Science, evolution and complexity*. International Solvay institute for physics and chemistry.

19 “Therefore the emergence of far from equilibrium structures was important because it showed that time has a creative role, that in far from equilibrium new things are happening and will continue to happen. Ídem.

20 Cocho et al.2003. Op Cit.

21 “Complexity is the outgrowth of the far from equilibrium situation which are preeminent in nature. Prigogine. Op. Cit.

22 García Azkonobieta, Thomas. *Evolución, desarrollo y*

guishable form the ample function of random process”. May, Robert. *Simple mathematical model with very complicated dynamics*. Nature, Vol.261, June, 1976.

17 Talanquer, Vicente. *Fractus, fract, fractal. Fractales, de laberintos y espejos*. FCE. 1996

**1) Descentralización:** las interacciones entre los componentes del sistema no están determinadas por una unidad de control que especifique el comportamiento del mismo. Es decir no hay un agente exterior al sistema que determine el comportamiento total de la dinámica de un sistema.

**2) Retroalimentación (*feedback*):** normalmente la interacción entre los componentes es recursiva. Las respuestas frente a un estímulo o perturbación puede generar efectos encontrados, donde se puede generar o inhibir la realización de procesos.

**3) Transiciones de fase y ruptura de simetría.** Una transición de fase de primer orden se caracteriza por que la alteración continua de un determinado parámetro (p.e. temperatura, presión, etc.) lleva a producir cambios drásticos en el estado del sistema. La autoorganización sólo es posible en sistemas termodinámicos abiertos bajo dinámicas no lineales, es decir, que intercambian masa, energía o información con su entorno.

**4) Emergencia:** la interacción entre los componentes del sistema produce propiedades dinámicas emergentes, no deducibles en principio de las propiedades de los componentes por separado. Los patrones espaciales que surgen de la autoorganización de los sistemas se llaman emergentes y no surgen como el resultado de algún programa o voluntad exógena. El todo es más que la suma de sus partes.

En la historia del universo se repite un mismo patrón: los ingredientes de un los niveles inferiores se agrupan, sin que su naturaleza se vea explícita en ese orden, para dar lugar a los integrantes de los niveles superiores. Adicionalmente, no se forman todas las estructuras que uno puede imaginar: sólo hay noventa y cinco tipos de átomos naturales, todos ellos cocinados con los mismos ingredientes.

### iii. Autoorganización en zona crítica.

La expresión zona crítica tiene un significado muy preciso en la termodinámica donde se asocia a los fenómenos de transición de fase o bifurca-

---

(auto)organización. Un estudio sobre los principios filosóficos de la evo-devo. Tesis doctoral. Universidad del País Vasco. 2005.

ciones, por ejemplo el punto triple del agua<sup>23</sup>.

Cuando un sistema se encuentra en la zona crítica se dan estructuras espaciales y fluctuaciones temporales perfectamente discernibles y de todos los tamaños pero cuya distribución de magnitudes sigue leyes muy precisas: leyes de potencia. En la zona crítica, una pequeña perturbación sobre el sistema, puede llegar a influir el comportamiento de todos sus componentes (se dice entonces que existen ahí correlaciones de largo alcance). Son sistemas cuyo grado de integración es tan elevado, que lo que acontece en una parte del sistema no le es ajeno al resto (como un organismo). En los sistemas físicos, para llegar a zona crítica, es necesario controlar un parámetro, por ejemplo la temperatura. En la autoorganización en zona crítica es llegar a la zona crítica sin necesidad de afinar parámetros; es decir, sin controles exógenos. Este concepto es capital para intentar comprender los procesos que implican la acción colectiva de sistemas con un gran número de componentes o actores<sup>24</sup>.

En los estados críticos, los sistemas no sólo se encuentran relacionados a distancia infinita (ósea el tamaño del sistema) sino que en todas las escalas hay información física relevante; una interacción fuerte de corto alcance produce así un comportamiento colectivo con correlaciones a todas las distancias.

Los principales fundadores de esta propuesta teórica han sido Jim Crutchfield, Stuart Kauffman, Chris Langton y Per Bak, quienes han propuesto una hipótesis general acerca del origen de la complejidad. Esta propuesta se le ha denominado frontera del caos, y establece que la complejidad aparece en unas condiciones muy especiales, conocidas desde antaño por la física: los puntos críticos en los que tiene lugar las transiciones de fase. Los sistemas complejos serían una evolución hacia dichos puntos<sup>25</sup>, que se asemejaría a un atractor.<sup>26</sup>

<sup>23</sup> Es un estado donde los valores de presión y temperatura hacen que coexistan las tres fases del agua: la sólida, la líquida y la gaseosa.

<sup>24</sup> Cocho et al. 2005. Op Cit.

<sup>25</sup> Solé Richard, et al. *Complejidad en la frontera del caos. Investigación y ciencia*. Mayo 1996.

<sup>26</sup> "The conjecture for which, there is extensive evidence but as yet no proof, is the following. For complex nonlinear dynamic system with rich networks of interacting elements, there is an attractor that lies between one region of chaotic behavior and one that is "frozen" in the ordered regime, with little spontaneous activity. Any such system, be it a developing organism, a brain, an insect colony, or an ecosystem, will tend to settle dynamically at the edge of chaos. If it moves into the chaotic regime, it will come out again of its own accord;

### Cuadro 7.1 Ecuaciones diferenciales y procesos no lineales.

Si  $a$  y  $b$  son números reales y  $a$  es diferente de cero, entonces la ecuación  $ax+b=0$  tiene una única solución ( $x=-b/a$ ), la cual es un número real.

Aún en el caso más complicado, pero todavía lineal, de un sistema de  $n$  ecuaciones algebraicas, normalmente tiene una única solución y es un vector de números reales.

La ecuación algebraica más simple que ya no es lineal, es la cuadrática  $ax^2+bx+c=0$  con  $a$ ,  $b$  y  $c$  reales y  $a$  distinto de cero. Esta ecuación tiene dos raíces que pueden ser números complejos. La transición de lo lineal a lo no lineal introduce la posibilidad de soluciones múltiples y un tipo completamente nuevo: las soluciones complejas. Con ecuaciones algebraicas más complicadas- de mayor grado- ya no ocurre nada nuevo, las diferencias esenciales entre lo lineal y lo no lineal aparecen en seguida.

Una de las mejores herramientas que cuenta la matemática para modelar procesos dinámicos son las ecuaciones diferenciales (también tenemos mapeos discretos, autómatas celulares, redes de mapeos acoplados, sistemas de gases en red y red de neuronas).

Un sistema autónomo de ecuaciones diferenciales ordinarias se escribe como:

$$dF/dT = F(X, \lambda)$$

donde  $F$  es una función, en general no lineal de  $\mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}^n$  y  $\lambda$  es un vector de parámetros. Este tipo de ecuaciones es capaz de exhibir una gran riqueza de comportamientos dinámicos: bifurcaciones, oscilaciones no lineales, resonancias, transición al caos, etc.

Sin embargo, los sistemas no lineales son muy difícil de analizar y no siempre se puede encontrar una solución explícita, por esta razón, a menudo, en lugar de trabajar con el sistema original, se desarrolla el lado derecho del sistema en serie de Taylor alrededor de los puntos de equilibrio y se obtiene el sistema lineal.

$$dF/dF = A(X, \lambda)$$

en donde  $A$  es la matriz que contiene la parte lineal del desarrollo de Taylor de la función  $T$  por cada punto de equilibrio. Los sistemas lineales así obtenidos son fáciles de estudiar y su comportamiento se conoce completamente. Esta técnica se llama, por razones obvias, linealización y amplifica mucho la tarea del investigador.

Sin embargo, durante la linealización se pierden todos los efectos no-lineales del sistema original y el espectro de los comportamientos se reduce a oscilaciones periódicas, oscilaciones amortiguadas, equilibrios estables y un puñado de conductas patológicas que no son genéricas.

Tomado Miramontes, Pedro. *Del maligno señor defiéndeme*. Ciencias. Abril-Junio 1997.

#### iv. Leyes de potencia y autosemejanza<sup>27</sup>.

Las leyes de potencia son muy comunes en la naturaleza, desde los terremotos, los ecosistemas

---

*if it strays too far into the ordered regime, it will tend to "melt" back into dynamic fluidity where there is rich but labile ordered".* Goodwin Brian. *How the leopard changed its spots. The evolution of complexity*. Charles Scribner's sons. 1994. p182.

<sup>27</sup> Miramontes, Pedro. *Del maligno señor defiéndeme*. Ciencias. Abril-Junio 1997.

hasta la distribución de materia en el universo<sup>28</sup>. Las leyes de potencia nos dicen que los eventos pequeños ocurren con frecuencia, los medianos con regular abundancia y los enormes con rareza.

Existe una clase de funciones en matemáticas, las funciones homogéneas

$$f(x) = cx^\alpha$$

que poseen la siguiente propiedad

$$f(\alpha x) = f(\alpha)f(x)$$

Es decir un cambio en el eje de las abscisas se traduce en un cambio proporcional en la gráfica

---

<sup>28</sup> Solé, Ricard, et al. Op. Cit. p52.



**Cuadro 7.2 Caos en modelos simples: ejemplo biológico.**

Uno de los ejemplos más significativos de la emergencia del caos, fue el propuesto por Robert May (1976) para el estudio de la dinámica de poblaciones marinas. Su forma explícita  $x_{t+1} = \mu x_t (1 - x_t)$ , donde  $x_t$  indica la "densidad de población" de una especie al tiempo  $t$  (el cual ha sido discretizado) y  $\mu$  es un parámetro asociado con la tasa de crecimiento de la población. La no linealidad viene del cuadrado de  $x_t$ , término que aparece en la forma de una retroalimentación y representa una restricción ecológica (poblaciones muy grandes reducen la posibilidad de crecimiento). Con la anterior interpretación,  $x$  tiene sentido cuando toma valores entre cero y uno. Si el rango de  $\mu$  se restringe entre 0 y 4, entonces las  $x$  se mantendrán en el intervalo adecuado a lo largo del tiempo. Sucede que al ir variando  $\mu$ , la dinámica a tiempos largos presenta cambios cualitativos para valores específicos de  $\mu$ ; al pasar por tales valores ocurre lo que en sistemas dinámicos se conoce como una bifurcación. Cuando  $\mu$  toma valores entre 0 y  $\mu_\infty = 3.5699\dots$  la dinámica tiende a un comportamiento fijo o periódico para tiempos largos. Ese comportamiento estable corresponde a lo que se conoce como un atractor; las evoluciones temporales (órbitas) quedan eventualmente (esto es, después de un transitorio) regidas por el atractor. Las orbitas van duplicando su período (doblamiento de período) al incrementarse  $\mu$  hasta llegar al valor  $\mu_\infty$  para el cual se tiene un comportamiento de "período infinito", lo que corresponde a la emergencia del caos.

Las órbitas del mapeo logístico con  $\mu = 4$  presenta un comportamiento estadístico muy semejante al azar. Por ejemplo, el conocimiento de un número finito de puntos de la orbita no permite predecir el siguiente valor; sin embargo, es una dinámica determinística con una regla de evolución. Se tiene entonces un comportamiento aparentemente azaroso con un orden subyacente, un orden dentro del caos.

Cocho G. Merker G. Op. Cit.

de la función y este cambio preserva el aspecto de la misma gráfica. Esta familia de funciones ocupa un lugar importante en el estudio y descripción de la naturaleza con  $\alpha = 1$  y  $c < 0$ , la ley de gravitación universal de Newton; si se elige  $\alpha = 3$ , obtenemos relaciones alométricas entre dimensiones lineales y volumétricas. Éstas son las leyes de potencia y tienen la propiedad derivada de la invarianza en la forma de la función ante cambios de escala; de ser autosemejantes, relacionadas con la geometría fractal que presenta los atractores extraños del caos determinístico.

Para demostrar que las leyes de potencia son invariantes de la escala, sólo tenemos que ver el efecto de una transformación de escala. Consideremos una transformación lineal  $S' = \beta S$  la cual puede ser vista como una escala diferente de observación obtenida al rescatar  $S$ . En otras palabras, si miramos a un tamaño  $S$ , que sabemos que sigue una ley de potencia:  $N(S) = AS^{-\alpha}$ , queremos ver cual es la distribución que sigue  $S'$ .

Tenemos  

$$N(S') = N(\beta S).$$

Ya que  $S$  sigue una ley de potencia, tenemos:

$$N(S) = A(\beta S)^{-\alpha}$$

Y lo podemos escribir como:

$$N(S') = A\beta^{-\alpha} S^{-\alpha}$$

En otras palabras

$$N(S') = AN(S)$$

Que significa que la distribución es la misma a todas las escalas.

Un ejemplo representativo de una ley de potencia, donde la cantidad y la variable de la que dependen pueden darse por medio de una potencia, es la segunda ley de Newton, la de la gravitación universal, que nos indica cómo depende la fuerza de la distancia. Si la distancia entre dos cuerpos aumenta al doble, entonces la fuerza disminuye a la cuarta parte. Esto último se expresa diciendo que la disminución del valor de la fuerza es como el cuadrado de la distancia. Aunque se cambie la escala de metros a kilómetros, la forma en que varía la fuerza con la distancia no cambia, sigue disminuyendo en razón al cuadrado de la distancia ( $r^2$ ), es decir, la dependencia de la fuerza con la distancia sigue siendo la misma. Por tanto,

como el mismo comportamiento ocurre sin importar la escala, este fenómeno es autosimilar<sup>29</sup>.

## C) Ejemplos clásicos de los fenómenos complejos y sus propiedades.

Existen dos fenómenos que han sido usados como modelos de las ciencias que estudian los sistemas complejos: la pila de arena y la transformación ferromagnética. Difícilmente existe un libro o artículo de sistemas complejos que no los mencione en la exégesis de las principales categorías y metodologías y se ponen aquí para objetivos m

### i. Transición Ferromagnética.

Este ha sido, uno de los fenómenos críticos más estudiados.

Una pequeña pieza de imán puede atraer un clip en un cuarto a temperatura ambiente, pero si aumenta la temperatura, la fuerza magnética desaparece.

Cada átomo de hierro, es en sí mismo un imán, al cual podemos imaginar como un punto hacia arriba(+1) o hacia abajo (-1) como lo hace el modelo de Ising. Cada uno de estos átomos ocupa un nodo de un enrejado tridimensional e interactúa únicamente con sus vecinos cercanos favoreciendo su alineamiento espontáneo en la misma dirección que la del vecino (esta es la configuración de menor energía).

A bajas temperaturas, debido a esta interacción se forman dominios de espines alineados; el tamaño de los dominios es finito y dentro de cada dominio los espines se encuentran correlacionados, ya que cada punto tenderá a cambiar al estado de menor energía adquiriendo el mismo que sus vecinos.

A altas temperaturas los átomos son constantemente perturbados por el ruido térmico y pueden adoptar alguno de las dos orientaciones fácilmente. En el caso más extremo una unidad, puede tener cualquier orientación (con la misma probabilidad) aunque ésta sea opuesta al de todas sus vecinas. Las interacciones locales no pueden ordenar los sistemas incluso a escalas pequeñas, la entropía domina sobre la energía de interacción. La suma del campo magnético es cero, ya

que la mitad de los átomos tendrán (en promedio) una orientación. Se dice que este sistema está en desorden.

Sin embargo a una temperatura intermedia ocurre algo sorprendente. Si bajamos la temperatura de un sistema desordenado como el planteado arriba, existe una temperatura en la que emerge un orden macroscópico. De una fase desordenada donde no hay correlaciones se pasa a una frontera en la que **orden y desorden coexisten** y emerge con ello múltiples características. Las interacciones se fortalecen y los dominios se van fraccionando, con el resultado de que la frontera entre dominios crece hasta darse, a la **temperatura crítica**, una situación en la cual existen dominios intercalados y anidados en todas las escalas. En estas condiciones, el sistema no sólo se encuentra **correlacionado a distancia infinita** (o sea, el tamaño del sistema), sino que en todas las escalas hay información física relevante; una interacción fuerte de corto alcance produce así un comportamiento colectivo con correlaciones a todas las distancias. Así pues, aunque los átomos o partículas interactúan sólo con sus vecinos cercanos, correlaciones de largo alcance y grandes estructuras emergen del acoplamiento local. La información local es de algún modo capaz de propagarse a través de la red, creando estructuras que no pueden ser comprendidas únicamente en términos de las propiedades de las unidades.

Este comportamiento de las correlaciones se traduce en que a todas las distancias se tienen fluctuaciones y es el efecto combinatorio de estas fluctuaciones el que produce divergencias en cantidades termodinámicas tales como la susceptibilidad magnética o la capacidad calorífica al aproximarnos a las condiciones críticas.

Unas de las particularidades más importantes del punto crítico es que al llegar a él, se presenta una invarianza de escala en la estructura de los dominios magnéticos, esto es, si cambiamos de escala y redefinimos las variables introduciendo una descripción, lo que observamos es prácticamente indistinguible de la observación realizada antes del reescalamiento

### ii. Pila de arena<sup>30</sup>.

El modelo propuesto por Kart Wiesenfeld, Tang y Bak en 1987, consiste en el siguiente experimento.

<sup>29</sup> Braun E.Caos , fractales y cosas raras.FCE.1996

<sup>30</sup> Miramontes, P. (1997); Cocho et. Al. (1998); Solé (2000). Op. Cit.

Se trata de tirar, de uno en uno, granos de arena sobre una mesa.

Al principio, los granos de arena formarán una capa delgada sobre la superficie plana, esta capa se distribuirá de manera más o menos uniforme en círculos cada vez más amplios.

Conforme transcurre el proceso se empezará a levantar una pila de arena y la pendiente de la ladera comenzará a alzarse, y después de un tiempo algunos de los granos de arena que vayan cayendo provocarán la caída de granos que ya están en la pila, como pequeñas avalanchas o perturbaciones locales.

Eventualmente se forma una pila de arena con una pendiente que se mantiene fija, ya que la cantidad de arena depositada en promedio se balancea con la que se va cayendo sobre la mesa. Esto define un estado crítico que se le puede llamar pendiente crítica. Cuando la pendiente es menor que la crítica (estado subcrítico), la pila crece hasta llegar al estado crítico; cuando es mayor (estado supercrítico), el número y tamaño de las avalanchas crece y la altura y pendiente de la pila vuelven de nuevo al estado crítico. Se tiene entonces un estado lejos del equilibrio que es estadísticamente estacionario. En este estado se presentan avalanchas de todos los tamaños, incluso del tamaño del sistema.

Antes de llegar al estado estacionario, un cambio pequeño en la posición de caída de un grano de arena producía cambios pequeños en la configuración del sistema. En el estado estacionario, la situación es radicalmente diferente: un solo grano de arena puede causar una avalancha que afecte a toda la pila de arena.

Este comportamiento es independiente de cualquier parámetro externo, por lo que ha sido un excelente ejemplo de criticalidad autoorganizada.

Si  $f$  denota el número de granitos que caen en una avalancha y  $n(f)$  el número de avalanchas (la frecuencia observada de  $f$ ) en las que participan exactamente  $f$  granitos, entonces, los puntos de la forma

$$(\log(f), \log(n(f)))$$

Se ajustan perfectamente a una línea recta de pendiente cercana a -1, de manera que, en las variables originales, los puntos

$$(f, n(f))$$

Están bien representados por la hipérbola

$$N(f)=1/f$$

Por lo tanto, la frecuencia y el tamaño de las avalanchas se relacionan mediante una ley de potencia, siguiendo leyes de escalamiento fractal.

El punto más interesante de los modelos explicativos de la pila de arena, es la constancia de la pendiente promedio de la pila, esto se hace que la dinámica de la pila de arena se autoorganice: Se tiene un proceso de retroalimentación, a una pendiente intermedia con una estabilidad marginal que balancea los efectos de sub o super criticalidad de la pendiente. El modelo muestra también una conexión profunda entre los fractales espaciales y temporales y quizás el origen de los fractales como un proceso dinámico.

Así, pues, con el modelo de la pila de arena, se demostró que sistemas dinámicos con un número grande de grados de libertad cuyos elementos interactúan entre sí de manera no lineal (sistemas complejos), normalmente se autoorganizan de manera espontánea y llegan por sí solos a un estado crítico, lejos del equilibrio, con una gran correlación interna, en el que pequeñas perturbaciones producen efectos de todos los tamaños.

En términos epistemológicos, este modelo muestra también los diversos niveles de organización de la materia que se presentan en un mismo fenómeno: el grano de arena individual, una avalancha, el comportamiento colectivo de muchas avalanchas. La dinámica local de los granos de arena, es muy complicada; en cambio, la descripción del comportamiento estadístico de las avalanchas cerca del estado estacionario sigue leyes de evolución sencillas del tipo ecuación difusión.

## D) El Evo-Devo y las implicaciones estructurales en la Biología de los sistemas complejos.

### i. Otra forma de concebir la vida.

Frente a los huecos no cubiertos por la teoría darwiniana, se ha rescatado del olvido a importantes figuras en el estudio de la morfología, que han sido soslayados por la mayoría de los discursos adaptacionistas pero que hoy cobran vigencia ante los nuevos retos del evo-devo.

Dos figuras son representativas de este olvido: Geoffroy Saint Hilaire (1772-1884) y D'Arcy Thompson (1860-1948).

Saint Hilaire, aseguraba la precedencia de la estructura sobre la fisiología corporal, de tal modo que ésta no sólo determinaba la función, sino también gobernaba la dinámica de las

adaptaciones, ya que la forma no puede cambiarse gradualmente sin que todo el organismo se modifique<sup>31</sup>.

Por su parte D'Arcy Thompson propuso que la morfología y el desarrollo pueden, según su tesis general, comprenderse a partir de principios generales formalizables en el lenguaje de la geometría.

Estas investigaciones que algunos la denominan como "morfología trascendental"<sup>32</sup>, practicada por un importante grupo de biólogos (influidos por la filosofía idealista alemana de la *Naturphilosophie*, fundamentada a su vez, sobre las ideas de Goethe, Schelling y Kant, consideraba que el mundo animal puede ordenarse en unos pocos tipos básicos o patrones abstractos, consistentes en un arreglo de partes de relaciones topológicamente constantes. Las relaciones de transformación entre estos tipos ideales se consideran como la causa (formal) de las transformaciones en el desarrollo. Estos biólogos compartían un concepto de cambio "evolutivo" en el que los organismos tienden a una mayor perfección, sea mediante el desarrollo, la metamorfosis o la transmutación, aunque siempre preservando un ideal racional. Buscaban similitudes, homologías formales, en la diversidad orgánica, más que en una causalidad "evolutiva o creacionista".

Si bien la consideración de Geoffroy sobre la homología entre los artrópodos y los vertebrados, al considerar que una langosta no era más que un vertebrado dado vuelta, durante dos siglos fue objeto de burla. Ya que mientras que en los artrópodos el orden en que se disponen los sistemas corporales, en secuencia dorsoventral es: sistema circulatorio, sistema digestivo y sistema nervioso, en los vertebrados su distribución es inversa, con el sistema nervioso en posición dorsal y el circulatorio, en posición ventral. Sin embargo hoy, estudios en genética del desarrollo han corroborado la homología de la superficie dorsal de los invertebrados segmentados con la superficie ventral de los vertebrados<sup>33</sup>.

Así mismo el pensamiento de D'Arcy Thompson hoy es considerado como el prototipo de la restricción estructural ahistórica: la adaptación producida no por un mecanismo funcional como la selección natural (o Lamarkismo), sino

31 Miramontes, Pedro y Gutiérrez José Luis. *El origen de las formas vivas: De Geoffroy Saint Hilaire a D'Arcy Thompson*. En Clásicos de la Biología Matemática. Ed. Siglo XXI. 2002.

32 García, Thomas; p.14. Gould SJ. (2002).p83 Op. Cit

33 Ídem.

directa y automáticamente impresa por fuerzas físicas que operan bajo las leyes invariantes de la naturaleza<sup>34</sup>.

Otro de las figuras más importantes dentro de esta postura "internalista" de la evolución, es Conral Hal Waddington (1905-1975). Quien no sólo recaló las limitaciones de la explicación darwiniana<sup>35</sup> sino que trató de formalizar la Biología en enunciados matemáticos.

Waddington pertenecía a una corriente que buscaba entender qué clase de complejidad tienen los seres vivos y cuáles eran los principios de su organización?. Para ello veía la necesidad de establecer una práctica científica que asumiera su esencia crítica, ética y que trascendiera la sabiduría de los grupos dominantes.

Uno de los principales ejes sobre el cual se erigía y se retomaba el estudio interno de la evolución era la creciente absolutización de la vida en términos de programas genéticos. De acuerdo con esta postura, el desarrollo alcanzado por la biología, provenía de una concepción mecanicista de la vida, según la cual todo en la naturaleza se podía reducir a cosas relacionadas entre sí mecánicamente. En la visión moderna, la capacidad reproductiva de la vida era la principal determinación de una definición de la vida misma.

Sin embargo lo que Waddington y esta corriente buscaba interpelar, era que no basta la capacidad de copiarse así mismo y ser sujeto de evolución para estar vivo, ya que la vida también involucra la producción del fenotipo, es decir algo codeterminado tanto por el genotipo y por el ambiente. De hecho una de las conclusiones más rotundas de los encuentros organizados por él, fue que la transmisión hereditaria de información genética mutable no es un criterio bastante para distinguir a la materia viva de la inerte. **En la comprensión de la vida, es necesario que la información genética interactúe con su ambiente, es decir se requiere el algoritmo para el desarrollo desde los genes hasta el fenotipo**<sup>36</sup>.

Waddington intentó formalizar sus ideas en un lenguaje matemático, junto con la ayuda matemáticos como Rene Thom (1923-). Buscaba

34 Gould. SJ. *The Structure of Evolutionary Theory*. Harvard University Press, Cambridge, MA. 2002.

35 "Nos ha dado poco sobre el desarrollo del embrión, unas teorías algo huecas sobre la evolución, y casi nada sobre la mente". Citado por Gutiérrez José Luis. *Waddington, Thom y la Biología Teórica*. En Clásicos de la Biología Matemática. Ed. Siglo XXI. 2002.

36 Ídem.

encontrar un sistema dinámica que pudiera modelar y explicar el modo en que la homeostasis de los organismos compensa lo necesario a fin de mantener algún parámetro dentro de un rango preestablecido. Waddington intentaba explicar las trayectorias que producen fenotipos, no a través del “ensayo y error” de la selección natural, sino que bajo ciertas condiciones, la interacción múltiple de una gran cantidad de agentes produce necesariamente algún tipo de canalización o amortiguamiento, en el que por ejemplo, un sistema como el embrión en desarrollo llevaría consigo la obligación de hacer surgir, espontáneamente, patrones espaciales.

En términos generales, Waddington propone volver a la preocupación sobre el cambio azaroso de los fenotipos para tratar de discernir los problemas de la adaptación y de cómo los seres vivos se dividieron en distintas categorías taxonómicas, los cuales representan asuntos fundamentales para la comprensión de los procesos evolutivos.

## ii. El problema de los fenotipos faltantes.

Aunque en el fondo de la disyuntiva sobre el desarrollo de los organismos, frente a la adaptación de las especies, subyacen una multitud de problemáticas transdisciplinarias, quizás la más importante es aquella que abre el debate sobre el papel de las restricciones en la evolución de las formas. Ya que no todas las formas imaginables son posibles aunque éstas fuesen superadaptadas. La ausencia de las formas intermedias, predichas por la teoría sintética de la evolución que generara también el debate de los “equilibrios puntuados” es motivo para una nueva crítica sobre la genealogía de la complejidad biológica.

En términos globales los planteamientos estructurales de la morfología, llegan a la conclusión de que las formas de los seres vivos están determinadas no por una larga cadena de contingencias, no por la historia dominada por el todopoderoso azar, sino por restricciones estructurales fisicoquímicas impuestas por el medio<sup>37</sup>.

Así que mientras para el neodarwinismo las funciones orgánicas están determinadas por su historia adaptativa, para el estructuralismo las formas están determinadas por las leyes de la física y de la química y pueden ser comprobables mediante metodologías comprobables.

<sup>37</sup> Miramontes, Pedro, et al (2002). Op. Cit.

## iii. Implicaciones de la disyuntiva evo-devo.

La generación de variación del organismo proporciona el componente interno de la evolución, el proceso ambiental de selección aporta la contribución externa. Estos factores internos y externos juegan diferentes papeles en la teoría darwiniana. El componente interno sólo puede proporcionar material crudo y no establece las proporciones o direcciones de cambio. El darwinismo postula que la variación proporciona potencial, no dirección (Gould 2002). La selección natural, el componente externo, es la responsable de la dirección del cambio evolutivo. Un adaptacionista puede aceptar un concepto de constricción negativo, tratando las constricciones como limitaciones e impedimentos al poder de la selección natural, pero se resistirá a tratarlas como promotoras, condiciones de posibilidad o causas de la dirección y del cambio evolutivo. Esta postura entraría en contradicción con los principios de la teoría. Sin embargo lo que la historia de la morfología trascendental y de los sistemas complejos han tratado de recordar es que la evolución no trata exclusivamente del grado de eficacia con el que los organismos resuelven problemas planteados por su entorno, sino también del grado de acoplamiento estructural interno de ese organismo.

El papel que juegan las restricciones es fundamental para entender la complejidad biológica, ya que representan fuerzas trascendentes en la dinámica evolutiva y que no se subordinan a la operatividad de la selección natural.

Siguiendo esta línea de pensamiento, Gould (2002) maneja el hecho de que las restricciones internas también pueden producir resultados adaptativos. Gould propone un modelo que compara el resultado convencional de la selección natural hacia una adaptación local, con dos fuentes que también pueden producir resultados adaptativos, pero basados en la acotación por restricciones internas más que por la construcción bajo la dirección de las fuerzas externas de la selección natural. Se trata de las restricciones debidas al desarrollo y prolongadas en la historia de los organismos, y la causalidad estructural debido a principios fisicoquímicos y “secuelas” arquitectónicas<sup>38</sup>.

<sup>38</sup> En su modelo triangular de las estructuras “idóneas”, el vértice funcional representa las características convencionalmente construidas por la selección natural para utilidades inmediatas. En el vértice histórico, los caracteres idóneos se originaron probablemente por causas convencionalmen-

### **Cuadro 7.3 : Principales similitudes y diferencias entre desarrollo y evolución<sup>1</sup>.**

1. El desarrollo y la evolución son procesos de cambio orgánico en el tiempo, implican una transformación.
2. En ambos casos se parte de un estado de mínima diferenciación (un tipo celular o una especie original) a un estado más diferenciado (diversos tipos celulares, diversas especies). Aumento de diversidad (y complejidad?) durante el proceso.
3. En el desarrollo la transformación la sufre el individuo mientras que en la evolución lo que se transforma son las poblaciones.
4. La escala temporal en la que se produce el cambio es también diferente. Los procesos evolutivos por lo general requieren mucho más tiempo.
5. En el desarrollo la diversidad celular que se genera se integra funcionalmente en la totalidad que es el organismo adulto viable (funcionalidad interna). En la evolución se produce un acoplamiento funcional entre la especie y su entorno (funcionalidad externa).
6. En el desarrollo el cambio se produce por procesos fundamentalmente internos. Se parte de un conjunto de genes y otros recursos citoplasmáticos, y mediante procesos tanto genéticos como epigenéticos de regulación, formación de patrones, inducción, se construye la forma orgánica (causas próximas). El producto final puede ser o no viable. En la evolución, en su interpretación neo-darwiniana, o seleccionista, el cambio está causado en su mayor parte por procesos externos. Se generan diversos organismos —diversidad genética supuestamente generada al azar o sin relación con las demandas adaptativas, y en ese sentido “gratuita” o “trivial”—de los cuales sólo los que están mejor adaptados al medio sobreviven y dejan descendencia. La selección natural moldea las poblaciones eliminando individuos que no responden adaptativamente a las demandas del entorno (causas últimas).
7. La diversidad celular que se genera en el desarrollo no es contingente. Los organismos de una misma especie se reconstruyen generación tras generación usando los mismos mecanismos de desarrollo (predecible). La diversidad filogenética resultante de la evolución por selección natural, al depender de procesos externos, en su mayor parte contingentes, no es reproducible, es irreversible (ley de Dollo), en este sentido es un proceso histórico.

<sup>1</sup> García T.Op Cit.

Lo que este tipo de modelos tratan de enunciar es que existen al menos dos modos diversos de entender la evolución de los sistemas biológicos. Aquellas que consideran que la fuente de modificación por donde se generan formas nuevas es debida a fuerzas internas y aquella que considera que son fuerzas externas.

Para el primero, el modo de explicación transformacionista, retoma el problema de la ontogenia, para proponer que la transformación de un cigoto a una forma compleja, depende de cambios cualitativos de cada uno de los elementos, es decir de en razón del movimiento de células y de masas de tejidos. Estas modificaciones se consideran como el desarrollo de un programa interno, desencadenado por las señales exteriores al organismo y siempre modulado por las circunstancias ambientales.

Por su parte el modo de explicación variacional, que corresponde a la teoría darwiniana propone que los cambios del todo se deben a la aparición de variantes o forma nueva (etapa mutacional) que tengan una tasa de reproducción superior (etapa de selección). Poco a poco la población se enriquece de formas nuevas y eventualmente la forma primigenia desaparecerá por completo. Si un solo elemento cambia todo el sistema cambia por la reproducción diferencial de las formas nuevas, es decir los cambios de todo el sistema resultan de los cambios de proporciones de las diversas formas de los elementos individuales más que de la transformación de cada uno de estos elementos en una forma nueva.

Así que mientras para la evolución variacional por mutación-selección un solo elemento (o varios) cambia cualitativamente y todo el sistema se modifica como consecuencia de una causa externa -la selección natural, para la transformacionista todas las unidades se transforman de la misma manera como resultado de las fuerzas internas del sistema<sup>39</sup>. Véase Cuadro 7.3.

Como podemos ver, la evo-devo trata de entender cómo han evolucionado los sistemas de desarrollo para producir un proceso evolutivo capaz de generar la compleja diversidad formal y funcional de la vida. Tanto la teoría sintética de la evolución como el desarrollo ontogénico de los organismos constituyen hoy uno de los principa-

<sup>39</sup> “Así, para el darwinismo clásico la historia de la vida no es verdaderamente una historia de las especies, sino la historia del ambiente y de los acontecimientos al azar, de las mutaciones que permiten a las especies seguir dentro de su propia historia, la historia automática de ese ambiente”. Lewontin, RC. *La evolución*. La pensée. Num 223. Sept-Oct. 1981.

les retos en la estructuración del conocimiento de la vida y de las enfermedades en general.

## E) Algunos ejemplos de la factibilidad de usar categorías de los sistemas complejos en el estudio de la vida.

Existen una gran variedad de fenómenos biológicos que han sido estudiados desde la perspectiva de los sistemas complejos, y van desde las dinámicas poblacionales, hasta la teoría neutral de la evolución. Aquí ponemos sólo algunos ejemplos que nos ayuden a mostrar la eficacia y el alcance explicatorio de tales categorías<sup>40</sup>:

### i. Fractales y Autosimilitud:

El sistema circulatorio de un organismo mamífero puede irrigar todo el cuerpo, ocupando sólo el 5% del volumen total. Esto implica que su dimensión topológica es fraccionaria tiende a ocupar prácticamente toda la dimensión anterior con el mínimo de llenado. Los fractales pueden utilizarse en ecología por su característica autosimilar en distintas escalas. Esto se observa al medir el hábitat, donde a mayores escalas pueden encontrarse más especies por unidad de volumen; en la estructura de muchas formas como hojas y vasos sanguíneos, en la manera como están agrupadas las especies en géneros, pues podría decirse que los árboles filogenéticos siguen una estructura fractal<sup>41</sup>; en las estadísticas de extinción, donde se percibe un patrón autosimilar entre las cinco grandes extinciones de la historia, su recuperación y períodos de estasis. Puede decirse que toda la alometría sigue una estructura fractal derivada de las ecuaciones en potencia. Todo esto se debe a que en la naturaleza se producen fenómenos de autoorganización que conducen a la estructura anidada típica de los fractales.

40 Mendez, Alonso. *La evolución biológica como sistema autoorganizado. Dinámicas no lineales y sistemas biológicos*. Ciencias. No 79. 2006.

41 "Lo ha demostrado Bruno Burlando, de la Universidad de Génova, quien ha analizado las relaciones existentes entre distintos niveles taxonómicos (especie-género, género-orden, etc) y ha descubierto que las regularidades que aparecen en las relaciones entre grupos taxonómicos revelan la existencia de leyes invariantes, aún cuando se cambie la escala taxonómica. Si contamos el número de géneros que contienen una, dos o más especies vemos que aparecen ordenados, siguiendo una distribución potencial, características de las estructuras fractales. Solé R. 1996. Op. Cit.

### ii. Caos y microevolución.

Se ha probado la presencia de fluctuaciones caóticas en la frecuencia genotípica-proporción de un genotipo, en casos donde la adecuación del heterocigoto es la medida de la adecuación de los homocigotos y donde los heterocigotos tendrían un efecto destructivo sobre los homocigotos y sobre ellos mismos, aunque en el último caso más ligero. Si a este comportamiento se asocia una baja adecuación promedio y una alta fecundidad se obtiene una fluctuación caótica, lo que puede probarse en organismos como *Tribolium*. Este resultado comprobó que, en genética de poblaciones, incluso en modelos sencillos de desodependencia, se pueden observar comportamientos complejos.

### iii. Extinciones.

En el contexto macroevolutivo también se percibe la presencia de dinámicas no lineales, como la autosimilitud en las estadísticas de extinción del registro fósil, indicio de una estructura fractal, que se presenta a diferentes escalas temporales y sugiere regularidad en el registro de extinciones.

### iv. Criticalidad autoorganizada.

Se ha considerado que cuando un genotipo muta y aumenta su adecuación, baja instantáneamente la de otros genotipos, lo que llevaría a que sean favorecidas las mutaciones de los otros para aumentar su adecuación, resultando una coevolución, que serían una avalancha (en términos de la pila de arena) de coevolución en un tiempo relativamente breve.

La autoorganización en la vida, se presenta también en la comunicación celular. Por ejemplo, las células se organizan en órganos durante el desarrollo embrionario gracias a mecanismos de comunicación celular, la cual es dirigida por contactos entre integrinas con la matriz extracelular, por gradientes de señales difundibles, y por interacciones directas entre moléculas de adhesión<sup>42</sup>.

## F) Nivel mesoscópico del universo.

La organización que se observa en el nivel mesoscópico del universo, debe comprenderse a la luz de los principios responsables de la emergencia de comportamientos organi-

42 Coffey, Donald. *Self-organization, complexity and chaos: The new biology for medicine*. Nature Medicine. Vol.4. 1998.

zados (como la cristalinidad, el ferromagnetismo, la superconductividad) en longitudes de onda grandes.

Varios autores han planteado la posibilidad de que existan principios organizativos propios de la escala mesoscópica, nivel intermedio entre las dimensiones atómicas y las macroscópicas.

Las múltiples propiedades de la vida, desde el nivel evolutivo hasta el molecular muestran una complejidad inusitada en el universo. En el nivel molecular tan sólo, se podrían mencionar su capacidad de catalizar reacciones, ejecutar instrucciones precisas, funcionar como receptores, haciendo pensar que definitivamente en ninguna otra escala, grande o chica podemos encontrar algo similar a la complejidad biológica<sup>43</sup>.

La existencia o no existencia de principios organizativos en el nivel mesoscópico se ha convertido en un tema común en el espectro de las ciencias naturales. Hoy se hacen innumerables modelos de los sistemas biológicos, sin considerar si existen o no los principios que se buscan encontrar con tales modelos. La experiencia con la física macroscópica argumenta fuertemente la imposibilidad fundamental de proceder de la secuencia a la función en biología con modelos computacionales, si no se asume que existen principios que protegen los cálculos y las hacen predecibles. Por lo que los estudios computacionales en sistemas biológicos tácitamente estarían aceptando la existencia de tales principios<sup>44</sup>.

Algunos autores han denominado estos principios como “protectorados” para referirse a las propiedades protegidas de la materia que no están codificadas en los componentes materiales<sup>45</sup>. Por ejemplo, una computadora posee la capacidad de cómputo independientemente de que su CPU sea de microprocesadores de silicio, de transistores de germanio, de bulbos incandescentes o de engranes metálicos y palancas; en principio cualquier dispositivo, digital o analógico, que sirva como compuerta lógica puede ser la base de una computadora. La propiedad de cómputo es independiente de la naturaleza material de los agentes procesadores, el bulbo no tiene implícito que va ser usado para computar y no para reconstruir imágenes en una televisión.

43 “The precedent of life allows no other conclusion than the mesoscopic objects organize themselves and function in ways unlike anything we know at very large or very small scales”. Laughlin RB. Et.al. Op. Cit.

44 Ídem.

45 Cocho G. y Miramontes P. *Patrones y proceso en la naturaleza ; la importancia de los protectorados*. Ciencias 59, julio-septiembre.2000

Así pues, en los protectorados, la conducta macroscópica se asocia con propiedades emergentes que no dependen de la naturaleza microscópica del sistema.

De ser cierto esto, no habría organización en escalas intermedias, sino que la materia se autorizaría en niveles y escalas bien separados y distinguibles y la vida sería uno de ellos, por lo que no podríamos comprender los fenómenos biológicos con teorías clásicas de la materia, sino que debemos comprender la escala adecuada de los procesos.

## IV. Redes complejas.

### A) Naturaleza interconectada de la realidad.

Todos los procesos que ocurren en la naturaleza están dentro de un universo que determina sus partes constitutivas. Así pues, existe una relación dialéctica entre todos los elementos que componen nuestra realidad, ya que lo que afecta a un elemento afecta a otro y van desde las interacciones moleculares hasta las interacciones entre personas o planetas.

La ciencia ha hecho logros importantes en determinar las propiedades físicas de muchos elementos idénticos que interactúan de manera local; sin embargo, existe una incapacidad para la ciencia contemporánea de describir (ya no se diga explicar) sistemas complejos de elementos no idénticos que tienen interacciones diversas y no locales<sup>46</sup>, lo cual limita el avance en muchas disciplinas que van desde la biología molecular hasta las ciencias computacionales. La dificultad para describir estos sistemas radica principalmente en su topología: muchas de ellas forman redes complejas cuyos nodos o vértices representan los elementos del sistema y los vínculos representan las interacciones entre ellos.

46 Barabási AI ,Albert R. And H.Jeong. *Mean field theory for scale free random networks*. Physica A.272; 173-187. (1999)





**Figura. 7.10. Diversas alternativas de redes complejas.**

Un mismo número de nodos pueden ser unidos de muy distintos modo, tres de los cuales son mostrados aquí. Una red regular u ordenada, con los vecinos más cercanos conectados, tiende a formar “camarillas”, es decir grupos locales de nodos altamente interconectados. Una red azarosa no tiene la propiedad de “camarillas” pero es fácilmente atravesada debido a que el número de pasos entre dos nodos es relativamente corto. Las redes libres de escala, distinguidas aquí por la presencia de algunos nodos hiperconectados, tiene ambas propiedades, la de formar camarillas y la de ser fácilmente atravesadas. Tomado de Bray, Denis. Science, Vol 301.2003.

## B) Estructura y función.

¿Porque es tan importante la estructura de las redes? Porque la estructura siempre afecta la función. La topología de las redes sociales afecta la forma en que una información o una enfermedad puede esparcirse alrededor de mundo, la estructura de las redes de cableado en una ciudad podrá determinar la tolerancia a un apagón en una región dada o la ruptura del sistema por un daño local, como lo que ocurrió el 10 de agosto de 1996 donde una falla en dos líneas de poder del estado de Oregon, EU., dejó (después de una reacción en cadena de fallas) a más de 11 estados de los EU y 2 provincias de Canadá : 7 millones de personas sin energía eléctrica , por cerca de 16 horas<sup>47</sup>.

El estudio de las redes complejas es parte de un objetivo aún más amplio que es el de determinar los principios o patrones que permitan describir y explicar de una manera más profunda los sistemas complejos.

Las redes complejas tienen características que las hacen difíciles de entender, entre ellas están<sup>48</sup>:

1. *Estructura compleja*. Puede ser un enmarañado intrincado.
2. *Evolución de la red*: El “cableado” de la red puede variar con el tiempo.
3. *Diversidad de conexiones*: las uniones entre nodos pueden tener distintos pesos, direcciones y signos.
4. *Complejidad dinámica*: los nodos pueden ser sistemas con dinámicas no lineales.
5. *Diversidad de los nodos*: puede haber multitud de tipos de nodos con cualidades distintas.

## C) Los tres principales modelos de redes. Fig. 7.10

La característica más importante de cualquier red, es su arquitectura, que restringe el modo en cómo esta actúa y el modo en que pudo ser formada. Si uno acomoda una serie de nodos (que podrían representar moléculas) en dos dimensiones, por ejemplo, uno puede conectar los nodos en una inmensa variedad de formas: uniendo los vecinos cercanos una forma regular, o bien seleccionándolos al azar y luego uniéndolos. Una tercera posibilidad, es que dar a unos cuantos nodos una gran cantidad de conexiones y dejando al resto con sólo unos cuantos. Estos tres tipos de gráficas tendrán distintas características globales, a pesar de que pudieran tener el mismo número de nodos y el mismo número de conexiones.

<sup>47</sup> Strogatz S. *Exploring complex networks*. Nature 410, 268. (2001)

<sup>48</sup> Ídem.

Durante más de 40 años, la teoría de gráficas, rama se encargó del estudio de las redes complejas, se enfocó casi exclusivamente en las redes completamente azarosas. Esto se debió en gran parte a los estudios que realizara Paul Erdős y Alfred Rényi, en 1959 en los estudios de redes de comunicaciones y biológicas, sugiriendo que éstas podían ser efectivamente modeladas conectando sus nodos de manera azarosa. Sin embargo, en las últimas décadas se han estudiado nuevas arquitecturas, con características y dinámicas distintas que se acercan más a los fenómenos reales.

## D) Principales categorías en los estudios sobre redes complejas.

El modelaje de redes complejas es un área que está emergiendo rápidamente desde hace apenas unas décadas y principalmente unos años y tres son los conceptos que ocupan un lugar prominente en el pensamiento contemporáneo sobre éstas:

### i. Grado del nodo.

La característica más elemental de un nodo es su grado o conectividad,  $k_i$ , que nos dice cuántos vínculos tiene un nodo con otros. En las redes sin dirección, el grado es único, mientras que en las que tienen dirección, el grado tiene una  $K$ , de entrada que denota el número de vínculos que se dirigen al nodo, y una  $K$  de salida que indica el número de vínculos que empiezan con él.

### ii. Distribución de grado -“Degree distribution”<sup>49</sup>

Debido a que no todos los nodos en una red tienen el mismo número de uniones o vínculos (grado nodal); la dispersión de los grados nodales está caracterizada por una función de distribución  $P(k)$ , que da la probabilidad de que un nodo seleccionado al azar tenga exactamente  $k$  uniones.  $P(k)$  es obtenido al contar el número de nodos  $N(k)$  con  $k=1,2,\dots$  vínculos y dividiéndolo por el número total de nodos  $N$ . La distribución de grado nos permite distinguir entre diferentes tipos de redes, como veremos adelante.

<sup>49</sup> Barabasi A. Oltavi Z. *Network Biology: Understanding the cells functional organization*. Nature Reviews Genetics. Vol 5. Feb. 2004.

### iii. Agrupamiento.(clustering)

Una propiedad común de redes sociales es que se forman círculos, clubes o grupillos de amigos o conocidos, en donde cada miembro conoce a cada uno de los miembros. Si un nodo A está conectado con B, y B está conectado con C, hay una alta probabilidad de que A también esté directamente unido con C. Este fenómeno puede cuantificarse usando el coeficiente de agrupamiento:

Sea

$i$ =un nodo seleccionado

$k_i$ = las uniones a  $k_i$  nodos

$E_i$ = número de uniones  $k_i$  que estén conectando a dos vecinos del nodo  $i$ .

Si el vecino más cercano del nodo original fuera parte del “club” habría  $k_i(k_i-1)/2$  enlaces entre ellos:

$$C_i = E_i / [k_i(k_i-1)/2] = 2E_i / k_i(k_i-1),$$

el coeficiente de agrupamiento de toda la red es el promedio de todas las  $C_i$  individuales.

En otras palabras,  $C_i$  da el número de “triángulos” que atraviesan el nodo  $i$ , mientras que  $2E_i / k_i(k_i-1)$  es el número total de triángulos que pueden atravesar el nodo donde todos los vecinos están conectados entre ellos.

El promedio del coeficiente de agrupamiento  $\langle C \rangle$ , caracteriza la tendencia general de los nodos para formar grupos. Una medida importante de la estructura de la red es la función  $C(k)$ , que es definida como el promedio del coeficiente de agrupamiento de todos los nodos con  $k$  uniones.

### iv. Mundo pequeño-Small world

Describe de manera general el hecho de que a pesar de que las redes reales son de un gran tamaño, en la mayoría de los casos hay un camino relativamente corto entre dos nodos cualesquiera.

La manifestación más popular del efecto “small world” son los “seis grados de separación”, concepto descrito por el psicólogo social Stanley Milgram en 1967.

Su experimento fue muy simple: mandó una serie de cartas con la misma dirección de un corredor de bolsa, que vivía en Boston a cierto número de personas escogidas al azar y que vivieran en el estado de Nebraska (lo más alejado

de Boston), con la única instrucción de mandar la carta de persona en persona y sólo a alguien que conocieran. Milgram encontró que sólo bastó en promedio de seis pasos para que una carta llegara de Nebraska a Boston. El concluye que seis era el número promedio de conocidos que separaban a la gente involucrada, y lo extrapoló a todo el mundo.

El modelo de mundo pequeño parece caracterizar la mayoría de las redes complejas. El efecto, si bien es intrigante, no es ningún indicador de algún principio particular de organización<sup>50</sup>.

El efecto de mundo pequeño, puede ejemplificarse haciendo el modelo siguiente:

$N$  = número de personas en el mundo  
 $z = \langle k \rangle$  = promedio de conocidos que tiene cada persona  
 $\frac{1}{2} N \langle k \rangle$  = número total de conexiones o relaciones.

Usando este último número de conexiones o relaciones entre nodos o personas escogidos al azar, se puede ver el efecto de mundo pequeño aplicado al hecho de que si tengo  $z$  conocidos, entonces yo tendré  $z^3$  terceros conocidos. La mayoría de la gente tiene entre 100 y 1000 conocidos, por lo que  $z^4$  está entre  $10^8$  y  $10^{12}$  conocidos que es casi la totalidad de habitantes en el mundo (6000 millones de hab), es decir teniendo 100 conocidos estaría interaccionando de manera indirecta con toda la población humana.

En relación a este exponente ( $z^D$ ); el número de grados de separación  $D$  (llamado también diámetro de la red) que necesitamos para alcanzar los  $N$  nodos, o los  $N$  habitantes del mundo está dada por  $z^D = N$ ; Que implica que  $D = \log N / \log z$ , y ya que  $\log N$  se incrementa poco con  $N$  le permite al número de grados mantenerse pequeño.

### v. La trayectoria mínima y la distancia promedio.

La distancia en las redes es medida con la longitud del camino, que nos dice cuántos vínculos son necesarios atravesar para pasar entre dos nodos. Como existen muchos caminos alternativos, el camino más corto —el camino con el menor número de vínculos entre los nodos seleccionados— cumple un papel determinante. En las redes con dirección, la distancia  $l$  entre el nodo  $A$  y el  $B$  por lo común es diferente de la distancia  $l$

de  $B$  hacia  $A$ . El **promedio de la distancia mínima** (número de uniones) entre cualquier par de nodos  $\langle l \rangle$ , representa el promedio de la distancia de una trayectoria entre todos los pares de nodos y ofrece una medida de la navegabilidad de la red en general.

## E) Redes libres de escala.

### i. Consideraciones generales.

La mayoría de los modelos o gráficas anteriores no pueden acercarse a las distribuciones encontradas en redes reales y que siguen una distribución de ley de potencia. A pesar de que es posible construir gráficas azarosas con una distribución de grado tipo ley de potencia, sólo se pospone una pregunta sumamente importante: ¿cuál es el mecanismo responsable para la emergencia de redes libres de escala?<sup>51</sup>

Ya que si bien en el estudio de una gráfica azarosa libre de escala su objetivo se encamina a construirla con las características topológicas correctas, en el modelaje de redes libres de escala se enfatiza el objetivo de capturar las dinámicas de red. Es una filosofía de modelaje donde la dinámica toma el papel fundamental y rector, y la topología se convierte en un producto o consecuencia, todo esto, evidentemente en un proceso dialéctico<sup>52</sup>.

### ii. Modelo de Barabási-Albert.

El modelo pionero fue teorizado por Simmon en 1955, y redescubierto de manera independiente por Barabási and Albert en 1999. Su modelo se fundamenta en dos mecanismos presentados en redes reales, y se presentan en la siguiente tabla comparativa:

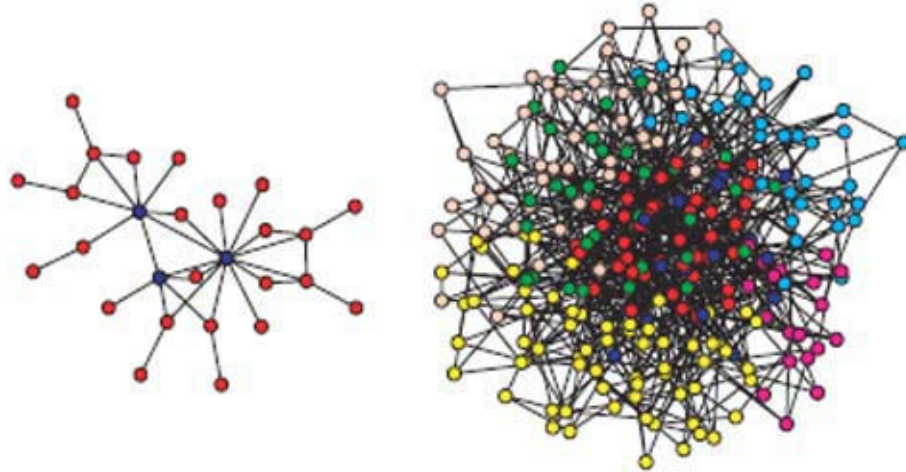
Las redes libres de escala están caracterizadas por una distribución de grado de ley de potencia; donde la probabilidad de que un nodo tenga  $k$  uniones sigue una  $P(k) \approx k^{-\gamma}$ , donde  $\gamma$  es el exponente de grado. La probabilidad de que un nodo esté altamente conectado es estadísticamente más significativa que una gráfica azarosa. La red está determinada de este modo por un número relativamente pequeño de nodos altamente conectados, conocidos como “hubs”. Fig. 7.11

### iii. Mecanismos y evolución del ori-

50 Newman ME. *Models of the Small World*. Journal of Statistical Physics, Vol 101, 819. (2000)

51 Albert, 2002. Op. Cit.

52 Ídem.



**Fig.7.11 Ilustración esquemática (izquierda) de una red libre de escala,** cuya distribución de grado sigue una ley de potencia. En este tipo de redes, unos cuantos nodos altamente conectados, juegan un rol importante en el mantenimiento de la estructura unida de la red. Una configuración típica (derecha) de una red libre de escala con 256 nodos, que fue obtenida usando el modelo libre de escala, que requiere la adición de nuevos nodos, de tal modo que existan nodos con mayores grados de conectividad con mayor probabilidad de ser unidos con los nuevos nodos. Tomado de RavaszE, et al. Science, Vol. 297. 2002.

### gen de las redes libres de escala.

La presencia tan generalizada de este tipo de redes en sistemas tecnológicos (el Internet), las sociedades y la vida requiere ser explicado. Para ello se han propuesto dos mecanismos responsables de la emergencia de la distribución por ley de potencia y que representan el algoritmo para construir este tipo de gráficas (ausentes en los modelos clásicos de redes azarosas).

**1)Crecimiento:** Empezar con un número pequeño ( $m_0$ ) de nodos, y a cada cambio en el tiempo se le añade un nuevo un nodo con  $m$  ( $\leq m_0$ ) conexiones, que enlazan al nuevo nodo con  $m$  nodos distintos ya presentes en el sistema.

**2)Adición preferencial ( preferential attachment):** al escoger los nodos a los que el nuevo nodo se conectará, asumimos que la probabilidad  $\Pi$  de que un nuevo nodo se conecte a otro nodo  $i$  dependerá del grado  $k_i$  del nodo  $i$ :

$$\Pi(k_i) = k_i / \sum k_j$$

Después de  $t$  pasos temporales se produce una red con  $N=t+m_0$  nodos y  $mt$  uniones. Haciendo simulaciones numéricas indican que ésta

red evoluciona de un estado de escala invariable donde la probabilidad de que un nodo tenga  $k$  conexiones sigue una ley de potencia con exponente  $\gamma_{BA}=3$ , independientemente del tamaño  $m$ , que de hecho es el único parámetro del modelo. Fig.7.12

### iv. Propiedades del modelo de Barabási –Albert.

#### 1) Promedio de la distancia entre nodos.

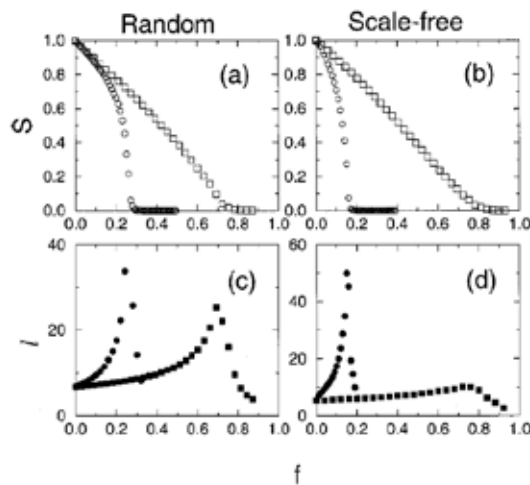
La heterogeneidad en topologías libres de escala es más eficiente en el acercamiento entre nodos que una topología homogénea como la de las gráficas azarosas.

Para el modelo BA:  $L = A \ln(N-B) + C$

#### 2) Coeficiente de agrupamiento.

La figura 7.19 muestra el coeficiente de agrupamiento para una red BA, con un promedio de grado  $\langle k \rangle = 4$  y tamaños distintos, comparada con el coeficiente  $C = \langle K \rangle / N$  de una gráfica azarosa.

Se observa que el coeficiente de agrupamiento de la red libre de escala es cerca de cinco veces más grande que el de la gráfica azarosa y se incrementa levemente con el número de nodos; sin embargo, el coeficiente de agrupamiento para



**Fig 7.12 El tamaño relativo  $S$  (a), (b) y el promedio de las distancias entre dos nodos  $l$  (c).**

(d) del componente mas grande en una red inicialmente conectada cuando una fracción  $f$  de nodos se remueven. (a),(c) red azarosa de Erdős-Rényi con  $N=100\ 000$  y  $\langle k \rangle = 4$ ; (b),(d) red libre de escala generada por el modelo Barabási-Albert con  $N=100\ 000$  y  $\langle k \rangle = 4$ .  $\circ$ , remoción azarosa de nodos;  $\square$ , remoción preferencial de los nodos más conectados. Albert, Jeong y Barabási, 2000.

BA, decrece con el tamaño de la red, siguiendo aproximadamente una ley de potencia  $C \approx N^{0.75}$  que decae con más lentitud que el de  $C = \langle k \rangle N^{-1}$  y es diferente del comportamiento de los modelos de mundo pequeño donde  $C$  es independiente de  $N$ .

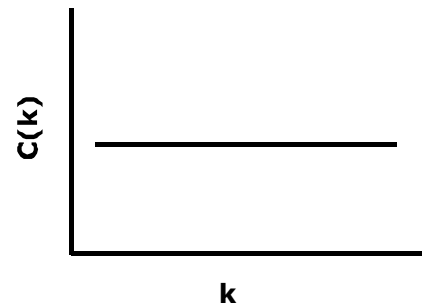
Así pues, la red que es creada con el modelo de Barabási-Albert no tiene una modularidad inherente, por lo que  $C(K)$  es independiente de  $k$ . Fig 7.13

### 3) Tolerancia a errores y ataques.

Muchos sistemas poseen un sorprendente grado de tolerancia a errores, como los sistemas biológicos donde los organismos se enfrentan a condiciones ambientales extremas y mantienen estabilidad, la cual es atribuida usualmente a la redundancia de funciones en la estructura de la red. Sin embargo, la topología puede jugar quizás un papel predominante en esta cualidad de redes complejas.

La remoción de un nodo implica que todas sus conexiones que tenía con otros nodos se rompan

lo que influye mucho más que si una de las co-



**Fig. 7.13. Coeficiente de agrupamiento para redes libres de escala.** Al igual que las redes azarosas, el coeficiente de agrupamiento es independiente del grado del nodo.

nexiones es removida.

Se le llama tolerancia a errores de red cuando persiste la presencia de un agrupamiento gigante con la mayoría de los nodos, después de que una fracción de sus nodos fueron removidos.

En particular, redes libres de escala son más tolerantes que redes azarosas para soportar fallas al azar, pero son más vulnerables cuando los blancos de ataque son los nodos hiperconectados, característicos de este tipo de redes.<sup>53</sup>

Una manera de monitorear el desacople de una red conectada es estudiando el tamaño relativo del componente más grande  $S$  que permanezca conectado, y el promedio de las distancias entre 2 nodos  $l$ , de este agrupamiento, en función de la fracción  $f$  de nodos removidos del sistema.

### 4). Remoción azarosa de nodos en redes azarosas.

La figura 7.12 muestra que el tamaño  $S$  del agrupamiento más grande decrece de  $S=1$  a  $l=0$  lo hace a una  $f$  alta. Al principio lo hace de una manera lenta pero luego se va tornando más rápida hasta que la red se rompe en agrupamientos muy pequeños a una fracción crítica  $f_c$ . Para el caso de  $l$  se comporta de manera muy similar.

Remoción azarosa de nodos en redes libres de escala.

Para este modelo se puede observar en la figura 11 b, que no existe una fracción crítica que induzca una caída prematura de  $S$ , sino que el tamaño del agrupamiento más grande va disminuyendo y alcanza el valor de 0 a una  $f$  bastante

<sup>53</sup> Albert, Jeong and Barabási, 2000. *Error and attack tolerance of complex networks*. Nature, Vol. 406. 2000.

| <b>Modelos de redes : Azarosas, generalizadas, Small World.</b>   | <b>Modelo de Barabási –Albert para redes libres de escala</b>  |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Número de nodos <math>N</math> permanece <u>fijo</u>.</li> <li>• Se hacen conexiones al azar(para el modelo de ER) o reconexiones (para el modelo de WS) entre estos nodos.</li> <li>• La probabilidad de que dos nodos se conecten es <u>independiente del grado que cada nodo tenga</u>; es decir , no importa que tan conectado esté un nodo para ser elegido por un nuevo nodo.</li> <li>• Las nuevas conexiones se establecen aleatoriamente.</li> <li>• Su diámetro es exponencialmente más pequeño que su tamaño.</li> <li>•</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sistemas abiertos en los que se presenta un <u>crecimiento</u> por la continua adición de nuevos nodos.</li> <li>• Por ejemplo: en el World Wide Web (WWW) , existe un crecimiento exponencial a lo largo del tiempo debido a la adición de páginas nuevas.</li> <li>• Se presenta una adición de nodos en forma <u>preferencial</u>, de tal modo que la probabilidad de conexión de un nodo determinado, <u>dependerá de su grado</u>.</li> <li>• Por ejemplo: En la WWW , una página nueva probablemente incluirá “hiperlinks” a documentos con un alto grado de popularidad .</li> </ul> |

alta. Al mismo tiempo  $l$  se incrementa mucho más lento y su pico es mucho menos pronunciado, lo que indica que en redes libres de escala existe una excelente tolerancia a fallas al azar.

### 5) Remoción preferencial de nodos.

En el caso de ataques intencionales, cuando los nodos que estaban hiperconectados son removidos, la red se quiebra mucho más rápido que cuando se selecciona al azar.

Las dos topologías muestran rasgos muy distintos: las redes libres de escala se quiebran más temprano que las redes azarosas, debido a que su estructura se soporta sobre nodos altamente conectados.

### 6) La teoría de las redes evolutivas.

Cuando el modelo BA se compara con redes reales , aparecen muchas limitaciones para su estudio, entre ellas están que el modelo tiene una distribución de grado en ley de potencia, con exponente fijo, mientras que redes reales muestran variaciones entre 1 y 3, e incluso pueden no tener características de ley de poder y en cambio tener cortes exponenciales. Estas discrepancias han hecho que surjan preguntas fundamentales como:¿De qué forma se pueden cambiar los exponentes escalares?¿ cómo se pueden influenciar los procesos microscópicos (ya observados en redes reales) la topología de la red?, etc.

Dentro de los estudios que se han hechos están:

- Efectos de la fijación preferencial  $\Pi(k)$  en la topología de la red .
- Efectos de crecimientos con tasas no lineales en la dinámica y topología de la red.
- Efectos de eventos locales (adición o remoción de nodos o conexiones) en topologías de redes.
- Efectos de restricciones de crecimiento (tiempos de vida finitos) para nodos o conexiones.
- Efectos de la competencia en evolución de redes ya que el grado de nodos y la velocidad de crecimiento no dependen sólo de la edad.
- Mecanismos alternativos (microscópicos, no inducidos) para la fijación preferencial de nodos

Los modelos de redes libres de escala, considera a las redes como sistemas dinámicos, asumiendo que ellas se auto-ensamblan y evolucionan en el tiempo a través de la adición y remoción de nodos y enlaces. Este tipo de modelos, intentan capturar lo que la naturaleza hizo cuando ensambló estas redes, esperando que los elementos estructurales y la topología emana de estos. El modelo de redes libres de escala, es el ejemplo

más simple de una red evolutiva.<sup>54</sup>

## F) Redes jerárquicas.

### i. Subgráficas, motivos y grupos de motivos.

Un método alternativo de comprender la dinámica de las redes es comprender los patrones de interacciones que caracterizan a las mismas. Tres son los patrones más significativos:

#### Subgráficas.

Una subgráfica conectado representa una serie de nodos que están conectados uno con otro en un diagrama de cableado específico. El número de los distintas subgráficas crece exponencialmente con el incremento en el número de nodos.

#### Motivos.

Ya que no todas las subgráficas ocurren con la misma frecuencia, se ha denominado motivos a aquellas que están sobre representadas con respecto a la versión azarosa de la misma red. Para identificar los motivos que caracterizan a una red, todas las subgráficas de  $n$  nodos en la red son determinadas. Posteriormente la red es recableada al azar manteniendo el número de nodos, uniones y la distribución de grado. Las subgráficas que ocurren significativamente más frecuente en las redes reales, son designadas motivos.

#### Agrupamiento de motivos.

Los motivos y las subgráficas que ocurren en una red no son independientes unos de otros, sino que forman grandes grupos, lo cual parece ser una propiedad general de todas las redes reales.

Sin embargo, al aumentar exponencialmente el número de subgráficas con el número de nodos que hay en la subgráfica, el estudio de motivos más grandes es sumamente complicado. Se ha planteado un método alternativo que implica la localización de grupos altamente conectados, directamente de la topología de la red, y correlacionar tales entidades con su posible función. Ya que las redes libres de escala, no pueden conciliar fácilmente la propiedad de módulos o motivos, ha sido necesario proponer un modelo donde

<sup>54</sup> Barabási AL, et al. *Scale free and hierarchical structures in complex networks*. 2002.

puedan existir los elementos necesarios para comprender estas características, este ha sido el de redes jerárquicas.

### ii. Consideraciones generales de redes jerárquicas.

Además de ser libres de escalas, las mediciones indican que la mayoría de las redes tienen un alto grado de agrupamiento. Resultados empíricos muestran que el promedio de coeficiente de agrupamiento es significativamente más alto para la mayoría de las redes reales que para las redes azarosas de un tamaño similar. Además el coeficiente de agrupamiento de las redes reales es en un grado bastante alto, independiente del número de nodos en la red.

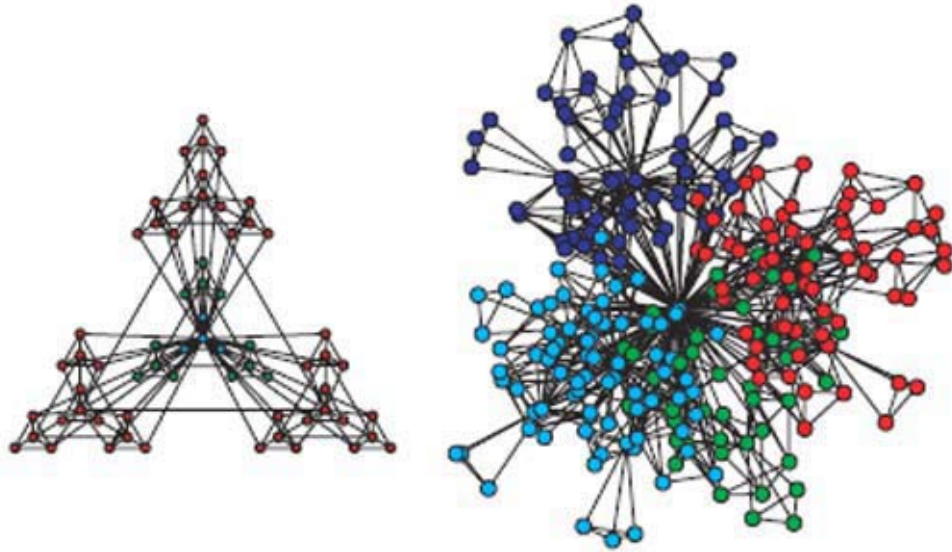
La propiedad libre de escalas y el agrupamiento, no son exclusivas: para un gran número de de redes reales, incluyendo redes metabólicas, proteicas, y el "World Wide Web" la topología libre de escalas y agrupamiento coexisten. Sin embargo la mayoría de los modelos propuestos para describir la topología de las redes complejas tienen dificultades para capturar simultáneamente ambas características.

Hemos visto, por ejemplo, que las redes azarosas no tienen la propiedad libre de escala ni la naturaleza agrupada de las redes reales, ya que ésta predice una distribución de grado exponencial, y el promedio del coeficiente de agrupamiento decrece como  $N^{-1}$  con el número de nodos en la red. Por su parte las redes libre de escala, logran capturar la distribución como una ley de potencias y un coeficiente de agrupamiento más grande que el de las redes azarosas, mismo que sin embargo, depende del tamaño del sistema, no coincidiendo con el hecho de que en muchos sistemas reales,  $C$  es independiente de  $N$ .

Para poder incorporar el carácter modular, el alto grado de agrupamiento y la topología libre de escalas en un solo esquema, es necesario asumir que los módulos se comunican entre ellos de una manera jerárquica y la propiedad de libre de escalas impone fuertes restricciones en el número y en el grado de cohesividad de los diferentes grupos presentes en una red<sup>55</sup>.

<sup>55</sup> Esto es importante ya que en un artículo reciente (R.E Ravasz et al *Hierarchical organization of modulatory in metabolic networks*. Science, 297.2002), muestra que el coeficiente de agrupamiento de 43 organismos es cerca de un orden de magnitud mayor que el esperado en un red libre de escala de tamaño similar, lo que indica que la red metabólica





**Fig.7.15 La red jerárquica.**

Este tipo de red, tiene una topología libre de escala combinado con una modularidad (izquierda). Los niveles jerárquicos están representados en orden creciente del azul al rojo. Algoritmos estándares de agrupamiento (derecha) son menos exitosos en mostrar la modularidad de la red. Tomado de Ravasz. Et al. Science. Vol297.2002

### 1) Construcción.

El punto de partida de esta construcción es un pequeño grupo de cuatro nodos densamente conectados. Luego, tres réplicas de estos módulos son generados y los tres nodos externos de cada grupo replicado son conectados al nodo central del grupo viejo, lo que produce un módulo gran-

en todos los organismos está caracterizada por un potencial modulador (que el funcionamiento celular puede estar fraccionado en colecciones de módulos), además se encuentra que la predicción del modelo libre de escalas cuyo coeficiente de agrupamiento decae como  $N^{0.75}$ , el coeficiente de redes metabólicas es independiente del tamaño (como en el caso del modelo WS). Lo que hacen es proponer un modelo de organización metabólica que nombran red jerárquica tomando como punto de partida los agrupamientos pequeños de 4 nodos conectados, posteriormente regenerando 3 réplicas y conectándolas al nodo central. La arquitectura de tales redes integra una topología libre de escalas con una estructura modular inherente. Con una ley de potencia de  $\gamma = 2.26$  y coeficiente de agrupamiento  $\approx 0.6$  independiente del tamaño.

Interesantemente se encuentra una característica no observada en el modelo libre de escalas ni en el modular: arquitectura jerárquica. Que indica que mientras más hiperconectado esté un nodo menor será su coeficiente de agrupamiento, más desconocidos serán los vecinos entre ellos. Lo cual es consistente con la noción de que la evolución de varios cambios locales que afecten módulos pequeños pero altamente integrados puede impactar levemente las propiedades de un módulo más grande pero muy poco integrado.

de de 16 nodos. Tres réplicas de este modulo de 16 nodos, son generados y los 16 nodos periféricos conectados al nodo central del módulo viejo, lo que produce un nuevo módulo de 64 nodos. Figura 7.15

### iii. Propiedades.

El modelo jerárquico de redes, parece integrar una topología libre de escala con una estructura inherentemente modular al generar una red que tiene una distribución que sigue una ley de potencia con el exponente de grado  $\gamma = 1 + \ln 4 / \ln 3 = 2.26$  y un gran coeficiente promedio de agrupamiento independiente del tamaño  $\langle C \rangle \approx 0.6$

El rasgo más importante de la modularidad jerárquica es el carácter escalable del coeficiente de agrupamiento, que sigue  $C(k) \approx k^{-1}$  una línea recta de pendiente -1 en una gráfica log-log. Fig 7.15

Una arquitectura jerárquica implica que los nodos poco conectados son parte de áreas altamente agrupadas, con la comunicación entre los diferentes vecindarios altamente agrupados mantenida por unos cuantos nodos ejes.<sup>56</sup>

Considerar el carácter jerárquico de los modu-

<sup>56</sup>Barabási.2004. Op. Cit.



los, permite comprender e identificar los módulos que de otro modo sería muy difícil localizar, ya que éstos no tienen un tamaño característicos, sino que pueden reducirse o ampliarse indefinidamente, sin que existiera ningún parámetro plausible de partición. Así pues, al visualizar las relaciones jerárquicas entre módulos de diferentes tamaños.

## G) Redes complejas y sistemas biológicos.

### i. La necesidad y la universalidad de las redes complejas.

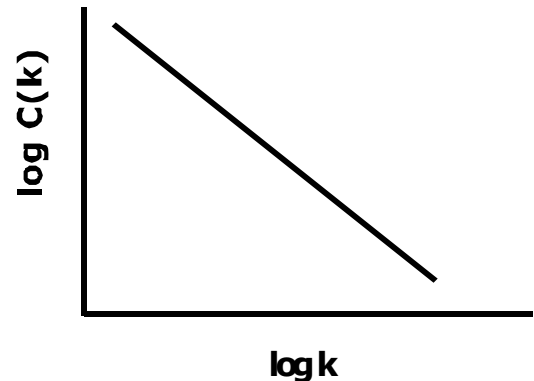
Desde el descubrimiento del ADN en 1953, el número de moléculas/genes descubiertos no ha parado. Hoy parece ser un acuerdo tácito el de considerar a las funciones biológicas como producto no de un gene o molécula aislada, sino como el de una **red de conexiones entre distintos constituyentes del sistema**<sup>57</sup>. Con los avances en las tecnologías genómicas, que permiten el estudio simultáneo de los componentes de una célula en un momento determinado, han ayudado a entender cómo interaccionan las moléculas entre ellas para producir un fenotipo determinado. Las redes de interacción, que incluyen a las interacciones proteicas, metabólicas, de señalización, transcripción-regulatorias, emergen como una red de redes que determina el comportamiento celular<sup>58</sup>.

Barabási AL y Olvai Z, dos de los principales propulsores de la teoría de las redes complejas, han planteado claramente el reto que implica el comprender estos fenómenos:

*"A major challenge of contemporary biology is to embark on an integrated theoretical and experimental programme to*

57 "The ultimate goal of molecular cell biology is to understand the physiology of living cells in terms of the information that is encoded in the genome of the cell (...) The next level of organization-predicting protein function from structure-involves new theoretical challenges.". Tyson J. et al. **Network dynamics and cell physiology**. Nature Reviews Mol Cell Biol. Vol 2. 2001.

58 The maintenance of distinct phenotypic status of cells in multicellular organisms, such as the status of proliferation or differentiation into specialized cell types, as well as the switchlike transition between these "cell fates", are governed by a genome-scale network that consists of 10000s of genes that regulate each other's activity (i.e. gene expression). Huang S et al. **Cell fates as high-dimensional attractor status of a complex gene regulatory network**. Physical Review Letters. Vol. 94. 2005.



**Fig.7.15** Coeficiente de agrupamiento se mantiene independiente del tamaño.

*map out, understand and model in quantifiable terms the topological and dynamic properties of the various networks that control the behavior of the cell."*<sup>59</sup>

Desde este contexto en las ciencias biológicas es que se ha establecido un puente con los nuevos descubrimientos de las redes complejas, en los que se ha desentrañado principios organizativos que gobiernan la formación y evolución de varias redes complejas, que trascienden la esfera de lo biológico, y mostrando de este modo el carácter universal de estos principios.

### ii. Redes metabólicas.

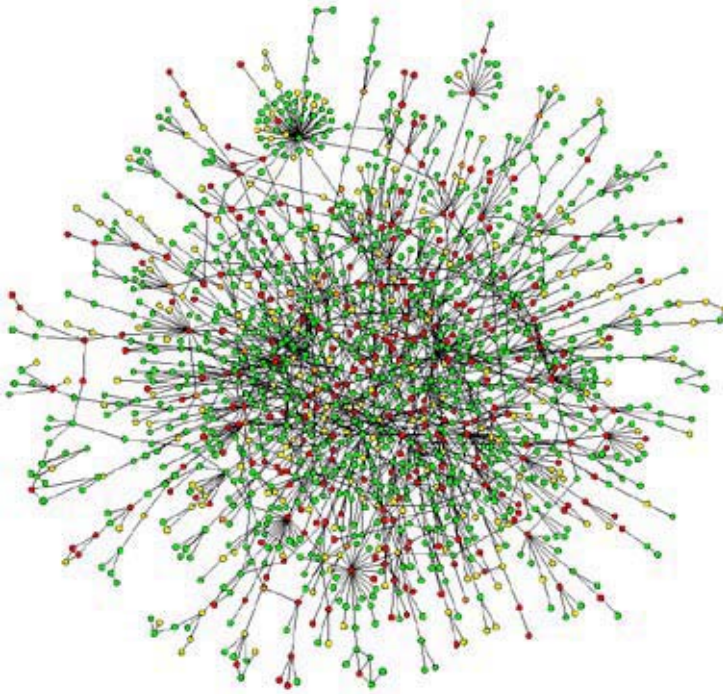
Un avance importante en la comprensión de la arquitectura de las redes celulares fue el descubrimiento de que la mayoría de estas se asemejan a una topología libre de escalas. La primera evidencia surgió de los estudios sobre el metabolismo. En estas redes cada nodo representa un metabolito y las uniones las reacciones catalizadas por enzimas. Como la gran mayoría de las reacciones son irreversibles, las redes metabólicas son dirigidas<sup>60</sup>.

El análisis de las redes metabólicas para 43 organismos diferentes de todos los dominios de la vida (eucariota, bacteria y arquea) indicaron que el metabolismo celular tiene una topología libre de escalas<sup>61</sup>, en la que la mayoría de los sustratos

59 Barabási.2004. Op. Cit.

60 Ídem.

61 Jeong H, et al. **The large-scale organization of metabolic networks**. Nature Vol. 407;2000.



**Fig. 7.16. Características del interactoma de la levadura.**

La figura muestra el mapa de las interacciones proteicas. El agrupamiento más grande contiene el 78% de todas las proteínas. El color de un nodo significa el efecto fenotípico de remover la proteína correspondiente (rojo-letal, verde, no letal, naranja, bajo crecimiento, amarillo, desconocido). Al graficar la distribución de grado para esta red, se observa que el número de proteínas con más de 20 interacciones es un poco menor al que se esperaría con una red "pura" libre de escala. Tomado de Jeong H. et al. **Lethality and centralita in protein networks**. Nature, Vol.411, 2001.

participan sólo en una o dos reacciones mientras que unas cuantas como la coenzima A, participan en docenas de reacciones y funcionan como ejes metabólicos.

Así mismo en la redes metabólicas se ha descubierto el efecto de mundo pequeño, en el que "trayectorias de tres pasos, podían a la mayoría de los pares metabólicos, lo que implicaría que una perturbación local en la concentración de metabolitos, puede modificar la totalidad de la red muy rápidamente.

Así mismo se ha mostrado que desde una bacteria hasta un organismo multicelular, se comparte el mismo promedio de distancia entre nodos, lo que indica la conservación de esta pro-

piedad a lo largo del proceso evolutivo.

### iii. Interacciones proteicas y génicas.

Se ha demostrado que las interacciones proteicas en diversas especies eucariontes, también tienen propiedades de redes libres de escala. El ejemplo más significativo de esto han sido los estudios sobre la red proteómica de *Saccharomyces cerevisiae*, que muestra que la mayoría de las proteínas sólo participan en pocas interacciones, mientras que unas pocas participan en docenas, y que el caso se repite con la bacteria *Helicobacter pylori*<sup>62</sup>. Como hemos visto, una de las consecuencias más importantes de la estructura heterogénea es la simultánea tolerancia a errores azarosos, acoplado con una alta fragilidad a la remoción de los nodos más conectados<sup>63</sup>. Esto implica que sólo el 10% de las proteínas con menos de 5 vínculos son esenciales, pero crece hasta un 60% para proteínas con más de 15 uniones, lo que indica el grado de conectividad de la proteína tiene un importante papel en la determinación de su fenotipo suprimido. Sólo el 18.7% de los genes de *S. cerevisiae* son letales cuando son bloqueados individualmente, Figura 7.16

Así mismo el entendimiento del origen de las propiedades universales, puede explicarse por los 2 mecanismos esenciales para la construcción de este tipo de modelos: el crecimiento y la atracción preferencial de nodos. Para el caso de las redes proteicas, muy probablemente haya ocurrido este fenómeno en la duplicación de genes, por los que se producen proteínas idénticas que interactúan con los mismos patrones. De este modo cada proteína que está en contacto con una proteína duplicada gana un vínculo extra. Las proteínas altamente conectadas tendrían una ventaja natural: es más probable que tales proteínas tengan un vínculo con proteínas duplicadas que sus vecinos con baja conectividad, y por lo tanto tienen mayor probabilidad de ganar nuevo vínculos si una proteína seleccionada azarosamente se duplica. Sin embargo, aún no existen

<sup>62</sup> Jeong H, et al. **Lethality and centralita in protein networks**. Nature, Vol. 411; 2001.

<sup>63</sup> "Both, interaction and regulatory networks, links between highly connected proteins are systematically suppressed, whereas those between a highly connected and low-connected pairs of proteins are favored. Maslov, S. et al. **Specificity and stability in topology of protein networks**. Science, Vol.296. 2002.

las suficientes pruebas que corroboren que estos mecanismos son los que generan el efecto de ley potencia.

Existen más ejemplos de la organización libre de escala: en redes de regulación genética, donde los nodos son genes individuales y los vínculos están basados en correlaciones obtenidas por análisis de microarreglos; en redes de dominios proteicos, que son construidas con base en las interacciones entre dominios.

#### iv. Carácter modular y redes jerárquicas en los sistemas biológicos.

Con base en las pruebas que apuntan hacia el carácter modular de las funciones biológicas<sup>64</sup>, donde existen grupos de moléculas conectados físico o funcionalmente que trabajan de manera conjunta para realizar una función determinada, los estudios de redes enfocaron sus estudios sobre esta propiedad. El coeficiente de agrupamiento, la identificación de motivos, las organización jerárquica de módulos son algunas de las categorías que se han desarrollado para comprender esta propiedad de los sistemas biológicos.

La gran mayoría de las redes reales tienen coeficiente promedio de agrupamiento significativamente más grande que el que presenta las redes azarosas de tamaño y distribución similar, además de que el coeficiente de agrupamiento es independiente del tamaño de la red, cosa que no ocurre con las redes libres de escala. Este alto coeficiente de agrupamiento que se presenta en la mayoría de las redes biológicas indica que las redes están localmente esparcidas en varios subgráficas con varios grupos de nodos, que es una condición para la emergencia de módulos funcionales aislados.

Cada red está caracterizada por su propio juego de motivos distintos cuya identificación nos da información relevante sobre los patrones de interacciones locales en la red. Observaciones recientes indican que los motivos específicos se agregan para formar agrupamientos grandes de motivos. Por ejemplo, en la red transcripción-regulación de *E. coli*, la mayoría de los motivos se superponen, generando distintos agrupamientos de motivos homólogos., en los que los motivos específicos no son fácilmente separables.

La identificación de los grupos de moléculas de varios tamaños que juntos determinan una función celular específica es una piedra angular en la comprensión de las redes biológicas, ya que permitiría relacionar los estudios topológicos con los estudios geno-fenotípicos, y comprender de los modos en que las estructuras y relaciones moleculares dan lugar a propiedades biológicas precisas.

Así mismo, ya que un nodo puede tener una función biológica precisa, el efecto de una perturbación no puede depender únicamente de la conectividad del nodo. Así pues la robustez dinámica y funcional de una red cuando es perturbado un elemento individual, estará determinados por el papel funcional del complejo general de interacciones.

<sup>64</sup> Hartwell, LH. Et al. *From molecular to modular cell biology*. Nature, Vol. 402;1999.

# 8. Resultados



*En la asimilación práctico-espiritual del mundo, de la cual se derivan originalmente todos los demás modos de asimilación (teórico, artístico, científico), la realidad es pues, percibida como un todo indivisible de entidad y significados y está implícitamente comprendida en la unidad de los juicios de existencia y de valor.*

*Todo objeto percibido, observado o elaborado por el hombre es parte de un todo, y precisamente este todo, no percibido explícitamente, es la luz que ilumina y revela el objeto singular, observando en su singularidad y en su significación.*

*Karel Kosik. Dialéctica de lo Concreto. Ed Grijalbo.*

*El verdadero “movimiento” de las ciencias es el de revisión de los conceptos fundamentales que puede ser más o menos radical y “ver a través” de sí mismo también más o menos. El nivel de una ciencia se determina por su capacidad para experimentar una crisis de sus conceptos fundamentales.*

*Heidegger M. Ser y tiempo. FCE.*

## 8.1. DE LA PARTE AL TODO:

### El cáncer como una disrupción jerárquica de los mecanismos de organización y desarrollo del sistema multicelular.

#### I. Los genes como redes y sistemas.

**A) En el nivel intracelular, las propiedades y dinámicas de las redes complejas como su topología libre de escala, han mostrado su capacidad para explicar las interacciones entre los numerosos genes críticos del cáncer (como p53) y la emergencia de fenotipos y funciones específicas.**

Hemos visto ya cómo desde la tradición molecular, se ha planteado que el cáncer es una enfermedad genética<sup>1</sup>. Robert Weinberg y William Hahn, dos de los más importantes investigadores del cáncer han planteado que la complejidad del cáncer podría ser explicada incluso por pocos cambios del genoma de una célula somática<sup>2</sup>. La búsqueda por encontrar los genes críticos del cáncer (oncogenes y supresores de tumor) no ha cesado desde el siglo pasado<sup>3</sup>, y ha llevado a considerar que más del 1% del genoma humano, es decir, cerca de 290 genes están implicados en el cáncer, 90% de los cuales presentan mutaciones somáticas, 20% muestran mutaciones germinales y 10% ambas<sup>4</sup>. El papel de los factores epigenéticos<sup>5</sup> y ambientales ha sido también destacados

1 Cf.. Capítulos 3 y 7 de este trabajo.

2 "Despite the apparent complexity of the cancer phenotype, early studies indicated that cancer might be the result of very few changes-perhaps as one- in the genome." Hahn W. y Weinberg R. *Modelling the molecular circuitry of cancer*. Nat. Rev. Cancer. May, 2002.

3 Cfr. 7.1 *Fundamentos Biológicos*, sección VII y VIII.

4 Furtreal. A. et al. *A census of human cancer genes*. *Nature Rev. Can.* Vol.4.2004.

5 "We now that all human cancers display a multitude of genetic and epigenetic changes, and that a number of such

pero aún permanece en un segundo plano en la mayoría de las investigaciones sobre el cáncer.

El fenotipo celular canceroso y el normal, se presenta entonces como una propiedad fisiológica que emerge de redes de interacción entre genes, proteínas y metabolitos que son intrínsecamente dinámicos y que describen el modo en que una célula cambia<sup>6</sup> en el espacio y en el tiempo para crecer, reproducirse, diferenciarse y todas las demás funciones necesarias para mantenerse vivas<sup>7</sup>.

**Sin embargo, ¿Cómo debemos comprender el papel interconectado de los genes del cáncer y su concomitante manifestación fenotípica?** La inmensa cantidad de publicaciones sobre genes o procesos específicos ha hecho que haya una abominable cantidad de información (cerca de 10,000 artículos sobre apoptosis han sido publicados anualmente durante los últimos años) que sin embargo difícilmente han podido dar una idea integral y clara de los circuitos genéticos del cáncer<sup>8</sup>.

Enlistando las partes y estudiando cómo cambiando las entradas del sistema afectan las salidas, ha sido un método inútil para comprender los circuitos que determinan las funciones biológicas<sup>9</sup>.

---

*alteration are required for the step-wise progression of tumor development".* Marte, Barbara. *It takes (at least) two to tango*. Nature Milestones, Cancer. 2006.

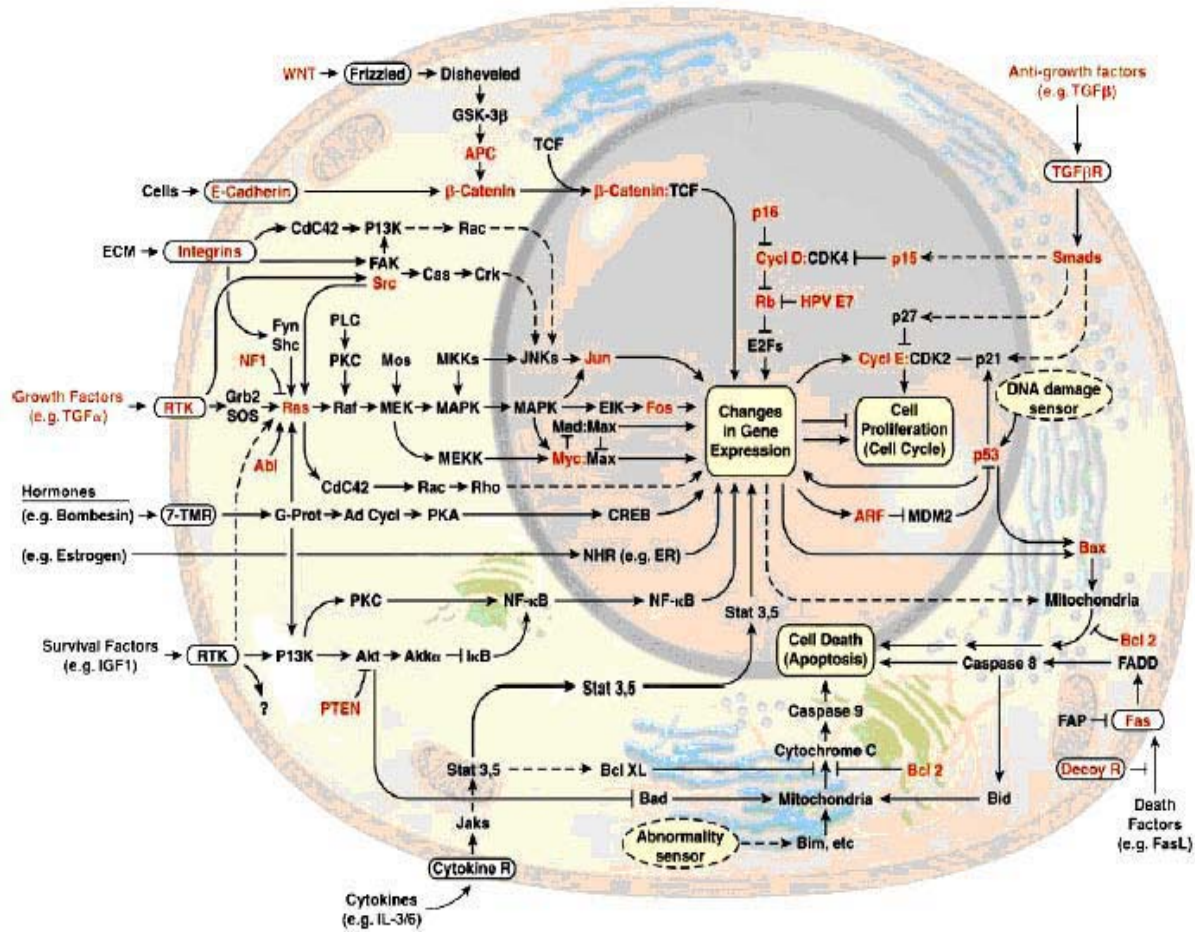
6 "Epigenetic mechanism constrains expression by adapting regions of the genome to maintain either gene silencing or gene activity". Jaenisch, Rudolf, et al. *Epigenetic regulation of gene expression: how the genome integrates intrinsic and environmental signals*. Nature Genetics Supl. Vol.33. 2003

7 Tyson J. et al. *Network dynamics and cell physiology*. Nature Reviews Mol Cell Biol. Vol 2. 2001.

8 "This stage can be summarized by the paradox that the more facts we learn the less we understand the process we study. Lazebnik Yuri. *Can a biologist fix a radio?-or what I learned while studying apoptosis*. Cancer Cell. Vol. 2. 2002.

9 *It is unlikely that we can deduce the circuitry or a higher-level description of a module solely from genome wide information about gene expression and physical interactions between proteins. Solving this problem is likely to require additional types of information and finding general principles*





**Fig.8.1 El circuito “integrado” de la célula cancerosa.**

La célula puede semejar a un circuito integrado en la que los distintos componentes están de tal modo interconectados que pueden emerger distintas funciones del mismo circuito. Los genes marcados con rojo, representan aquellos que han sido funcionalmente alterados en el cáncer.

La insuficiencia de estas metodologías lineales (figura 8.1) para estudiar las interacciones genéticas en el cáncer ha sido planteado claramente por Bert Vogelstein (1999) al integrar la información experimental y básica que se ha hecho sobre el gen supresor de tumores: p53, el cual se encuentra mutado en más de la mitad de todos los cánceres<sup>10</sup>. El gen ha sido identificado como un nudo hiperconectado y por lo tanto un nodo que al mutarse, pone en grave peligro la estabilidad del genoma y la integración de señales relacionadas con el control del ciclo celular y la apoptosis.

that govern the structure and function of modules. Hartwell, L.H. Et al. *From molecular to modular cell biology*. Nature, Vol.402. 1999.

10 Vogelstein Bert, et al. *Surfing p53 network*. Nature Vol 408. 16 Nov, 2000

Hemos visto ya, que una de las propiedades más importantes de las redes libres de escala, encontradas en los sistemas biológicos es la propiedad de tener una distribución de grado que decae como una ley de potencia, es decir, que tiene unos pocos nodos hiperconectados y una gran cantidad de nodos con pocas conexiones<sup>11</sup>. Estos sistemas muestran una capacidad sorprendente para soportar alteraciones azarosas al remover alguno de los nodos<sup>12</sup>, sin embargo cuando uno

11 Cfr. 7.2. *Fundamentos Físicos*.

12 “With an estimated mutation rate of some 1 in 2X10<sup>7</sup> per gene cell division, some target cells in the average human, and an abundant repertoire of genes regulating all aspect of cell expansion, it is remarkable that cancers arise in only 1 in 3 lifetimes.” Evan Gerard, Vousden Karen. *Proliferation, cell cycle and apoptosis in cancer*. Nature. Vol.

de los nodos hiperconectados es atacado, la red completa puede desconfigurarse. Esta característica de las redes biológicas permite entender el papel central que juegan los genes centrales como p53, que al dañarse pueden afectar toda la red de interacciones genéticas que determina un comportamiento celular específico como el cáncer<sup>13</sup>.

## B) Los módulos y la robustez, propiedades esenciales de las redes jerárquicas libres de escala, permiten entender la patología de la enfermedad, al dar una teoría que muestra el carácter interconectado, agrupado y jerárquico de las funciones biológicas..

Siguiendo con el ejemplo del gen p53, podemos ver que al ser una proteína hiperconectada y ser en sí misma un gen esencial en el desarrollo de la vida, muchas funciones se le han atribuido. La más documentada es su habilidad para unirse a secuencias específicas de ADN y activar la transcripción de genes adyacentes. Virtualmente todas las mutaciones que ocurren en el gen p53 reducen la habilidad de la proteína p53 para activar la transcripción de genes cuyas funciones pueden agruparse en cuatro categorías generales (Figura 8.2):

**i. Inhibición del ciclo celular.** Bloqueo del ciclo celular al estimular la expresión de p21 una proteína que inhibe las ciclinas dependientes de cinasas impidiendo con ello la transición de la fase G1 a S y de la G2 a mitosis.

**ii. Apoptosis. P53** puede activar varios mediadores que inducen apoptosis e incluso estimular directamente a la mitocondria para producir un exceso de especies reactivas de oxígeno.

**iii. Estabilidad genética.** P53 tiene un pa-

---

411. 17 mayo, 2001.

<sup>13</sup> Resulta sorprendente que existan pocas referencias que hayan profundizado en los estudios sobre las redes complejas en el cáncer. El planteamiento y las sugerencias de Vogelstein, fueron en realidad la excepción en las miles y millones de investigaciones que sobre el cáncer se han hecho.

pel crucial en el mantenimiento de la estabilidad genética al inducir genes que reparan los daños al ADN, regulan la recombinación y la segregación cromosomal.

**iv. Inhibición** de la formación de vasos sanguíneos. P53 estimula la expresión de genes que previenen la formación de vasos sanguíneos.

De este modo p53 tiene un papel dual, regulando tanto la progresión del ciclo celular como la iniciación de la apoptosis. Por lo que una pérdida o inactivación de p53 es doblemente peligrosa: permite que las células envejecidas y genéticamente dañadas repliquen su ADN, incrementando el daño, y permite que escapen de la apoptosis.<sup>14</sup>

p53 es de este modo una piedra angular en funciones esenciales, por lo que no es de extrañarse que existan varios mecanismos de regulación de la actividad de p53, dinámicas que incluso pueden variar en las células de un organismo multicelular.

Si resulta difícil entender las múltiples señales, modificaciones y regulaciones de p53 considerando los componentes de manera aislada, más difícil será el seguir esta metodología para comprender el modo mutaciones en genes específicos pueden desencadenar funciones globales (en las que interaccionan múltiples genes) alteradas.

Sin embargo, como puede entreverse, la propiedad de modularidad de las redes jerárquicas, encontradas en los sistemas biológicos<sup>15</sup>, permite comprender el papel central y complejo de p53 en el genotipo canceroso. Este tipo de redes jerárquicas se conforman de diversos módulos conectados y controlados por nodos que cumplen un papel unificador de toda la red. Así pues P53, no sólo es un nodo hiperconectado sino que es el nodo que unifica varios módulos que a su vez representan funciones esenciales (al encontrarse expresados en la mayoría de los tejidos)<sup>16</sup>.

## C) Consideraciones Genéricas: Emergencia del sistema genético celular.

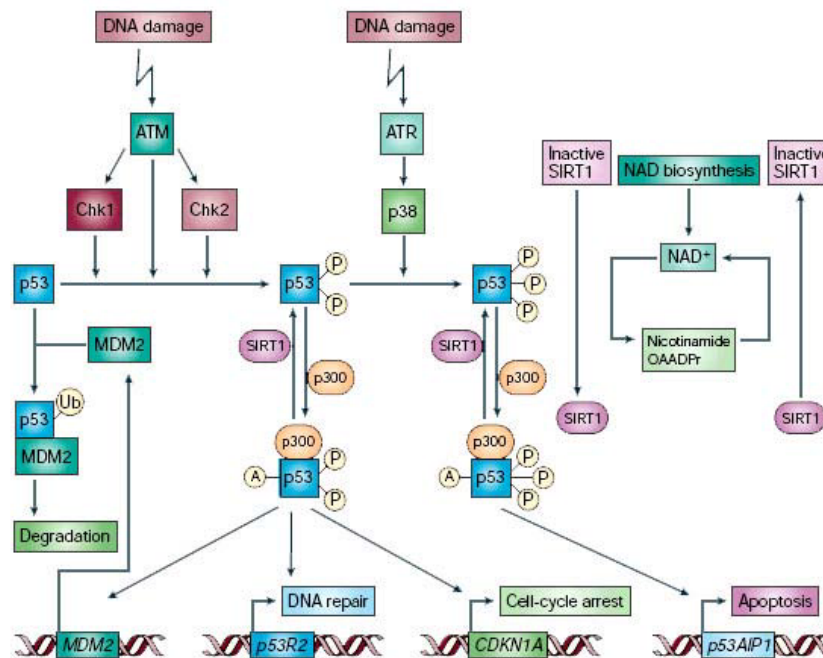
### El componente genético-molecular del

---

<sup>14</sup> Alberts B. et al. 2002. Op. Cit.

<sup>15</sup> Cfr. **7.2 Fundamentos Físicos** de este trabajo.

<sup>16</sup> Vogelstein. 1999. Op. Cit.



**Fig. 8.2 La red de p53.**

La activación de la red (por estrés como el daño a ADN, luz ultravioleta y oncogenes) estimulan la actividad enzimática (como ATM) que modifica p53 (al fosforilar residuos específicos de p53) y su regulador negativo, MDM2. Esto provoca un incremento en los niveles de proteínas p53 activadas. Posteriormente es activada la expresión de varios genes blanco, cuando la proteína p53 se une a sus regiones reguladoras. Estos genes están relacionados en procesos que atenúan el desarrollo de tumores. Por ejemplo, algunos genes inhiben la progresión del ciclo celular (genes CDKN) o el desarrollo de vasos sanguíneos que alimenta el crecimiento de un tumor; otros incrementan la apoptosis (p53AIP1). Una retroalimentación negativa entre MDM2 y p53 (ya que p53 es un factor de transcripción de MDM2) desactiva esta red. La proteína SIRT, relacionada con la homeostasis de NAD, (restricciones calóricas) desacetila p53 lo que inhibe su capacidad para unirse al ADN. Muchos otros componentes no mostrados aquí, han sido identificados. Así mismo, la activación de p53 provoca otros efectos como la estabilidad genética, la inducción de diferenciación celular, la producción de matriz extracelular, citoesqueleto y proteínas de secreción. Los componentes de esta red, sus salidas y sus entradas, varían de acuerdo al tipo de célula. p53 es un nodo hiperconectado en la red, por lo que no es de sorprenderse que la pérdida de funciones de p53 es tan dañina y que ocurra en casi todos los cánceres humanos. Modificado de Vogelstein B. et al. 2000. Op. Cit. y Kitano H. Op. Cit.2004

cáncer no puede comprenderse ya como un proceso lineal de expresión, regulación o disrupción de genes, sino como una alteración (puede o no ser mutación) de las redes genéticas, proteicas y epigenéticas que juntas, como un sistema modular y jerárquico (y no como componentes aislados), determinan los principales procesos del fenotipo celular (incluyendo el canceroso).

Las redes de interacción de los componentes moleculares son redes complejas cuya topología libre de escalas y su carácter jerárquico-modular, permite comprender la simultánea robustez de los sistemas y el efecto catastrófico/cancerígeno de la alteración de componentes hiperconectados como p53.

**i. Perspectivas en el estudio de los sistemas de interacción molecular.**

La aplicación de estas metodologías emana-



dos desde las ciencias de los sistemas complejos, permiten integrar resultados experimentales aparentemente contradictorios, al considerar la no-linealidad de los efectos genéticos (donde p53 está relacionado con funciones relacionadas a su vez con otras funciones, etcétera, etc) y los procesos de jerarquización y autoorganización de las interacciones-funciones biológicas.

Es así que en el ámbito de las técnicas usadas, las teorías de redes complejas no necesariamente plantean un cambio radical del paradigma<sup>17</sup>, sino que pueden funcionar como herramientas matemáticas y gráficas para integrar la información que emana desde las nuevas tecnologías globales de investigación genética como los microarreglos.

Con esta perspectiva los planteamientos moleculares de la vida y del cáncer han modificado sus diseños de investigación hacia enfoques globales donde se consideran los modos interconexión de los componentes que permiten constituir un organismo vivo<sup>18</sup>. Algunos de los estudios son (figura 8.3):

**i. Transcriptoma:** de la secuenciación del genoma humano, ha seguido una fuerte línea de investigación para obtener los ADN complementarios a los ARNm directamente transcritos del genoma celular.

**ii. ORFeoma:** Para poder clonar y estudiar los transcritos que a veces pueden presentar diversas isoformas se ha emprendido la tarea de determinar los marcos abiertos de lectura.<sup>19</sup>

**iii. Interactoma:** Ya que las proteínas no funcionan de manera aislada sino en patrones complejos de interacción, módulos y redes, es por esto que se ha emprendido la tarea de establecer el conjunto de todas las interacciones proteínas-proteínas (**proteoma**), proteínas-ADN, y proteína-ARN, es decir mapear la red del interactoma<sup>20</sup>.

**iv. Metaboloma:** Midiendo la concentración de los metabolitos que existen en un estado metabólico y ambiental específico. El meta-

boloma representa la salida que resulta de las interacciones celulares del transcriptoma, proteoma y el interactoma y de este modo provee no sólo una lista de metabolitos sino una lectura funcional del estado celular. Los métodos consisten sobre todo en espectrometría de masa para analizar los contenidos metabólicos<sup>21</sup>.

**vi. Dinámica de las redes (del transcriptoma al localizoma):** El transcriptoma y el proteoma en un momento y lugar específico, representan sólo uno de los múltiples posibilidades de arreglo codificadas en el genoma. Es necesario saber el cuando y dónde de estos procesos, tanto en el nivel celular como dentro de la célula e incluso en tejidos (histocitómica). Otros estudios han concentrado los análisis también en componentes lipídicos (lipidoma) y glicosídicos (glicoma)<sup>22</sup>.

**vi. Fluxoma:** Cuantificar el flujo de metabolitos a través en reacciones enzimáticas celulares es el reto de esta área, aunque hay todavía muchas limitaciones.<sup>23</sup>

**v. Fenoma:** Usando ARN de interferencia se estudia de manera global el bloqueo sistemático de grandes cantidades de transcritos, relacionando de este modo las perturbaciones de las redes moleculares con análisis fenotípicos y poniendo la pauta para la construcción de un mapa del fenotipo global o fenoma<sup>24</sup>. Así mismo, puede obtenerse información de alta resolución sobre patrones de expresión espacio-temporales a través del desarrollo con diversas técnicas de marcaje proteico in vivo<sup>25</sup>.

Los estudios sistémicos de las interacciones moleculares (datos en el nivel o escala genómico) son una muestra del papel relevante de las redes complejas en la integración de la información experimental para comprender el camino que hay entre el genoma y el fenotipo celular<sup>26</sup>.

17 Discutiré más ampliamente esto en el campo filosófico.

18 Kanehisa M, Peer Bork. *Bioinformatics in the post-sequence era*. Nature Genetic Supp. Vol. 33. March 2003.

19 Piano, F, et al. *C. elegans network biology: a beginning* (August 21, 2006), WormBook, ed. The C. elegans Research Community, WormBook, doi/10.1895/wormbook.1.118.1, <http://www.wormbook.org>.

20 Rual JF, et al. *Towards a proteome-scale map of the human protein-protein interaction network*. Nature. Vol. 437. 20 Oct. 2005.

21 Joyce Andrew, Palsson Bernhard. *The model organism as a system: integrating 'omics' data sets*. Nature Reviews Molecular Cell Biology. Vol. 7. March 2006.

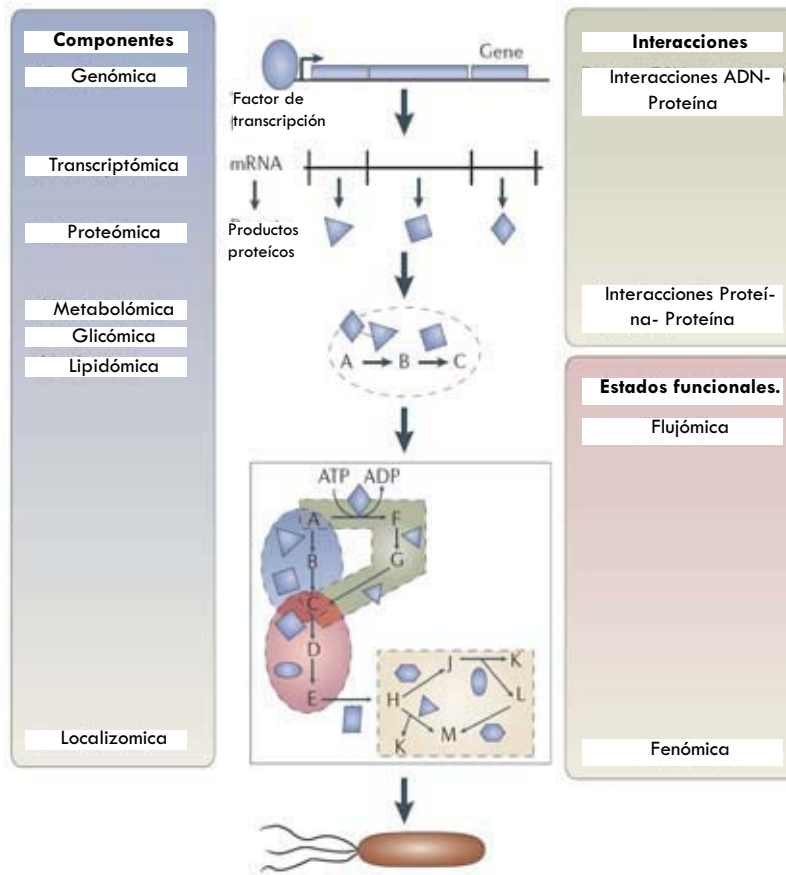
22 Beyer A, et al. *Integrating physical and genetic maps: from genomes to interaction networks*. Nature Review Genetics. Vol. 8 September, 2007.

23 Joyce, et al. Op. Cit. 2006.

24 Lage, Kasper, et al. *A human phenome-interactome network of protein complexes implicated in genetic disorders*. Nature Biotechnology. Vol. 25. No. 3. March 2007.

25 Dupuy, D. et al. *Genome-scale analysis of in vivo spatiotemporal promoter activity in Caenorhabditis elegans*. Nature Biotechnology. Vol 25. No. 6 June 2007.

26 An important result from the análisis of statistical



**Figura 8.3. El componente sistémico en el nivel molecular.**

Información proveniente de los estudios del “omics” colaboran en la comprensión integral de todos los componentes e interacciones dentro de la célula. La información recabada desde estas metodologías son generalmente clasificadas en tres categorías: componentes, interacciones y estados funcionales. La información de componentes, detalla el contenido molecular de la célula o el sistema, información de interacciones especifica las uniones entre componentes moleculares y la información de estados funcionales proveen una lectura de todas las informaciones “omic” al revelar el fenotipo celular global. El camino central indica el flujo de información desde el genoma hasta el fenotipo celular, y en los bloques adyacentes los tipos de estudios que son usados para describir estos procesos.

De arriba abajo, la genómica (ADN) es primero transcrita en ARNm (transcriptómica) y traducida en proteínas (proteómica), las cuales catalizan las reacciones que actúan sobre y producen metabolitos (metabolómica), glicoproteínas y oligosacáridos (glicómica) y lípidos (lipidómica). Muchos de estos componentes pueden ser marcados y localizados dentro de la célula (localizómica). El proceso que es responsable de generar y modificar estos componentes celulares son generalmente dictados por interacciones moleculares, por ejemplo entre ADN y proteínas. En última instancia las vías metabólicas comprenden redes integradas o mapas de flujos (fluxoma) que dictan el comportamiento celular o fenotipo. Modificado de Joyce A. et al. 2006. Op. Cit.

La integración de esta información no niega las cualidades específicas de cada componentes pero las pone en un plano secundario, al buscar comprender las interacciones globales entre los muy específicos componentes<sup>27</sup>.

**ii. Limitaciones de la teoría de redes complejas en el estudio de los sistemas genéticos de los organismos multicelulares.**

Existen continuas posturas en la comunidad científica que advierten que aunque las propiedades genéricas de las redes permiten comprender los posibles mecanismos organizativos que subyacen en el proceso evolutivo y microevolutivo de los sistemas biológicos; por sí mismas, las propiedades genéricas no pueden ser la exégesis de los procesos específicos que al biólogo y al médico le interesa desentrañar<sup>28</sup>.

Las interacciones moleculares y fisiológicas no tienen ni la misma dirección, ni la misma fuerza, sino que varían de acuerdo a las condiciones internas y externas del organismo (crecimiento, desarrollo, etc.).<sup>29</sup> Así pues una descripción completa de las redes biológica requiere el considerar la intensidad, los aspectos temporales y ambientales de los procesos biológicos<sup>30</sup>, datos que ape-

27 All cellular functions can be described by networks of various heterogenous components (...)

Our present knowledge about the architecture of biological networks emphasizes tow major aspects: 1) Discrete cellular functions are mediated with the aid of distinct albeit often blurred modules; 2) Network integrity is assured by a handful highly connected nodes, making networks robust against randoms failures but exceedingly vulnerable upon targeted attack. These failures explain the observation that many mutations have little or no phenotypic effect which appears to be consistent with the presence of genes that either cannot propagate their failure or whose function can be replaced by other components of the network. Wuchty S, et al. **The architecture of biological networks.**

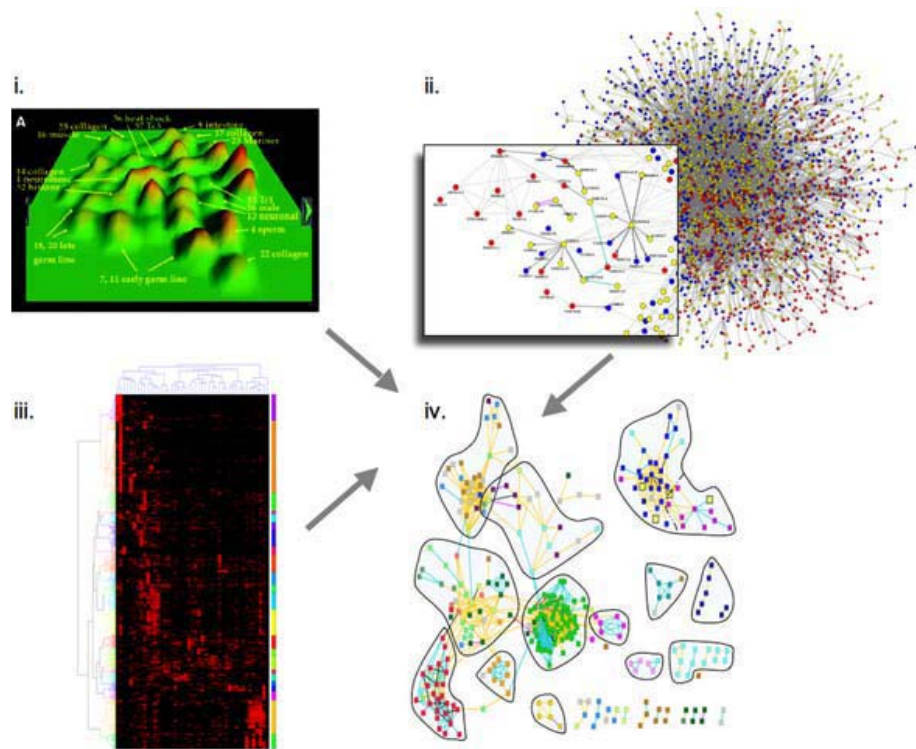
28 “By itself, the fact that a network has scale free properties is of limited use to biologist. Power laws occur very widely in nature and can have many different mechanistic origins. If we wish to obtain testable biological insights, we must probe further into the substructure of the network.” Bray Dennis. **Molecular networks: the top-down view.** Science. Vol.301. September, 2003.

29 La mayoría de los estudios de redes complejas, consideran a éstas como isotrópicas, en el sentido de que no tienen una clara de definición de entradas y salidas, los modelos que lo hacen como los de redes neuronales, consideran tales propiedades.

30 “Most of work at present focuses on the totality of interactions or snapshots of activity in a few selected environments and in an abstract space. However, a cell’s internal state or position in the cell cycle, for example, is a key determinant of actual interactions that requires data collection in distinct functional and temporal states. Equally importantly, all these

**Figura 8.4. El proceso de integración de los estudios de sistemas moleculares termina con la comprensión del origen, desarrollo y expresión de las redes de interacción molecular.**

Estudios sistémicos combinados para determinar las funciones citológicas. i. Correlaciones transcripcionales ; ii) información de interacciones proteína-proteína iii. Estudios de perturbaciones genómicas globales con ARN interferencias y por último v. estudios de las correlaciones de los tres estudios. Tomado de Piano F. et al. 2006.Op. Cit



nas comienzan a recopilarse.

El mantenimiento de los distintos estados fenotípicos de una célula dentro de un organismo multicelular, como el estado de proliferación o diferenciación en tipos especializados, así como las transiciones entre estados, son gobernados por una red genómica que consiste en cerca de 10000 genes que regulan la expresión general. Pese a los estudios de redes complejas no queda claro aún cómo es que la red de interacciones puede generar respuestas globales coherentes con manifestaciones macroscópicas específicas.<sup>31</sup>

*interactions take place in the context of the cell's physical existence. So, its unique intracellular milieu, three dimensional shape, anatomical architecture, compartmentalization and the state of its cytoskeleton are likely to further restrict the potential interactions in cellular networks.*" Barabási AL. et al. **Network Biology: understanding the cell's functional organization.** Nature Reviews Genetic. Vol.5, Feb, 2004.

<sup>31</sup> Although data on the topology of large biological and non biological networks have become available in the past few years, analysis has been largely limited to the characterization of their static topology. And it has not been possible previously to model or experimentally measure the dynamic behavior of such complex networks due to the lack of appropriate information or tools. Huang Sui, et al. **Cell fates as high dimensional attractor states of a complex gene regulatory network.** Physical Review Letters, Vol. 94 april 2005.

Y es que faltan estudios experimentales que puedan corroborar las interpretaciones topológicas aplicadas al cáncer: la mayoría de los análisis globales sólo dan una impresión general del funcionamiento de una red, es necesario pues reducir la escala, para comprender los subsistemas que muchas veces se encuentran en distintos espacios dentro de la célula.<sup>32</sup>

Modelos computacionales de redes complejas genéricas sugieren que las redes azarosas con arquitectura particular, pueden producir dinámicas ordenadas en las que se presentan algunos estados atractores en los que una gran porción de los genes se mantienen estacionarios a pesar su de interdependencia global. Usando "gene expression profiling" para mostrar que las trayectorias de diferenciación de neutrófilos convergen a un estado común desde diferentes direcciones de un espacio de 2773 estados de expresión génica, siendo una prueba de un atractor estable de alta

<sup>32</sup> "But the results obtained so far are encouraging and demonstrate the need for analysis at multiple levels- from the global graph-theoretic view, through hierarchical levels of subsystems, down to individual network motifs. We have a new continent to explore and will need maps at every scale to find our way." Bray Dennis. **Molecular Networks: the top-down view.** Science, Vol 301, 2003

dimensión que representa un fenotipo celular distinto<sup>33</sup>. Figura 8.4

Así mismo la teoría de redes tanto en su estudio topológico como en el dinámico, se han concentrado en el proceso de tumorigenesis, dejando de lado, como un efecto concomitante, el intrincado y aún desconocido proceso de metástasis e invasión celular. Y es que aunque los estudios “ómicos” articulados con los modelos de redes, consideran ya al fenotipo celular y canceroso como la integración sistémica de los diversos componentes moleculares, es decir considerar a la célula como un sistema bioquímico regulado por los dictámenes genómicos. Estos estudios siguen abstrayendo las fuerzas y estructuras mecánicas que no necesariamente son deducibles de la información genética ni de los procesos bioquímicos de tales modelos.

## II. La célula como sistema mecánico.

### Consideraciones genéricas: Más allá de los elementos genéticos.

a. **La comprensión del fenotipo celular (normal y canceroso) no puede reducirse a la integración funcional de las interacciones moleculares, ya que la célula no sólo es un sistema acuoso donde se desarrollan los procesos bioquímicos necesarios para la vida, sino que es también un sistema de estructuras y fuerzas mecánicas que a su vez influyen determinantemente en la dinámica celular, al articular y transducir señales del medio ambiente en respuestas bioquímicas específicas.**

b. Hemos visto que el citoesqueleto es la estructura que permite el arreglo de los componentes internos de las células, el mantenimiento de la forma, de la estabilidad física, y del movimiento celular<sup>34</sup>. Cumple un papel determinante también en el arreglo de los organelos en el proceso de división celular<sup>35</sup>.

<sup>33</sup> Ídem.

<sup>34</sup> 7.1 Fundamentos Biológicos/VII Transducción de las fuerzas estructurales.../A) Los tres dominios...

<sup>35</sup> Alberts, B. et al. 2002. Op. Cit.p.907.

b. **El modelo de tensegridad propuesto en este trabajo representa la mejor teoría, hasta ahora, para explicar el modo en que la célula regula su tensión celular con respecto al ambiente.** Para éste, los componentes del citoesqueleto actúan como un sistema, es decir, logran darle a la célula propiedades de rigidez que no son explicables por la dinámica específica de cada estructura sino por sus interacciones globales.

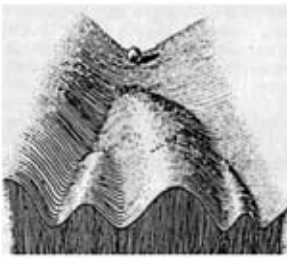
c. Aunque la célula presenta procesos que la hacen parecer como una bolsa donde se llevan a cabo las reacciones moleculares de manera acuosa y difusiva, las pruebas recabadas en este trabajo muestran una nueva visión que la asume como un **sistema estructural compuesto de elementos discretos (los tres sistemas proteicos del citoesqueleto) de tensión y comprensión que la hacen estar en constante estado de tensión regulada o liberada por el medio extracelular y relacionada transduccionalmente con las vías de señalización intracelular**<sup>36</sup>.

d. Las células se adhieren a los sustratos en puntos localizados, y desde estos puntos pueden modificar la estructura global (por ejemplo en la motilidad celular). El modelo de tensegridad, permite explicar esto y además articularlos con el agrupamiento también focalizado, de las integrinas.

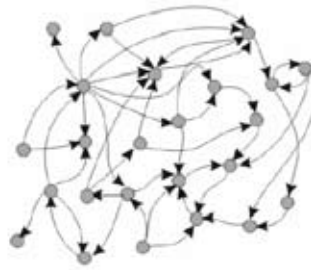
e. Los modelos que consideran a la célula como un viscoso continuo (y no como un discreto mecánico, como lo hace el de tensegridad) también tienen respuestas a los fenómenos mecanosensibles observados en el nivel celular, sin embargo **el modelo de tensegridad logra integrar otras propiedades imprescindibles para el mantenimiento de las estructuras y funciones biológicas como son la multimodularidad (donde existen diversos microsistemas independientes) y la de jerarquía (donde una estructura es parte de una superestructura, etc).**

f. Más allá de aceptar o no, las pruebas que corroborarían o descartarían el modelo de tensegridad, lo que hoy se vuelve ineludible es el comprender el modo en que los componentes biológicos, que a su vez son componentes bio-

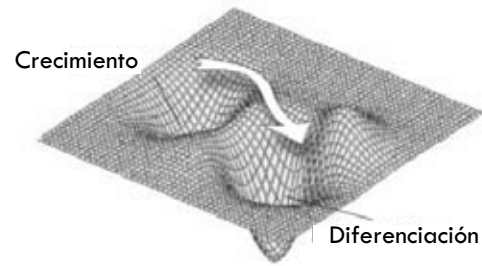
<sup>36</sup> 7.1 Fundamentos Biológicos/VII Transducción de las fuerzas estructurales.../F) El modelo de tensegridad.



**Paisaje epigenético de Waddington**



**Red global de regulación genómica**



**Cambio del estado celular en un paisaje de atractores**

**Figura 8.5 El paisaje epigenético: de la metáfora al mecanismo.**

El modelo de Waddington propuesto en 1940 como una metáfora para explicar cómo es que una célula decide entre destinos discretos durante el desarrollo. Trabajos recientes sugieren que este concepto podría referirse como una manifestación de las restricciones dinámicas que subyacen la totalidad de la red de interacciones de regulación genética, la cual crea un estado y espacio génico con el carácter de un paisaje atractor (derecha). En este paisaje, los distintos destinos celulares, como el crecimiento, la diferenciación, la apoptosis y los diferentes linajes de las células troncales representan distintos valles (atractores) en el paisaje común. Las células podrían tomar múltiples caminos para cruzar una cima, sin embargo, ellas seguirán moviéndose hasta que lleguen a la parte baja de un valle; estos pocos puntos o atractores son el número limitado de estados basales que una célula puede exhibir. Modificado de Ingber DE. *Mechanical control of tissue morphogenesis during embryological development*. In. J. Dev. Biol. Vol. 50. 2006.

químicos, pueden determinar y ser determinados por propiedades y fuerzas mecánicas<sup>37</sup>. El estudio de tensegridad es una propuesta creativa, innovadora y articuladora de muchas observaciones experimentales, y aunque quizás es aún muy limitado para explicar el componente mecánico de las células y del fenotipo canceroso representa un ejemplo de nuevas propuestas transdisciplinarias (desde la arquitectura hasta la biología molecular).

### III. La célula cancerosa como sistema bio-mecánico en el ambiente.

#### A) La patogénia intracelular del cáncer está acoplada al contexto celular.

Dentro de las características que presenta el

<sup>37</sup> The main function of the cytoskeleton is to organize space on a scale much larger than individual proteins (typically several micrometers to a millimetre). The highly dynamic nature of most cytoskeleton structures requires the use of tools allowing the description of spatio-temporal process. Karsenti E et al. *Modelling microtubule patterns*. Nature Cell Biology. Vol.8. No.11. 2006.

fenotipo canceroso se incluye la progresiva autosuficiencia y autonomía del comportamiento celular con respecto al ambiente<sup>38</sup>. Las células cancerosas siguen proliferando aún cuando están desprovistas de uniones a sustratos, mientras que las células normales detienen su proliferación.

Así mismo el proceso de angiogénesis implica múltiples mecanismos de transformación del ambiente histológico, donde las células cancerosas toman un papel activador de varias vías de organización histológica<sup>39</sup>.

Y es que las redes de interacción genómicas, proteómicas, transcriptómicas, o metabolómicas presentes en el nivel intracelular de los organismos multicelulares están determinadas y acopladas con el contexto histológico y el microambiente físico-químico del que forman parte.

#### B) Consideraciones Genéricas: la célula como sistema.

La célula es un sistema que resulta de la interacción compleja entre elementos y fuerzas intra

<sup>38</sup> Cfr. 7.1 *Fundamentos Biológicos, apartado VI*, de este trabajo.

<sup>39</sup> Farrel, Alison. *Bloodlines*. Nature Milestones Cancer. April, 2006.

y extracelulares (figura 8.5): i. e. moléculas, fuerzas bioquímicas y mecánicas, cuya comprensión no se deduce directamente del análisis específico de sus partes (sean genes, transcritos, o proteínas del citoesqueleto), sino a través de la emergencia de nuevas propiedades, patrones unívocos como la proliferación y el carácter metastático que la hacen ser un sistema en sí mismo, un sistema complejo.

a. Pese a su intrincada complejidad, la fenomenología biológica<sup>40</sup> del cáncer muestra la necesidad de comprender los modos en que numerosos y distintos factores interconectados dan origen a patrones y procesos unívocos<sup>41</sup> y característicos de esta enfermedad, especialmente la tumorigénesis: proliferación desmedida de células, y la metástasis.

b. La comprensión de las interacciones materiales que dan lugar al fenotipo canceroso deben contemplar los diversos niveles de organización biológica que se codeterminan para dar lugar al fenotipo canceroso y que incluyen fundamentalmente los sistemas genéticos, proteicos, celulares, histológicos y homeostáticos.

c. Para comprender la emergencia del fenotipo celular desde la intrincada red de interacciones, se han hecho asociaciones con los atractores<sup>42</sup> que presentan los sistemas complejos, donde las redes de interacción intracelulares y las propiedades que presentan indican que son procesos autorganizados con dinámicas no lineales.

d. De hecho, el grupo de Ingber, ha recuperado la propuesta que hiciera Waddington desde la década de los 50's que planteaba que las posibilidades de los estados celulares estaban restringidas dentro de un paisaje epigenético en el que sólo se podrían manifestar ciertos estados celulares, como lo es la proliferación y la diferenciación<sup>43</sup>. Los datos recientes indican que tal

40 Cfr. 7.1 Fundamentos Biológicos.

41 *One important aspect of cells is that they represent the boundary of the molecular scale. Considering that molecules are subject to random thermal motions, how a cell become organized and fulfill its biological function?* Karsenti Eric et al. **Modelling microtubule patterns**. Nature Cell Biology. Vol. 8. No.11. 2006.

42 Fundamentos físicos/III Los sistemas complejos y .../B) Principales categorías.

43 *Our work suggest that the relative position of a cell in this landscape determines its developmental potential, rather than cell fate resulting from activation of a particular "instruc-*

propuesta parece ser el siguiente paso en la investigación sobre las interacciones intracelulares. Las redes genéticas actúan como un sistema con propiedades que le son propias y que no se encuentran en lo genes. Figura 8.5.

#### IV. El microambiente canceroso como sistema.

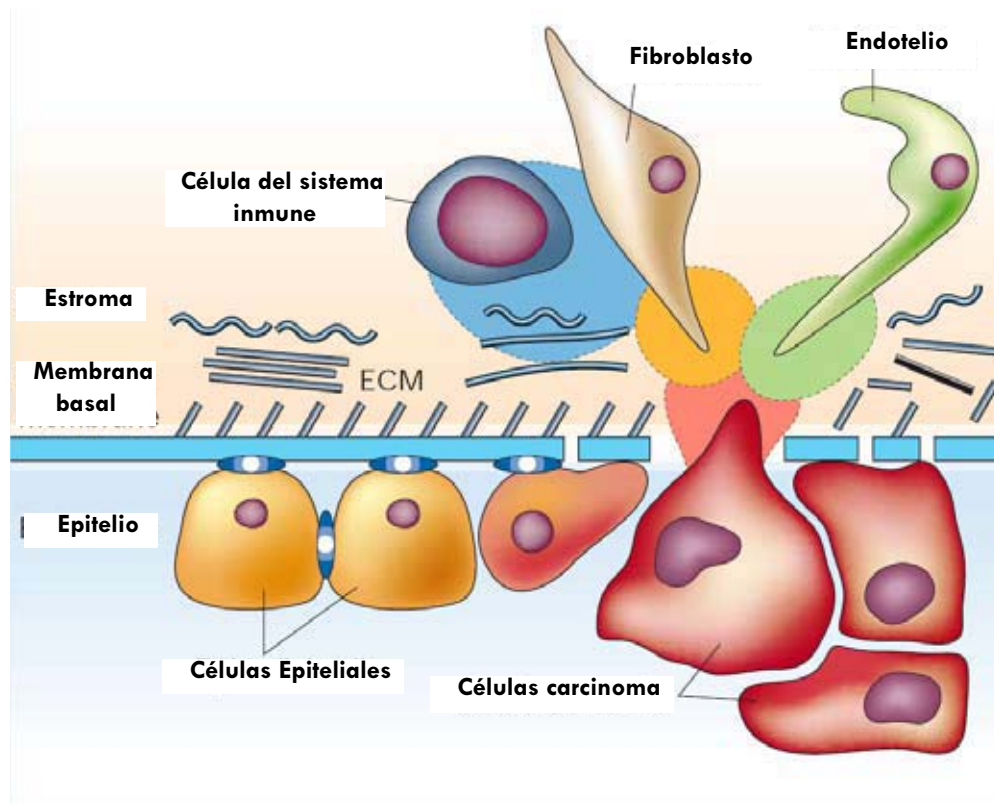
**A) Existen innumerables datos que corroboran que el cáncer es una enfermedad donde se transforma, utiliza, trasciende y destruye los microambientes normales que existen en el nivel histológico. Así mismo, la fenomenología del cáncer muestra un constante desarreglo de los compartimentos celulares, es decir un rompimiento de las fronteras entre los tejidos normales tanto en su etapa originaria como en el desarrollo de la metástasis.**

En los fundamentos biológicos hemos ya demostrado que en el nivel genético, la gran mayoría de los genes involucrados en el fenotipo canceroso están estrechamente relacionados con funciones que abarcan el amplio espectro de la socialización celular, es decir, la regulación del comportamiento celular con respecto al ambiente y las señales que recibe de su contexto, sea de

---

*tive" pathway or linear series of specific genes. The existence of attractors in the genome-wide regulatory network is important because it can explain how a non-specific stimulus like cell shape biochemical machinery responsible for distinct cell fate switches that are actuated by soluble factors that bind to specific cell surface receptors. Even more important, it explains how cells can simultaneously sense multiple inputs-chemical, adhesive and mechanical-and yet only switch on one of limited number of specific and reproducible phenotypic responses (e.g growth or differentiation or apoptosis).(...)* Cells and tissues are precisely constructed so as to optimally integrate their structural and information processing networks in order to produce spatial variations in cell growth, function and discrete developmental lineage switches, that optimally fit their local mechanical and chemical environment. I Ingber DE. **Mechanical control of tissue morphogenesis during embryological development**. In. J. Dev. Biol. Vol. 50. 2006.





**Fig. 8.6. Microambiente del campo de invasión del tumor en el huésped.**

El carcinoma invasivo es considerado como una patología de múltiples sociedades celulares que inhabilitan la unidad entre el epitelio-mesénquima y el estroma. La transición hacia el carcinoma invasivo es precedida por la activación de fibroblastos, células inmunes y endoteliales. La invasión ocurre en una zona localizada de interacción y cooperación de las células estromales con el epitelio pre-maligno (las zonas marcadas con líneas punteadas). Intercambio de citocinas y enzimas entre las células participantes estimulan la migración de ambos tipos de células hacia cada una de ellas y modifican la matriz extracelular de la membrana basal. El resultado es una ruptura de las fronteras del tejido. Tomado de Lance, et al. 2001. Op. Cit.

otras células o de señales parácrinas<sup>44</sup>.

En el nivel histológico, hemos visto ya que el carácter de maligno o benigno que puede tener un tumor, se debe a la capacidad de este de trascender y establecerse en nuevos tejidos<sup>45</sup>; la metástasis<sup>46</sup>.

Ya que los tejidos están organizados en compartimentos separados entre ellos por dos tipos

44 Cfr. 7.1 Fundamentos Biológicos, apartado VII, de este trabajo.

45 "A tumor is characterized by (...) the ability to grow in at least three different tissue compartments: the original compartment, the mesenchyme of the primary site (tumor invasion); and distant mesenchyme (tumor metastasis)." Connolly, James, et al. *Principles of Cancer pathology*. Cancer Medicine.

46 Cfr. 7.1 Fundamentos Biológicos.III, inciso B.

de matriz extracelular (ECM): la membrana basal, y el tejido conectivo intersticial. La metástasis implica la interacción directa con la ECM, desde atravesar la membrana basal, el tejido intersticial y en última instancia ganar acceso a la circulación<sup>47</sup>. Figura 8.6

El ambiente histológico no sólo es alterado en las etapas posteriores de la carcinogénesis, inflamaciones causadas por patógenos como *Helicobacter pylori*, y otros padecimiento y respuestas autoinmunes como la colitis ulcerativa<sup>48</sup> y res-

47 Kumar V. et al. *Pathology basis of disease*. 7th ed. Elsevier Saunders. 2005.

48 "In humans, inflammation caused by the gastric pathogen *Helicobacter pylori* is a major risk factor for the development of gastric cancer. Similarly, chronic inflammation caused by the autoimmune disease ulcerative colitis stimulates epithelial cyst formation and progression to tumors. In all these cases,

puestas a heridas<sup>49</sup>, presentan una disrupción del microambiente histológico (que es un factor preponderante para el desarrollo del cáncer) debido a respuestas sistémicas.

Así mismo la proliferación desmedida no es un patrón exclusivo del cáncer y por lo tanto no es el único criterio de definición y diagnóstico de la enfermedad<sup>50</sup>.

El fenotipo canceroso debe entenderse no en el aspecto de células individuales, sino en la coordinación y determinación de las células en distintos niveles de organización funcional que en última instancia corresponden al del organismo en cuanto tal<sup>51</sup>.

## B) Consideraciones Genéricas: el papel del microambiente celular.

a. El fenotipo no puede explicarse únicamente a partir de la interacción interna de elementos o estructuras bioquímicas o mecánicas. Toda célula, cancerosa o no, que forma parte de un organismo multicelular constituye un microambiente al interaccionar mecánica y bioquímicamente con: 1) la matriz extracelular, 2) las células vecinas y 3) los factores de control y de sobrevivencia del medio extracelular. Figura 8.7. Una de las propiedades más importantes del cáncer, es precisamente su independencia parcial a estos controles de anclaje y regulación celular, y son una de las pruebas contundentes del papel primordial del microam-

---

*the characteristic for the disrupted microenvironment are quite complex: the cytokine profiles and the tissue architecture become dramatically altered, and remodeling of the ECM is associated with changes in the chemical composition and structural properties.*" Radisky Derek y Bissel Mina. **Respect thy neighbor**. Science. Vol 203, 6, Feb, 2004.

49 "It would seem tumors have preempted and subverted for their own purposes, a fundamental mechanism, the wound healing response, as the means to acquire the stroma they need to grow and spread". Connolly. Op. Cit.

50 "Abnormal growth patterns can be observed in benign tumor, and certain normal tissues, such as bone and intestine". Ingber Donald. **Cancer as a disease of epithelial-mesenchymal interactions and extracellular matrix regulation**. Differentiation. Vol. 70:547-560. 2002.

51 "The reality is that cancer is not just a disease of the cell. In addition to increased growth, classic hallmarks of malignancy include loss of normal tissue architecture, breakdown of tissue boundaries, stromal changes, angiogenesis and compromise of distant organs through metastatic spread (...) Cancer therefore may be viewed to result from deregulation of the finely coordinated process that govern how individual cells are integrated into tissues, tissues into organs, and organs into a functional living organism. *Ídem*.

biente canceroso<sup>52</sup>.

b. Si bien los estudios sistémicos permiten comprender las interacciones moleculares globales que ocurren a nivel celular, el estudio del cáncer muestra que no basta con comprender el nivel celular de la enfermedad o de los organismos multicelulares. La misma información genómico-funcional del cáncer indica que los genes están relacionados con la con el modo en que la célula interactúa con el ambiente y con otras células<sup>53</sup>.

c. Hemos visto en este trabajo que el fenotipo celular depende de su interacción con el ambiente para proseguir o incluso para revertirse. Este está conformado por diversos componentes solubles, como factores de crecimiento pero también de factores mecánicos como la tensión o rigidez del sustrato.

d. La matriz extracelular impone la dinámica celular en al menos dos niveles:

i) Haciendo que el estado celular dependa crucialmente del anclaje al medio extracelular. El cáncer es de hecho una independencia parcial de este control<sup>54</sup>.

ii) Determinando diversos fenotipos bajo un mismo flujo de factores de regulación solubles. Cambiando la forma y articulación de la célula a la matriz, con la variación de la distribución y focalización de los sustratos, se pueden obtener respuestas diferenciadas, que van desde la apoptosis hasta la proliferación celular<sup>55</sup>.

e. El control mecánico de la diferenciación y del crecimiento celular, representa una evidencia fuerte para re-considerar la concepción genética del cáncer y la misma definición biomédica<sup>56</sup>. La proliferación celular desmedida puede presentarse en eventos normales (como heridas o en el mismo desarrollo) y sin necesidad de mutaciones o cambios esenciales en los genes que la regulan.

f. Toda célula en un organismo adulto está determinada apriorísticamente por el ambiente en la que vive. Pero las células también determinan el microambiente y el cáncer es una de las enferme-

---

52 7.1 Fundamentos Biológicos/VI El fenotipo canceroso.

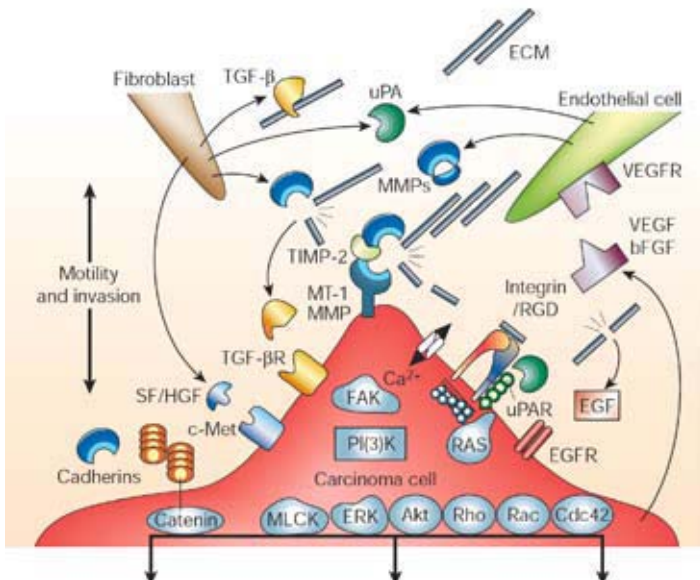
53 7.1 Fundamentos Biológicos/VII Bases Moleculares...

54 *Ídem*.

55 Cfr. Figura 7.2.6. Control de la forma celular independientemente del área total de contactos con la matriz.

56 3. Planteamiento del problema.





**Fig. 8.7. Interacciones moleculares en el frente de invasión.**

Motilidad y la invasión son un proceso bidireccional. Los fibroblastos producen quimioattractantes como SF/HGF, el cual estimula la motilidad de las células tumorales al unirse con el receptor Met (c-Met). Las células tumorales producen factores de angiogénesis como VEGF y bFGF, que se unen a receptores de las células vasculares del estroma causando un incremento en la permeabilidad, una proliferación del endotelio, migración e invasión. Los fibroblastos y las células endoteliales del estroma producen enzimas de latencia como MMPs y uPA, que se acoplan al invadopodia del carcinoma para activarlo y de este modo degradar ECM para abrir camino. La degradación de la ECM libera factores de crecimiento como TGF-β y EGF, que se unen a receptores cognados (TGF-βR + uPAR) del carcinoma. La proteólisis de la ECM también expone sitios de RGD, que son reconocidos después por las integrinas. Interacciones entre las vías de señalización dentro de las células del carcinoma activan motilidad, proliferación y nuevas señales de sobrevivencia. Por ejemplo, la fosforilización de FAK a través de Met y de señalizaciones vía integrinas transluce las señales de Ras, PI(3)K, B.catenina y MLCK, provocando un rearrreglo del citoesqueleto, la activación de ERK mitogénesis y mantenimiento de la sobrevivencia por la fosforilización de Akt. Modificado de Lance et al. 2001. Op. Cit.

dades que más reflejan este proceso: las células cancerosas deben cambiar el contexto para invadir nuevos tejidos y llegar por ejemplo al torrente sanguíneo donde viajarán hasta regiones distantes para determinar una vez más el microambiente necesario para proliferar y expandirse. (Véase fig 9.8)

g. El estudio del microambiente canceroso es ya una superación del esquema unicelular, ya que implica necesariamente la interacción con otros sistemas biológicos. Sin embargo, este tipo de estudios tiene fuertes limitaciones si no se considera que el microambiente está a su vez determinado por la arquitectura del tejido en que aparece la neoplasia.

h. Así mismo, aunque en este trabajo se concentró el estudio sobre los factores mecánicos, el papel de los factores solubles de crecimiento o inhibición de la proliferación, que ha sido ampliamente estudiado, debe articularse con la regulación que impone la matriz extracelular.

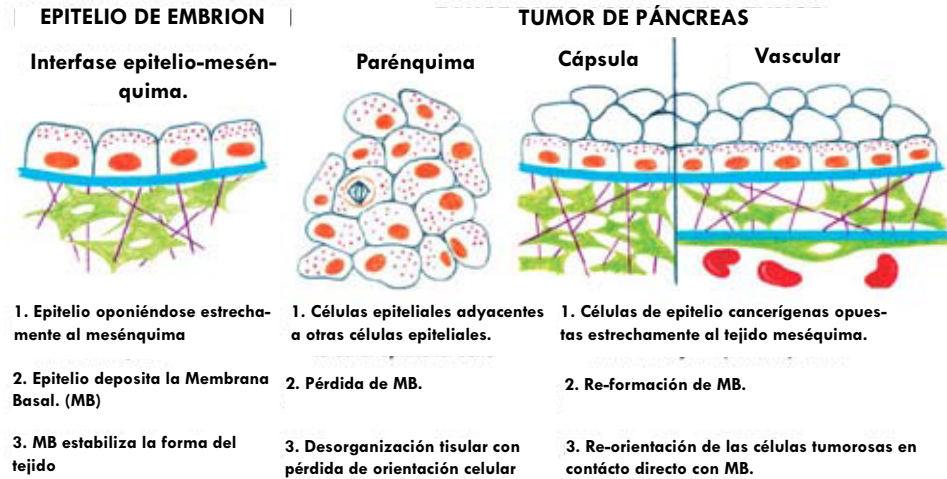
### C) Consideraciones Genéricas: el microambiente como contexto histológico.

a. En los fundamentos biológicos<sup>57</sup> de este trabajo hemos mostrado ya que los organismos multicelulares regulan su división celular, la formación de patrones, la morfogénesis y la diferenciación celular a través de mecanismos que trascienden el nivel del programa genético hacia aspectos físico-químicos. Así mismo, las respuestas a daños y alteraciones que sufre el organismo a lo largo de su vida, implican el control preciso de mecanismos de adaptación. Todos estos procesos requieren de una organización jerárquica, donde los diversos compartimentos, tejidos, órganos mantengan sus respectivas estructuras y funciones. Así pues, todas las células individuales, incluyendo las células cancerosas forman parte de este microambiente diferenciado que constituye un organismo multicelular.

La gran mayoría de las revisiones amplias sobre el cáncer que se consultaron en este trabajo, consideran a este enfermedad como una alteración no sólo de individuos celulares sino de la sociedad celular en sí<sup>58</sup>. El cáncer no es sólo la transformación de células individuales hacia un

57 Cfr. 7.1 Fundamentos Biológicos, apartado III, de este trabajo.

58 "The body of an animal operates as a society or ecosystem whose individual members are cells, reproducing by cell division and organized into collaborative assemblies or tissues(...) To coordinate their behavior, the cells send, receive, and interpret an elaborate set of signals that serve as social controls, telling each of them how to act.(...)Molecular disturbances that upset this harmony mean trouble for a multicellular society". Albert Bruce, et al. 2002. Op. Cit.



**Fig. 8.8 La organización del epitelio en el embrión y en un tumor pancreático.**

La línea sólida representa la membrana basal que está justo debajo del epitelio en su interfase con el mesénquima o estroma. Centro: Nótese cómo el tumor en el parénquima, al estar libre de anclaje, y por lo tanto de regulación por la membrana basal, adquiere un crecimiento desorganizado y sin ninguna orientación. Derecha, al reparar y reformar la membrana basal, los tejidos se alinean y se separan, y adquiere un control de su crecimiento. Modificado de Ingber D. 2002. Op. Cit.

estado de proliferación celular, sino que es una disrupción en las formas en que los tejidos regulan sus procesos<sup>59</sup> afectando las interacciones sistémicas con el organismo que las funda, es decir es una alteración de los contextos celulares que existen en los animales.<sup>60</sup>

**b. Generalidad del nicho epitelial.**

El 90% de los cánceres ocurren en el epitelio<sup>61</sup>. Esto puede ser explicado por el hecho de que tales tejidos (por ejemplo, la piel, el tracto respiratorio, urogenital y alimentario) están expuestos al ambiente donde puede haber sustancias o factores carcinogénicos como rayos ultravioletas, humo del cigarro, asbestos, etc.

59 "Malignancy is a state that emerges from a tumour-host microenvironment in which the host participates in the induction, selection and expansion of neoplastic cells". Liotta Lance, Kohn Elise. *The microenvironment of the tumour-host interface*. Nature. Vol 411, 17, may,2001.

60 "Context is everything for cells and, in addition to the importance of finding an appropriate blood supply, tumorigenic potential will often only be realized when cells find themselves in a tissue environment that they can subvert to their advantage". Schuldt Alison. *Environmental awareness*. Nature Milestones, Cancer. April, 2006.

61 Eccles, Suzzane. 2001. Op. Cit.

**c.. Propiedades estructurales del tejido epitelial.**

Las características de sostén protección y de compartimentalización que tiene el tejido epitelial<sup>62</sup>, así como las propiedades de polarización<sup>63</sup> y de fuerte afinidad por la matriz extracelular de sus células<sup>64</sup>, lo hacen relacionarse con procesos esenciales del desarrollo y la homeostasis de los organismos multicelulares. Los estudios de patología del cáncer muestran que las moléculas de unión del epitelio con la membrana basal están sobre-expresados y distribuidos indiferenciadamente en las células cancerosas<sup>65</sup>

62 In the adult, normal epithelial cells are polarized and organized broadly into squamous sheets or secretory structures via intracellular attachments including desmosomes, tight junctions and adherens junctions. Ídem.

63 "All epithelial have an apical surface, a free surface exposed to the body exterior or the cavity of an internal organ, and attached basal surface. All epithelial exhibit polarity, meaning those near the basal surface in both structure and function." Marieb, Elaine. *Human anatomy and physiology*. Adission Wesley Longman Inc. 2000. p115.

64 Normal epithelial cells Express high affinity receptors (typically members of the integrin and immunoglobulin families of proteins) for basement membrane laminin that are polarized to their basal surface. Kumar V. et al. 2005. Op. Cit.

65 There seems to be a correlation between the density of laminin receptors and invasiveness in cancer of the breast

alterando de este modo las cualidades específicas de este tipo de tejidos. Figura 8.8.

#### d. Mecanismos de regulación espacial.

La compartimentalización que genera el tejido epitelial va de la mano de varios sistemas de protección que permiten asegurar que las células que están incorrectamente posicionadas no sobrevivan (proceso llamado anoikis). Las células cancerosas no responden a estas señales de regulación social<sup>66</sup>.

**El tejido epitelial está íntimamente relacionado y co-regulado con el mesénquima, y ambos dirigen múltiples procesos de regulación del desarrollo,** desde la gastrulación<sup>67</sup> hasta los procesos de creación de tejidos con formas tridimensionales especializadas como las redes de capilares<sup>68</sup> y el epitelio multilobular<sup>69</sup>; el cáncer modifica, utiliza o pervierte todos estos mecanismos.

e.1) Papel de la matriz extracelular.

La polarización de las células, evento crucial en el desarrollo de los organismos multicelulares, comienza cuando éstas se adhieren a su-

tratos fijos<sup>70</sup>. Es decir, la presencia de matrices extracelulares es imprescindible para el adecuado control de la diferenciación en el desarrollo de los organismos multicelulares. En contraste el fenotipo del cáncer muestra una independencia con respecto a estos anclajes esenciales. En los fundamentos biológicos de este trabajo hemos mostrado también que la regulación de los estados celulares no dependen únicamente de factores solubles, sino de la forma en que las células se encuentran ancladas a su medio extracelular<sup>71</sup>, este mecanismo de diferenciales de crecimiento es usado por los organismos multicelulares para la generación de formas tridimensionales y permite comprender la emergencia de células cancerosas en contextos específicos<sup>72</sup>.

## V. El tejido como sistema.

### A) Papel de la arquitectura tisular en el cáncer.

Diversos datos experimentales muestran que el cáncer es una disrupción en los mecanismos que unen y regulan la relación entre el epitelio y el mesénquima, y éstos con el estroma (matriz extracelular). El cáncer recapitula a su favor diversos mecanismos observados en el desarrollo y la homeostasis de los organismos multicelulares que están regulados por interacciones mecánicas específicas entre la célula y su contexto y que se transducen en respuestas celulares diferenciadas

#### 1) Daño de la matriz evento crucial en el cáncer.

Las transformaciones malignas de la matriz

---

and colon. (...)Neoplastic epithelial cells express a higher amount of integrins and produce integrins that are not present in the corresponding normal tissue. Ídem

66 "Viability of normal somatic cells requires survival signals that are idiosyncratic to each cell type; signals include soluble factors or direct physical interactions with neighboring cells or ECM. (...)metazoan somatic cells are in effect "trapped" within specialized trophic microenvironments within the body, dying should they wander or become displaced. Epithelial cells offer a particularly dramatic example of such somatic entrapment. Detachment from their neighbours or basal stroma triggers a spontaneous apoptotic suicide termed anoikis." Evan Gerard, Vousden Karen. Op. Cit.

67 "Gastrulation begins with an epithelial to mesenchymal transition, with the most vegetal mesodermal cells becoming motile and mesenchymal in form. These primary mesenchyme cells become detached from each other and from the hyaline layer, and migrate into the blastocoels as single cells, which have lost both their epithelial polarity and their cuboid shape." Wolpert Lewis. Et al. **Principles of development.** 2 ed. Oxford University Press. 2002.

68 Huang S., Ingber E. The **estructural and mechanical complexity of cell growth control** Nature Cell Biology. Vol.1 Sep.1999.

69 "The lung is an example. It originates from the endoderm lining the floor of the foregut. This epithelium buds and grows out into the neighboring mesenchyme to form the bronchial tree, a system of tubes that branch repeatedly as they extend. The same mesenchyme is also invaded by endothelial cells-the lining cells of blood vessels- to create the systems of closely opposed airways and blood vessels required for gas exchange in the lung. Albert Bruce, et al. **Molecular Cell Biology of de Cell.** 4th ed. Garland Publishing Inc, New York.2002

---

70 Cells polarize when they adhere and pull against a rigid substrate or another cell. Ingber DE. **Mechanical control of tissue morphogenesis during embryological development.** In. J. Dev. Biol. Vol. 50. 2006.

71 Cfr. **7.1 Fundamentos biológicos. VII, inciso E.**

72 "Some form of local control of cell sensitivity to grow stimuli must exist to produce and maintain these growth differentials that are so critical for normal tissue patterning. Importantly, progressive loss of this spatial control leads to the disorganization of normal tissue architecture that is the hallmark of neoplastic transformation. Cancer is not caused simply by uncontrolled growth in the sense of increased rates of cell proliferation; malignancy results when cells grow at times and in locations where proliferation is normally suppressed, that is, when they become autonomous of the normal controls that spatially constrain growth within living tissues. Huang, S. et al. 1999. Op. Cit.

extracelular son un paso imprescindible no sólo para el carácter local de la invasión cancerosa sino para el mismo proceso de iniciación del tumor. Y es que la matriz extracelular (membrana basal en el epitelio) constituye el andamiaje sobre el que se estructura el tejido epitelial. Cada vez que un nuevo epitelio es formado (empezando desde la emergencia del ectodermo y el endodermo), es simultáneamente acompañado por una acumulación de nueva membrana basal. Cuando se daña progresivamente los tejidos con sustancias carcinógenas, por ejemplo con esteroides sobre la próstata, se ha mostrado que se provoca una alteración de la expresión de proteínas de la ECM y metaloproteinasas en el estroma de lesiones displásticas y en tumores recién formados<sup>73</sup>.

### 2) La matriz extracelular y el estado celular.

La angiogénesis y la invasión son ejemplos del papel crucial que tienen las relaciones entre el epitelio y el estroma para la progresión de la enfermedad<sup>74</sup>. De hecho la combinación in Vitro de varios tejidos epiteliales cancerosos con un mesénquima normal de embrión resulta en una reversión del fenotipo maligno, evidenciado por la restauración de organización normal del epitelio y su histodiferenciación<sup>75</sup>. Y es que diversos estudios demuestran que el epitelio regula la citodiferenciación mientras que el mesénquima la histodiferenciación<sup>76</sup>. Así pues, el epitelio estabiliza físicamente la morfología del tejido al producir membrana basal, mientras que el mesénquima induce activamente cambios histogénicos al degradar la membrana basal en sitios selectivos.<sup>77</sup> En el cáncer se pierde este tipo de regulación.

### 3) La membrana basal como organizador espacial de los tejidos.

Los distintos estados celulares, como el crecimiento, diferenciación o la muerte dependen fuertemente en el grado de adhesión o la flexibi-

73 Ingber D. 2002. Op. Cit.

74 *Malignant cells perpetually stimulate host stromal and vascular cells to conduct physiological invasion. Within the same microenvironment, vascular sprouts migrate and invade towards the tumour mass while tumour cells migrate outwards in the opposite direction.* Lance.L. 2001. Op. Cit.

75 Ídem.

76 *"precise 3D form that the tissue will express ("histodifferentiation") is determined by the source of the mesenchyme. In contrast, the epitelium governs what specialized products of the cells will produce ("citodifferentiation").* Ingber Donald. 2002. Op. Cit.

77 Ídem.

lidad mecánica de su sustrato de ECM y por lo tanto del grado en el que estén físicamente extendidas. En general cuando la forma de las células endoteliales o fibroblastos está siendo modulada por la matriz extracelular, las células esparcidas proliferan; las que están totalmente retraídas entran en apoptosis y mueren y las que están moderadamente esparcidas permanecen quiescentes y se diferencian. Desde esta perspectiva Ingber ha propuesto que la membrana basal normalmente funciona como un organizador espacial del epitelio polarizado y que la pérdida progresiva de la membrana basal puede contribuir ampliamente a la desorganización neoplástica de las relaciones célula-célula del epitelio, que representa una señal de carcinogénesis.

### B) La matriz extracelular controla arquitectónicamente el desarrollo del tejido epitelial y la formación tumores.

Los datos descritos arriba indican que la membrana basal provee de diversas entradas al sistema de crecimiento y diferenciación durante la embriogénesis y su mantenimiento constante dirige el funcionamiento normal y la regulación del crecimiento en los tejidos adultos.

Existen diversas teorías que tratan de explicar los modos en que la matriz extracelular puede estar controlando la morfogénesis y el proceso canceroso. Una de las teorías más comunes es aquella que propone que la membrana basal sirve como una barrera que controla selectivamente el paso de moléculas, como citocinas y factores de crecimiento<sup>78</sup>.

Sin embargo hemos visto ya en otros apartados que los factores de crecimiento no son suficientes para explicar la inducción del crecimiento local o porqué son observadas células proliferativas en regiones suprabasales (es decir, lejos del flujo de factores) de epitelios pre-neoplásticos<sup>79</sup>.

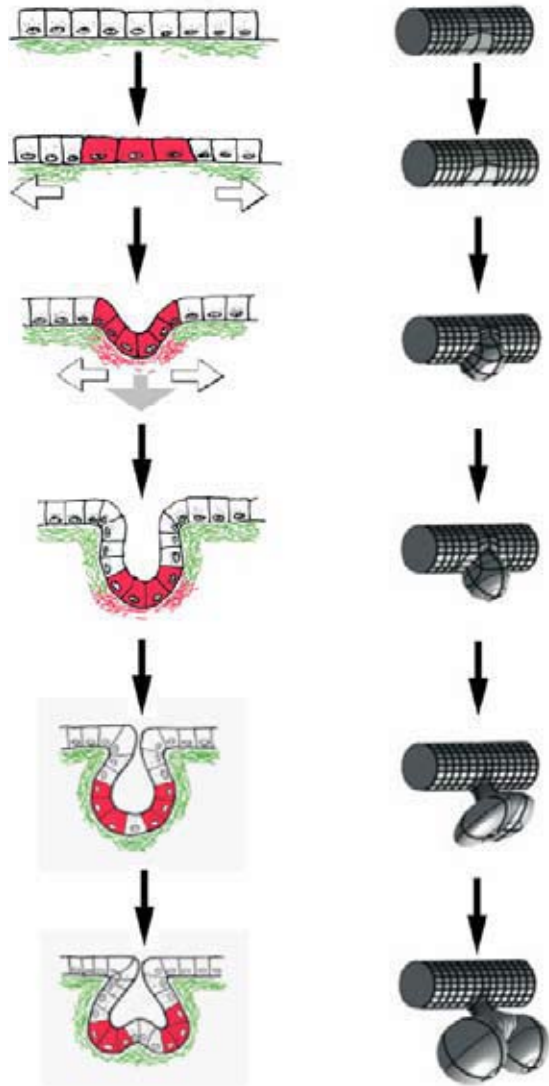
El grupo de Donald Ingber han propuesto desde hace más de dos décadas que la matriz extracelular puede contribuir tanto en la morfogénesis como en la formación de tumores a través de sus propiedades mecánicas, es decir, por su habilidad para resistir físicamente las fuerzas de tracción celular. En su modelo las regiones don-

78 Ingber DE. 2002. Op. Cit.

79 Cfr. Huang S. 1999 y Fundamentos Biológicos, Op. Cit.

**Fig. 8.9 Modelo micromecánico del control morfogénico durante el desarrollo del epitelio.**

Izquierda, incremento local en el recambio de la matriz extracelular debajo de la monocapa de células epiteliales provoca la formación de defectos locales en la membrana basal (verde), que se adelgaza y se estira localmente debido a la contracción y el tirón de las células epiteliales adherentes (flechas blancas) y del mesénquima que está debajo (flecha gris) que pre-tensiona la matriz. Las células rojas indican aquellas células adherentes a la región de la membrana basal que se estira como una media rota; estas células sufrirán un incremento en la tensión de su citoesqueleto relativo a las células que las rodean y de este modo se volverán más sensibles a los estímulos de crecimiento. La expansión de masa celular y la extensión de la matriz extracelular están altamente acopladas ya que la división celular camina de la mano con nuevos depósitos de membrana basal (rojo); esto conlleva a la formación de nuevas protuberancias en la región localizada. Derecha, distribuciones teóricas de la tensión dentro de la membrana basal de epitelio en desarrollo en distintos tiempos durante la morfogénesis. Un incremento en los espacios entre las líneas del campo de tensión, indica regiones donde la membrana basal se adelgaza y experimenta un incremento en la tensión mecánica (distorsión). Estas regiones de tensión incrementada se correlacionan precisamente con regiones de expansión epitelial y formación de nuevas protuberancias. Tomado de Ingber, D. 2006. Op. Cit.

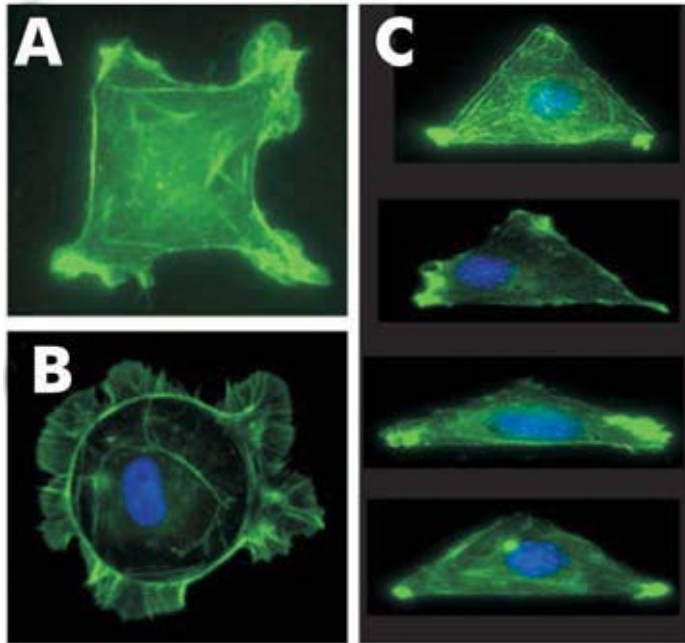


de la membrana basal se han adelgazado (por ejemplo en las esquinas donde hay una formación de una protuberancia) debido a un aumento en la degradación cíclica de la misma, mostrarán una mayor flexibilidad. Y ya que todos los tejidos presentan tensión isométrica o un estado de pre-tensión, un ligero agujero en la membrana basal estiraría más que el tejido inmediato. Estas alteraciones en la mecánica de del ECM cambiaría el balance de fuerzas que son transferidas a través de los receptores integrinas que conectan físicamente la matriz extracelular al citoesqueleto. La tensión incrementada promoverá la distorsión de la célula en estas regiones distendidas cambiando su sensibilidad a citocinas, y provocando un crecimiento localizado que dirige los patrones en los tejidos. Cfr. Fig. 8.9.

Diversos resultados experimentales han confirmado que la matriz extracelular ejerce este tipo de control mecánico sobre el comportamiento de las células endoteliales y epiteliales tanto in vivo como in Vitro.<sup>80</sup> Por ejemplo, cuando las células son colocadas sobre sustratos delimitados, pequeñas islas repletas de factores de movimiento como PDGF o GFF, las células extenderán lamilipodia, filipodia y microagujas que dirigen la migración celular. Sin embargo, la formación de estos nuevos procesos está físicamente restringido en el sentido de que se extenderán preferentemente en las esquinas de las células cuadradas, donde las células forman adhesiones focalizadas y ejercen su fuerza de tracción sobre la matriz extracelular. Cfr. Fig.8.1.7

80 Ídem.



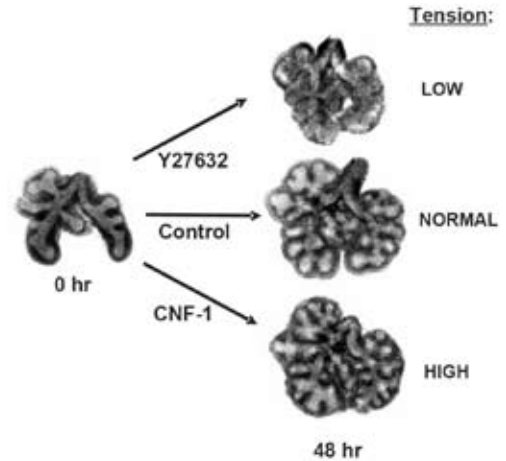


**Fig. 8.10. La flexibilidad mecánica de la matriz extracelular y la dirección física de la distorsión influye en la posición donde las células ensamblan sus adhesiones focalizadas y la orientación en la que se mueven.**

Micrografía de fluorescencia de fibroblastos cultivados en distintas formas geométricas de sustratos con ECM y estimulados con el factor de movimiento PDGF, después de haber teñido los filamentos de actina con rhodamine-phalloidin. Cuando las células cultivadas en islas de ECM de diferentes geometrías son estimuladas con factores de movimiento, ellas extienden preferentemente nuevos lamelipodias desde sus esquinas. Los procesos de movimiento de novo, son observados con más frecuencia en las esquinas con ángulos agudos que en las de ángulos obtusos; las células en islas circulares no muestran alguna vía de dirección. Modificado de Ingber, DE. 2006. Op. Cit.

En el caso del proceso canceroso, es ya un procedimiento común el observar una pérdida de los patrones propios del tejido epitelial y una disminución del grosor de la membrana basal y en ciertos elementos de la matriz extracelular.

Como en el desarrollo embrionario, cambios en la estructura de la membrana basal puede promover cambios en la sensibilidad a factores de crecimiento, sin embargo en el cáncer habrá un amontonamiento celular porque la membrana basal no se expande en paralelo con el crecimiento celular. El mantenimiento de este estado puede provocar la selección de clonas lo suficientemente autónomas con respecto a la membrana



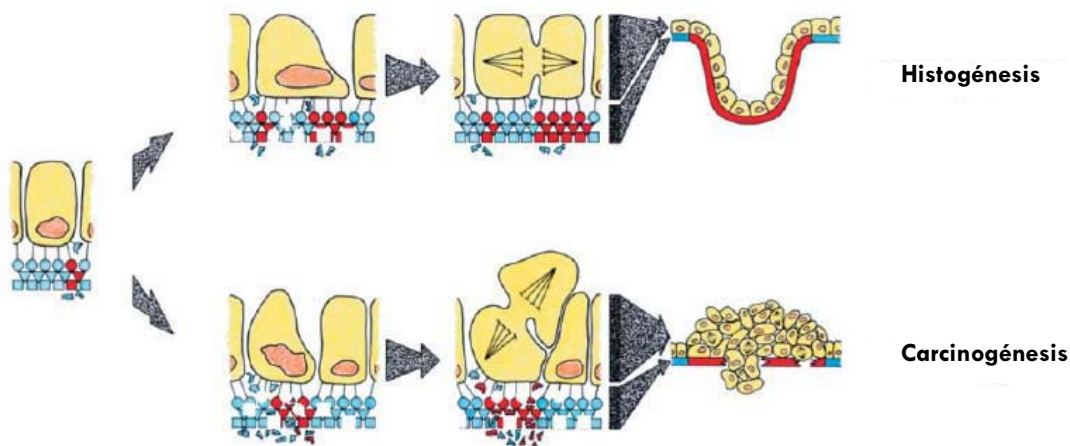
**Fig.8.11 Control de la morfogénesis del pulmón alterando la tensión del citoesqueleto con una modulación de la señalización de Rho.**

La ramificación del epitelio fue inhibido en pulmones rudimentarios de pulmón de ratón, cuando la tensión del citoesqueleto fue disipada con el inhibidor de Rho, Y27632 (arriba). Por el contrario, la ramificación del pulmón fue incrementada significativamente cuando la tensión del citoesqueleto fue aumentada al tratar los pulmones con el activador de Rho, CNF-1 (abajo). Tomado de Moore et al, 2005.

basal para crecer e invadir indefinidamente.<sup>81</sup> Cfr. Fig. 8.10

Si bien se llegó a pensar que la membrana basal tenía esta capacidad de modular el comportamiento del epitelio debido a la presencia de moléculas específicas de la matriz extracelular como laminina dentro de geles tridimensionales; sin embargo, diferenciaciones similares fueron inducidas al cultivar las células en geles rígidos cubiertos con varios tipos de moléculas, que restringen el esparcimiento de la célula de manera similar a lo observado en geles de ECM. En este caso es la habilidad de la matriz extracelular para resistir la tensión celular y promover la dis-

<sup>81</sup> "If these changes are maintained over many years and the growth stimulus is sustained, cells that grow free of anchorage in vivo may spontaneously emerge just as continued culturing of normal cells may lead to spontaneous transformation in vitro. This transformation would require that cells gain the ability to grow independent of both ECM adhesion and cell distortion to fully overcome normal crowd controls". Ingber, DE. 2002. Op. Cit



**Fig. 8.12 Diagrama esquemático de un modelo mecánico de la diferenciación de un tejido normal y canceroso basado en el remodelaje de la membrana basal y su correspondiente reestructuración tensional de la forma del tejido.**

Círculos, cuadros y triángulos indica diferentes componentes de la Membrana basal; figuras rotas, moléculas removidas por degradación; figuras rojas, nuevas moléculas añadidas.

Arriba, en la histogénesis normal, un incremento en el recambio de la membrana basal provoca un adelgazamiento de la membrana y una mayor flexibilidad, lo que promueve la distorsión y el crecimiento local. Debido a que un incremento en la división celular es acompañado por una expansión neta de membrana basal, las ramas del tejido salen e inician formación de patrones.

Abajo. Durante la carcinogénesis, un incremento en el recambio de la membrana basal puede también provocar un adelgazamiento de la membrana basal, distorsión y crecimiento. Sin embargo, como no se acumula la membrana, el tejido se desorganiza y se amontona. Si los estímulos de crecimiento pararan en este momento las células que no tienen contacto con la membrana entrarían en apoptosis o dejarían de crecer y de este modo el proceso de hiperplasia sería reversible. Una estimulación continua de la proliferación celular eventualmente resultaría en la selección de una subpoblación de células que adquieren la habilidad para sobrevivir y crecer libres de adhesiones con la membrana; en este momento el proceso de formación del tumor se vuelve irreversible. Si la progresiva desregulación del metabolismo de la membrana compromete la barrera física, la invasión celular puede ocurrir y entonces el tumor se vuelve maligno.

Modificado de Ingber, 2002. Op. Cit.

torsión celular, y no el rearrreglo tridimensional de ligandos específicos de ECM, lo que controla el comportamiento celular.

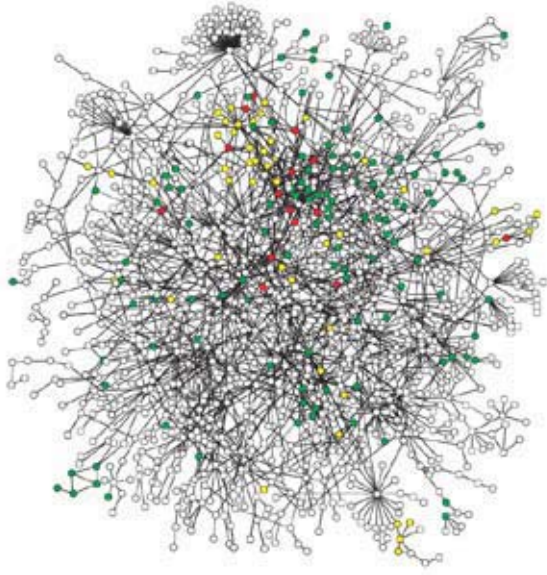
En experimentos recientes el grupo de Ingber, demostró que la morfogénesis de los tejidos puede ser controlado alterando el balance de fuerzas mecánicas. La generación de fuerza del citoesqueleto fue modulada en el pulmón rudimentario cultivado por 48 horas después de su aislamiento de un embrión de ratón en el día E12. Usando un inhibidor de ROCK (Rho-associated kinase) se logró suprimir la formación de protuberancias y se perdió el adelgazamiento común de la membrana basal. En contraste cuando la tensión del citoesqueleto fue incrementada activando Rho, con CNF-1 el ramificaje del pulmón fue acelerado<sup>82</sup>.8.11

<sup>82</sup> Moore, SW, et al. *Control of basement membrane remodeling and epithelial branching morphogenesis in embryonic*

Este tipo de experimentos permitieron corroborar también que al incrementar o reducir la tensión celular, respectivamente inhibe o promueve angiogénesis dentro del tejido conectivo vecino. De este modo el papel de la membrana basal como regulador de la tensión y por lo tanto de la dinámica celular está estrechamente relacionado con la etiología y la patología del cáncer.

**V. La estructura arquitectónica de los tejidos puede por sí mismo regular la forma, la orientación y el crecimiento de las células normales y cancerosas a través de una transducción de señales mecánicas (de la matriz extracelular, las integrinas y el citoesqueleto) en señales bioquímicas.** El modelo de tensegridad permite acoplar diversos datos que

*lung by Rho and cytoskeletal tension.* Developmental dynamics 232: 268-281.



**Fig. 8.13 Correlación cualitativa entre las proteínas del citoesqueleto y las de señalización.**

El agrupamiento más grande de 148 proteínas interactivas de la base de datos por Uetz. En este agrupamiento, los puntos amarillos y los verdes denotan proteínas del citoesqueleto y de señalización, respectivamente. Las proteínas en rojo están unidas por las dos subclases. El agrupamiento análogo en la red contiene 4198 proteínas, pero no es mostrado debido a que la densidad de proteínas era demasiado para una examinación visual. Una inspección cualitativa de esta red sugiere correlaciones entre el citoesqueleto y las proteínas de señalización debido a que la mayoría de estos dos grupos de proteínas forman agrupamiento relativamente localizados dentro de la red. Forgacs Gabor, et al. 2004. Op.Cit.

apuntan hacia un estado de pre-tensión en los sistemas biológicos y ayuda entender los modos en que las fuerzas mecánicas pueden ser integradas y transformadas en diversos niveles de organización biológica y en distintos estados de la fenomenología del cáncer. Figura 8.12.

Hemos ya visto en los fundamentos biológicos de este trabajo que el modelo de tensegridad permite entender los modos en que las fuerzas mecánicas del medio extracelular pueden ser sensadas y acopladas a la célula en su conjunto<sup>83</sup>.

Hemos visto también que el control de la morfogénesis y del crecimiento celular en los tejidos epiteliales depende de un estado de pre-tensión

83 Cfr. Fundamentos Biológicos, X, inciso F.

por el que un recambio de la matriz implicaría una modificación de la estructura en general. Se asume por lo tanto que el tejido está organizado y mecánicamente estabilizado a través de tensegridad (elementos de tensión y compresión acoplados y autoorganizados en una tensión integral). Hemos visto que la matriz extracelular no regula los procesos de morfogénesis a través de ligandos específicos y en una orientación tridimensional precisa, sino que lo hace a través de sus propiedades mecánicas: Geles de ECM flexible promueven la diferenciación celular y suprimen la proliferación, mientras que los mismos geles estimulan la proliferación celular si son químicamente fijados con agentes interconectivos o inmovilizados en un sustrato de plástico y por lo tanto mecánicamente endurecido.<sup>84</sup>

El citoesqueleto cumple un papel central en la dinámica de organización histológica, al acoplar y distribuir de manera diferenciada las fuerzas sistémicas que inciden sobre los tejidos. Por ejemplo el adelgazamiento de la matriz extracelular en los procesos de morfogénesis en el epitelio, incrementa la tensión del citoesqueleto dentro de las células. El citoesqueleto además está lejos de ser un simple andamio que genera tensión: también orienta gran parte de la maquinaria bioquímica de la célula, incluyendo muchas enzimas y sustratos que median en la transducción de señales, en la glicólisis, la síntesis de proteínas, procesamiento del ARN y el metabolismo del ADN<sup>85</sup>.

Un trabajo reciente muestra la estrecha correlación entre las proteínas del citoesqueleto y las de señalización, que ratifica una vez más el papel regulador y transductor del citoesqueleto en el comportamiento celular. Fig. 8.13

El citoesqueleto celular restringe las dinámicas bioquímicas y las interacciones fisiológicas al articular el sistema celular mecánico de acuerdo a su contexto físico-bioquímico.

El microambiente celular es creado y transformado por la integración de señales mecánicas extracelulares e intracelulares mediados por integrinas.

El cáncer es desde esta perspectiva una liberación de las restricciones mecánicas que controlan el crecimiento y los estados celulares en los tejidos. Una desregulación de la mecánica de la matriz, en las uniones entre las integrinas y el citoesqueleto u otro elemento de regulación

84 Ingber, DE. 2002. Op. Cit.

85 Cfr. Fundamentos Biológicos. Op. Cit.



mecanoquímico puede provocar un crecimiento y conformación anormal de los tejidos y por lo tanto contribuir directamente en el proceso carcinogénesis.<sup>86</sup>

### C) El cáncer como enfermedad histológica.

Considerando lo anterior se puede formular que:

a. Todo microambiente donde el cáncer se origina forma parte de una arquitectura global que conforma el tejido. La basta red de procesos que se llevan a cabo en este nivel de organización obliga<sup>87</sup> a concentrarse en aquellos que determinan y articulan las diversas funciones biológicas, uno de ellos es el papel de la matriz extracelular<sup>88</sup>.

b. Uno de los procesos característicos en el cáncer (fundamentalmente los carcinomas), es la disrupción de la arquitectura histológica (presente desde la tumorigénesis hasta la metástasis) que mantiene la compartimentalización de las funciones vitales. Desde esta perspectiva el cáncer se ocasiona por una relación alterada entre el tejido epitelial y el mesénquima que provoca cambios estructurales en las propiedades mecánicas y reguladoras de la matriz extracelular.

c. El cáncer es la liberación de las restricciones ontogénicas y homeostáticas que impone la matriz extracelular a través de la transducción de las condiciones mecánicas (de tensegridad) y mor-

<sup>86</sup> Incrementando la rigidez de la matriz que mejor que resiste la tensión celular, activa las integrinas, promueve el ensamblaje de las adhesiones focales y estimula la vía Rho/OCK que potencia la contractilidad celular, incrementando a su vez la rigidez de la matriz. Debido a la comunicación entre la vía integrina/ho y la cascada de señalización mitogénica del receptor canónico de crecimiento Erk, esta vía de retroalimentación positiva puede estabilizar el fenotipo de proliferación indiferenciado de las células epiteliales del cáncer de mama y provocar la desorganización neoplásica de arquitectura tisular. Cfr Huang Sui y Ingber DE. Cell tension, matrix mechanics, and cancer development. *Cáncer Cell*. September 2005.

<sup>87</sup> Tissue architecture and compartment size determine the rates at which different types of mutations accumulate. Cells with mutations in oncogenes or TSG can have increased somatic fitness. Such mutations are best contained when the tissue is organized into small compartment and each compartment is fed by one (or a few) stem cell, as in the linear process. Michor F et al. 2004. Op. Cit.

<sup>88</sup> 7. Fundamentos Biológicos/ IV La homeostasis/ A) Organismo como un todo/ Niveles.

fológicas (forma celular) a procesos biológicos determinados (diferenciación, apoptosis, etc)<sup>89</sup>.

### D) Consideraciones genéricas: hacia una concepción ontogénica del cáncer.

a. Si en el planteamiento genómico-funcional, el cáncer puede ser reducido a propiedades celulares o espacios microambientales, en este trabajo se recuerda que los individuos celulares están organizados en tejidos, mismos que representan sistemas de regulación, diferenciación, y funcionalidad en los diversos órganos del cuerpo.<sup>90</sup>

b. Las células de un tejido epitelial están en constante estado de proliferación, diferenciación y apoptosis<sup>91</sup>. El cuándo y el dónde de estos procesos determina los procesos del desarrollo (ontogenia<sup>92</sup>) y el mantenimiento constante de los tejidos.<sup>93</sup>

c. En este trabajo se han presentado pruebas de que la membrana basal es un organizador espacial del comportamiento celular en los tejidos epiteliales. Todo crecimiento celular de un tejido para conformar o renovar estructuras implica concomitantemente la expansión de la matriz. El cáncer es la excepción, al no haber una expan-

<sup>89</sup> "Thus, in contrast to existing paradigms that rely on explanations in terms of specific factors and linear signaling pathways, the functional state of the cell appears to "self organize" as a result of the architecture and dynamics of its underlying regulatory network. (...) Tensegrity describes how molecules function collectively as components of integrated, hierarchical system in the physical context of living and tissue. Ingber Donald. Tensegrity II. **How structural networks influence cellular information processing networks.** *JCell Sc*. 116;2003.

<sup>90</sup> 7. Fundamentos Biológicos.

<sup>91</sup> ¿If virtually all of the genes and proteins of the genome-wide regulatory network are effectively regulated as a single integrated system, then how are cells able to reliably integrate multiple conflicting signals and respond by selecting one of just possible cell fates? Inger DE. 2006. Op. Cit.

<sup>92</sup> Ettinger and Dolgianski conclude, on the basis of the difference between the behavior of single cells and cells acting as a community, that morphogenesis is not controlled by a genetic programme within each cell, but is the result of interaction and feedback between the environment, the programming capacity of mesenchyme, and the physical constraints of the ECM and the developing epithelium itself. Potter, John. **Morphogens, morphostats, microarchitecture and malignancy.** *Nature Reviews Cancer*. Vol.7 June 2007.

<sup>93</sup> 7.1 Fundamentos Biológicos/VII Transducción de las fuerzas estructurales.../E) La complejidad estructural del...

sión en paralelo a la proliferación celular.<sup>94</sup>

d. La aplicación del modelo de tensegridad para explicar el papel de las fuerzas de tensión en los procesos de regulación histológica, logra integrar el carácter modular y jerárquico de las propiedades mecánico-biológicas, donde el citoesqueleto se articula con la matriz, la matriz con el tejido, éste con el órgano y éste con el organismo en general.

e. Así pues, el cáncer puede ser el resultado de daños (no necesariamente genéticos) en alguno de estos elementos y fuerzas del microambiente histológico. Los mecanismos involucrados en este nivel, son una recapitulación de los que se presentan en los procesos morfogenéticos.

f. En el nivel histológico se presentan también los procesos de angiogénesis e invasión, mismos que en este trabajo fueron poco abordados y detallados. Nuevos estudios requerirán incluir estos procesos ya que representan fases determinantes en la patología de la enfermedad.

## VI. El tumor como sistema.

### A) La robustez de los tumores.

La resistencia de células cancerosas a fármacos, muestran que el cáncer no puede explicarse únicamente en términos de poblaciones genéticas homogéneas, donde el individuo celular bastaría para comprender el sistema (tumor<sup>95</sup>), sino considerando al tumor, como un sistema de células cancerosas heterogéneas con propiedades emergentes de robustez y fragilidad propio de las redes y los sistemas complejos. Sin embargo, pocas son las pruebas, porque pocas son las líneas de investigación que aborden este nivel de organización, desde esta perspectiva.

La teoría de redes complejas vino a dar énfasis a la categoría de robustez, que ya había sido planteada en otros sistemas de organización. La robustez y fragilidad pueden plantearse como sistemas que tienen la capacidad de mantener una propiedad en presencia de perturbaciones

específicas<sup>96</sup>.

Hemos visto que las redes genéticas y proteicas que presentan la propiedad libres de escala, soportan de manera inusitada remociones azarosas de nodos, sólo hasta que un nodo hiperconectado es alterado, provocando entonces la disrupción general de la red, como ocurre en la alteración de p53.

Si bien la teoría de redes aplicada al genotipo canceroso, ayuda a concebir los genes y proteínas como un sistema de interacciones autoorganizados que producen una función biológica específica, esto sólo representa una parte de la complejidad biológica del cáncer.

Hemos visto ya en los fundamentos biológicos de este trabajo, que el cáncer no puede reducirse ni a procesos genéticos lineales, ni a modelos unicelulares, sino que debe considerar la conformación de sistemas pluricelulares, como lo es el mismo tumor. La teoría de redes se ha concentrado en el estudio del genoma, proteoma y el metaboloma, poniendo en un segundo plano el nivel histológico. Sin embargo, existen varios indicios de la emergencia de propiedades como la de robustez y modularidad que abren pistas para una posible extrapolación de la teoría de redes libres de escala al nivel de los procesos histológicos.

Hiroaki Kitano, uno de los biólogos sistémicos más importantes de los últimos años, ha planteado la necesidad de considerar al cáncer como un sistema compuesto de células tumorosas, donde lo que se tiene que conservar y mantener es la propiedad de proliferación de las células cancerosas frente respuestas inmunológicas y microambientales así como terapias anticáncer, que representan perturbaciones impuestas al sistema<sup>97</sup>. La robustez en el cáncer sería de este modo una robustez del sistema más que de una célula cancerosa individual.

Típicamente la robustez de los sistemas ha sido explicada por controles de retroalimentación, redundancia, modularidad, y por estabilidad estructural. De estos, los tumores aprovechan esencialmente dos aspectos de la robustez celular: la redundancia funcional que es provocada por la heterogeneidad celular y los sistemas de control por retroalimentación que son usados para facilitar la sobrevivencia en ambientes peligrosos.

94 8.1.2 Resultados /La estructura mecánica/ V. La matriz extracelular controla la

95 Que fundamenta la concepción genética del cáncer. Cfr. 3.3 Balance Epistemológico y 7.1 Fundamentos Biológicos, de este trabajo.

96 Kitano Hiroaki. *Computational system biology*. Nature. Vol.420.2002.

97 Kitano Hiroaki. *Cancer as a robust system: implication for anticancer therapy*. Nature Reviews Cancer. Vol.4 2004.

La redundancia funcional puede entenderse al concebir al tumor como un sistema donde emergen propiedades equivalentes de fuentes o componentes heterogéneos. Así pues, la inestabilidad genética provocada por mutaciones, amplificaciones, translocaciones cromosomales y aneuploidias<sup>98</sup> sirve como fuente de variabilidad genética y ésta como causa de la resistencia a fármacos que si bien logran matar muchas células, no pueden hacerlo con el amplio espectro de resistencias que puede emerger desde esta variabilidad.

Otro mecanismo que usan las células cancerosas de la robustez sistémica contra fármacos, es la de los controles de retroalimentación, multidireccionales y sumamente complejos, que implican puentes entre las células cancerosas y el estroma, la matriz extracelular, las células inmunes, el sistema vascular e incluso células cancerosas. Desde estas perspectivas el reto de las terapias contra el cáncer es el de reducir o al menos mantener la heterogeneidad del sistema canceroso ya que es ésta propiedad la que le da robustez al sistema<sup>99</sup>. Es importante hacer notar que existen posturas que contrario al modelo de Kitano, proponen al cáncer como una cuasiespecie, en la que la variabilidad genética podría tener un umbral catastrófico donde se pierda la funcionalidad necesaria para la sobrevivencia de las células<sup>100</sup>, sin embargo una terapia que aumente la variabilidad difícilmente superaría los graves efectos secundarios que traería consigo incrementar las mutaciones e incluso las células podrían responder diferenciadamente a tales terapias, por lo que no todas las células cruzarían ese umbral.

La comprensión de estos mecanismos requiere de la integración de nuevas pruebas experimentales que permitan comprender los modos en que se puede controlar la robustez celular, mediante presiones selectivas, o bien mediante la poten-

ciación de estados de equilibrio entre la tasa de mortalidad y división celular.

Una prueba de la necesidad de estas líneas de investigación es que al igual que en las redes libres de escala, la robustez en sistemas pluricelulares como el tumor, presenta su contraparte de vulnerabilidad, es decir, su talón de Aquiles, cuya comprensión permitirá el desarrollo de fármacos que ataquen el sistema canceroso en su totalidad.

## B) La Tensión Homeostática del tumor puede determinar el fenotipo celular canceroso.

Los clínicos diagnostican comúnmente los tumores palpando las diferencias en la rigidez y los patólogos han sabido que el cáncer involucra distintos cambios en la matriz extracelular que mantiene unidas a las células.

La rigidez de la matriz (fuerza exógena) y la tensión del citoesqueleto (fuerza endógena) están ligadas funcionalmente a través de ERK y ROCK y ellas cooperan para modular el comportamiento del tejido al regular las adhesiones focalizadas y las señalizaciones de factores de crecimiento. La rigidez de la matriz influye en el crecimiento de los tejidos y la morfogénesis al modular la contractilidad celular y la tensión homeostática parece ser necesaria para el comportamiento normal de los tejidos<sup>101</sup>.

Así pues, la arquitectura de las estructuras biológicas establece formas mecánicas de regulación epigenética, por lo que el cáncer representa mucho más que un crecimiento desmedido de células: es una enfermedad que resulta de una ruptura de las interacciones entre el epitelio y el mesénquima. Un recambio incontrolado de la matriz extracelular mediado entre las células epiteliales y el mesénquima puede provocar un incremento en la sensibilidad a factores de crecimiento y por lo tanto aumentar la proliferación celular sin que haya un concomitante aumento de la matriz extracelular que controle tal crecimiento. El cáncer puede ser prevenido mientras las células permanezcan dependiendo de las uniones a la matriz para llevar a cabo su división celular. Este proceso será reversible si el estímulo cesa y las células entran en apoptosis, pero si

98 Gibbs Way. **Roots of Cancer**. Scientific American. July 2003.

99 "Tumours can acquire increased heterogeneity of a variety of phenotypic and genotypic traits (some of which will provide a growth advantage to particular cell subpopulations) but can retain the unique markers that identify their monoclonal (single cell) origin. Eccles, Suzanne. **Models for epithelial carcinomas**. En The Cancer Handbook. Nature Group Ed.Londres 2001

100 *If the level of the genetic instability conferred through the mutation rate  $M$ , of the mutator-phenotype population  $X$ , exceeds a certain threshold, the replication rate of the more malignant subpopulation  $X_2$ , is reduced to a point where it exhibits no competitive advantage anymore.* Solé RV. Et al. **An error catastrophe in cancer?**. Journal of theoretical biology. Vol. 228. 2004.

101 Paszek Matthew et al. **Tensional homeostasis and the malignant phenotype**. Cancer cell. Vol.8 September 2005.

las condiciones prevalecen por años pueden ser seleccionadas clonas que no dependan de la adhesión y puedan evadir la apoptosis y proliferar autónomamente. **Figura 8.1.8.**

A medida que el tumor crece, las interacciones con el estroma se harán más lejas y se volverán menos susceptibles de ser reguladas por el mesénquima. La pérdida de actividades regulatorias de las células epiteliales afectará también la dinámica de las células del estroma y cambiar de este modo la regulación histológica de la matriz extracelular.

Así pues, el modelo de tensegridad representa una pieza clave para acoplar los distintos fenómenos presentes en la etiología del cáncer y que guardan una estrecha relación con los modos en que los tejidos regulan sistémicamente las fuerzas mecánicas y provocan localmente la emergencia de diferenciales y patrones específicos<sup>102</sup>. La alteración de estas interacciones entre el epitelio y el mesénquima que regulan la producción de la matriz extracelular en el microambiente del tejido, puede contribuir activamente en todas las etapas del cáncer, desde la iniciación del tumor, la invasión celular, y el encendido del fenotipo de angiogénesis que representa el inicio de la mortalidad del cáncer.

### C) El tumor como sistema complejo.

Con base en lo anterior se puede formular que:

i. El tumor representa la emergencia de un sistema celular robusto y heterogéneo donde la matriz extracelular y los factores de regulación no pueden restringir el comportamiento de las células individuales.

ii. Las células cancerosas, sólo pueden trascender (independizarse) Las barreras y las restricciones que impone el ambiente histológico cuando logran constituir un microsistema que funciona como un sistema celular autosuficiente y oportunista de las regulaciones histológicas.

iii. Concebir al tumor como un sistema com-

102 "local stress can produce structural rearrangements throughout the entire network and at different size scales (e.g form tissue to molecular), if mechanical connectivity is maintained. Ingber Donald. Tensegrity II. **How structural networks influence cellular information processing networks.** JCell Sc. 116;2003.

plejo permite comprender propiedades como la de su robustez y tolerancia a las terapias usadas actualmente.

iv. Si bien no todos los cánceres (de los más de 100 que existen), forman tumores sólidos. los que lo hacen presentan las propiedades de robustez, descentralización, que son propias de los sistemas complejos.<sup>103</sup>

## VII. El organismo como sistema.

### Consideraciones genéricas: Regulación sistémica.

i. Si consideramos al organismo como un sistema homeostático formado por una red de estructuras y funciones fisiológicas, dinámica que puede ser explicada desde las propiedades de las redes complejas, entonces el cáncer puede entenderse como un proceso de des-acoplamiento de las redes fisiológicas que forman el organismo multicelular. Aunque los síndromes de disfunción de múltiples órganos, apuntan hacia una concepción de este tipo, pocas son las pruebas y líneas de investigación en este sentido.

ii. En fundamentos biológicos hemos visto ya el carácter complejo de los niveles y mecanismos de regulación homeostática<sup>104</sup>. A pesar de que la teoría de redes se ha concentrado en los estudios intracelulares, puede servir también para comprender los mecanismos biológicos de la enfermedad en el nivel sistémico.

El conocimiento sobre las vías de retroalimentación que sostienen la homeostasis del organismo han permitido la construcción de estrategias médicas contra las enfermedades. Sin embargo, considerar los procesos de regulación sistémica como lineales muestran su inoperancia al tratar enfermedades que están determinados por múltiples e intrincados mecanismos de regulación, llevando a la búsqueda de nuevos modos de concebir las relaciones entre los diversos sistemas de regulación que constituyen un organismo multicelular.

Un ejemplo paradigmático de estas redes de

103 Fundamentos físicos/III Los sistemas complejos y .../B) Principales categorías.

104 Cfr. 7.2 Fundamentos Biológicos, sección IV, de este trabajo.

regulación homeostática, es la aparición de infecciones que aunque aparentemente fueron pronosticadas y tratadas eficientemente, causan una respuesta inflamatoria global en el cuerpo, provocando fallas drásticas en las funciones vitales del sistema respiratorio, digestivo y renal. Este tipo de enfermedades fueron llamados síndromes de disfunción de múltiples órganos (*multiple organs dysfunction syndrome* MODS) caracterizadas por inflamaciones remotas en el espacio y en el tiempo de evento primario<sup>105</sup>. Se ha propuesto que este síndrome es una manifestación de una falla generalizada de la red homeostática.<sup>106</sup>

Así pues el organismo multicelular parece depender tanto de mecanismos homeostáticos como de la red integral de funciones y estructuras. La capacidad del organismo para re-acoplar la integridad de estas redes, se va perdiendo con la edad, donde los pacientes se recobran muy lento (o no se recuperan) cuando las reservas fisiológicas se han agotado. Esto no significa que la senescencia traiga consigo una mala adaptación al estrés o la perturbación fisiológica, sino que más bien sus respuestas son inadecuadas<sup>107</sup>: por ejemplo, con la edad, la relación entre la hormona luteneizante y la testosterona se vuelve asincrónica.

Diversos trabajos apuntan hacia el sistema homeostático como una red plástica donde las conexiones entre sistemas varían en un continuo acople y desacoplamiento de subsistemas. Tales redes tendrían una plasticidad limitada y restringida a su estructura jerárquica: desde las redes de genes hasta los sistemas de órganos, donde las enfermedades sistémicas como el síndrome MODS, representarían una falla en la capacidad para re-acoplar el sistema (más que un desacoplamiento extendido)<sup>108</sup>. Desde esta perspectiva surge de manera intuitiva la posible relación con el proceso canceroso, ya que éste se presenta como un mal funcionamiento de los mecanismos de reparación y de re-acoplamiento frente

105 Seely AJ. Et al. *Multiple organ dysfunction syndrome exploring the paradigm of complex nonlinear systems*. Crit. Care. Med. Vol. 28. 2000.

106 Buchman T. *The community of the self*. Nature. Vol.420. 2002.

107 "Many physiological time signals – from the heartbeat to gait- exhibit long-range correlation and rich multiscale dynamics. With age such signals breakdown in two general ways, either excessive order or uncorrelated randomness. These patterns of breakdown suggest that, for any physiological system, there is a range of connectedness that is optimal. Idem.

108 Ídem.

a fallas desde el nivel genómico y epigenómico (proliferación desmedida de células) hasta fallas en el nivel histológico y sistémico (metástasis e invasión)<sup>109</sup>.

Como podemos ver, existen varios puentes qué investigar entre la teoría de redes biológicas y los procesos de regulación y enfermedad sistémicos. La propiedad de robustez, estudiada fundamentalmente en el nivel celular, puede no sólo ayudar a entender también los procesos histológicos del tumor (apartado anterior) sino también los procesos homeostáticos que tiene que superar una enfermedad para presentarse en cuanto tal. Basta considerar al sistema corporal como un sistema tolerante a una gran cantidad de perturbaciones pero frágil a ciertos daños en estructuras, espacios y tiempos específicos que lo llevan muerte<sup>110</sup>.

Así pues, considerar al sistema fisiológico como una red de interacciones entre distintos órganos y estructuras, desde donde emergen propiedades generales y similares a las encontradas en niveles y escalas de organización menor, son un ámbito que ha de mostrar más pruebas en el mediano plazo, y que aquí sólo se presentan como inferencias.

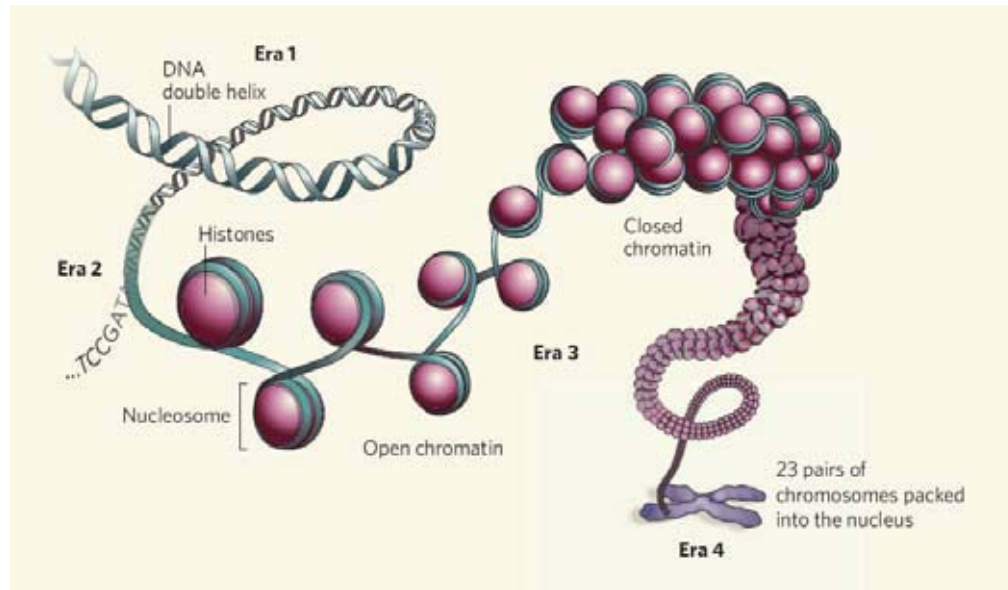
## VIII. Otros procesos sistémicos.

### Consideraciones genéricas: desde el epigenoma hasta la evolución.

Existen una gran cantidad de procesos sistémicos relacionados con la etiología y fenomenología cáncer que no son abordados con detalle en esta tesis, pero que dan cuenta de los enormes huecos que la teoría genética del cáncer no ha cubierto y que es necesario abordar e integrar en nuevos trabajos. Uno de los más importantes es el papel de procesos epigenéticos, de daños en

109 Cfr. *Fundamentos Biológicos, sección VIII* de este trabajo.

110 "It is vital to create models that embed homeostatic mechanisms into larger networks that themselves confer robustness to perturbation and thereby protect the community of the self. But more important, and much harder, will be determining whether a particular model or class of models properly captures the protective behaviors reflected across multiple resolutions, from genes to humans. Buchman T. 2002. Op. Cit.



**Figura 8.14 Arquitectura del genoma y las eras de investigación en el cáncer.**

Si la primera y segunda era la dilucidación de la estructura y la secuencia del genoma humano era el fin más importante, en la tercera era se plantea la comprensión de las modificaciones de histonas con la producción de ARN. Los nucleosomas a su vez se organizan en regiones abiertas o cerradas de cromatina, que a su vez crean estructuras tridimensionales que producen diversos niveles de organización génica en los cromosomas. Una cuarta era involucra la generación de mapas que permita comprender la topología del genoma y revelar de este modo como un mismo genoma puede producir tal diversidad de tipos de células, incluyendo las cancerosas. Tomado de Baylin Stephen B. and Schuebel Kornel E. The epigenomic era opens. *Nature* Vol.448. 2, August 2007.

células troncales, de la implicación del sistema inmune y los procesos microevolutivos.

### A) Epigenoma.

Uno de los procesos más importantes y que sirve de ejemplo de los rubros no desarrollados en este trabajo se da en el nivel molecular, donde se ha vuelto claro que los cambios epigenéticos están involucrados tanto en las enfermedades como en el desarrollo normal. La plasticidad fenotípica, es decir, la habilidad de las células para cambiar su comportamiento, en respuesta a señales internas o externas, se ha vuelto un tema común de las enfermedades epigenéticas. Este tipo de modelos ha planteado al cáncer como un desorden del aparato epigenético en las células troncales<sup>111</sup>. Figura 8.14.

### B) Microevolución.

Se ha planteado que el cáncer es una enfermedad de la evolución clonal dentro del cuerpo. Los neoplasmas estarían compuestos de

ecosistemas de clonas evolutivas, que compiten y cooperan entre ellas u otras células en sus microambientes. La selección en diferentes niveles de genes, células y organismos podrían estar en conflicto y haber provocado un legado de mecanismos supresores de tumor y vulnerabilidad a oncogenes en nuestros genomas. Así mismo, hoy se sabe que muchas de las alteraciones genéticas y epigenéticas observadas en neoplasmas son evolutivamente neutrales.

Sin embargo, aunque existen pruebas de competencia, parasitismo, predación y mutualismo entre clones co-evolucionadas dentro y alrededor del neoplasma, en realidad las dinámicas de evolución no han sido medidas ampliamente en neoplasmas, como son las tasas de mutación, la adecuación, estructura de las poblaciones, etc.<sup>112</sup>

<sup>111</sup> Feinberg Andrew. *Phenotypic plasticity and the epigenetics of human disease*. *Nature*. Vol 447. 24 May 2007.

<sup>112</sup> Merlo Lauren et al. *Cancer as an evolutionary and ecological process*. *Nature Reviews Cancer*. Vol.6. December 2006.

## IX. Conclusiones parciales

### 1: sistemas y propiedades emergentes. Figura 8.15.

Con base en lo anterior y tomando como punto de partida los componentes genéticos y moleculares para reconstruir la fenomenología de la enfermedad, se pueden ubicar la emergencia de propiedades que corresponden a sistemas de organización biológica.

Las redes complejas y la tensegridad, representan modelos que buscan explicar algunas de las propiedades emergentes que se van presentando en los distintos niveles de organización de los organismos multicelulares en general.

En el caso del cáncer los estudios permitirían articular los puentes que cruzan el desarrollo de la enfermedad. El componente genético dañado que se presenta en varios tipos de cáncer puede explicarse con más claridad a partir del sistema de interacción del que forma parte y cuyas propiedades emergentes como su jerarquía y modularidad se explican mejor con el modelo y las categorías de las redes complejas.

Entre el sistema genético y el medio extracelular existe un puente que no es únicamente de moléculas solubles sino de componentes moleculares que cumpliendo una función mecánica, articulan señales no solubles. El citoesqueleto organizado como sistema adquiere propiedades biomecánicas de regulación ambiental que el modelo de tensegridad ha ayudado a comprender.

Ambos sistemas (molecular y mecánico) deben articularse para hacer de la célula un sistema que representa la emergencia de un fenotipo celular que también es un ente mecánico, unido y codeterminado por el microambiente del que forma parte. Este microambiente es quizás el sistema más simple que conserva las principales determinaciones de lo que un organismo multicelular significa, ya que incorpora la interacción de otros tipos celulares, de señales parácrinas, autócrinas que los modelos celulares por sí solos difícilmente integran.

El microambiente celular tiene características propias que le permiten crear espacios de organización celular por la que emergen formas tridimensionales precisas. El modelo de tensegridad propone un puente entre las propiedades mecánicas del microambiente con las del nivel celular gracias al carácter modular y jerárquico que modela. Este carácter modular resalta la importancia de comprender al microambiente articulado

también con la estructura de los tejidos en los diversos órganos del cuerpo.

Los tejidos constituyen quizás la piedra angular de la organización de las estructuras funcionales que constituyen a los organismos multicelulares. La forma tridimensional y el papel del microambiente dependen del tipo de tejido y de las interacciones que tiene éste con tejido vecinos. Ya que la gran mayoría de los tipos de cáncer son carcinomas, la relación entre el epitelio y el mesénquima, relación fundamental en todos los eventos del desarrollo juega en el cáncer una pieza clave para comprender la emergencia de propiedades histológicas como la capacidad angiogénica de los tumores, su autosuficiencia con respecto a los controles espaciales y la invasión de nuevos tejidos. En casi todos estos procesos el papel de la matriz extracelular y las fuerzas biomecánicas son actores principales en la regulación del comportamiento de células e histológico.

Los tejidos guían la formación y regeneración de sus estructuras con base en la estructura del órgano del que forman parte. Así pues las estructuras celulares tridimensionales que constituyen los órganos y sistemas del organismo deben organizarse entre ellos para responder a las necesidades espaciales y evolutivas del organismo en cuanto tal.

La capacidad de migración e invasión si bien pueden deberse a cualidades nuevas dentro del fenotipo canceroso, sus propiedades también pueden provenir de configuraciones genéticas y sistémicas presentes en etapas del desarrollo anterior.

Siguiendo el camino que va de los componentes básicos a los sistemas que conforman el organismo multicelular donde el cáncer se presenta, puede verse que el proceso cancerígeno incorpora en su desarrollo gran parte de los mecanismos genómicos, epigenómicos, mecano-biológicos, histológicos y sistémicos, del desarrollo general de organismos multicelulares, especialmente aquellos que se presentan entre el tejido epitelial y el mesénquima.

La matriz extracelular, el basamento membranoso y las configuraciones de las redes de interacción moleculares se integran en procesos unívocos tanto en el cáncer como en los procesos del desarrollo.

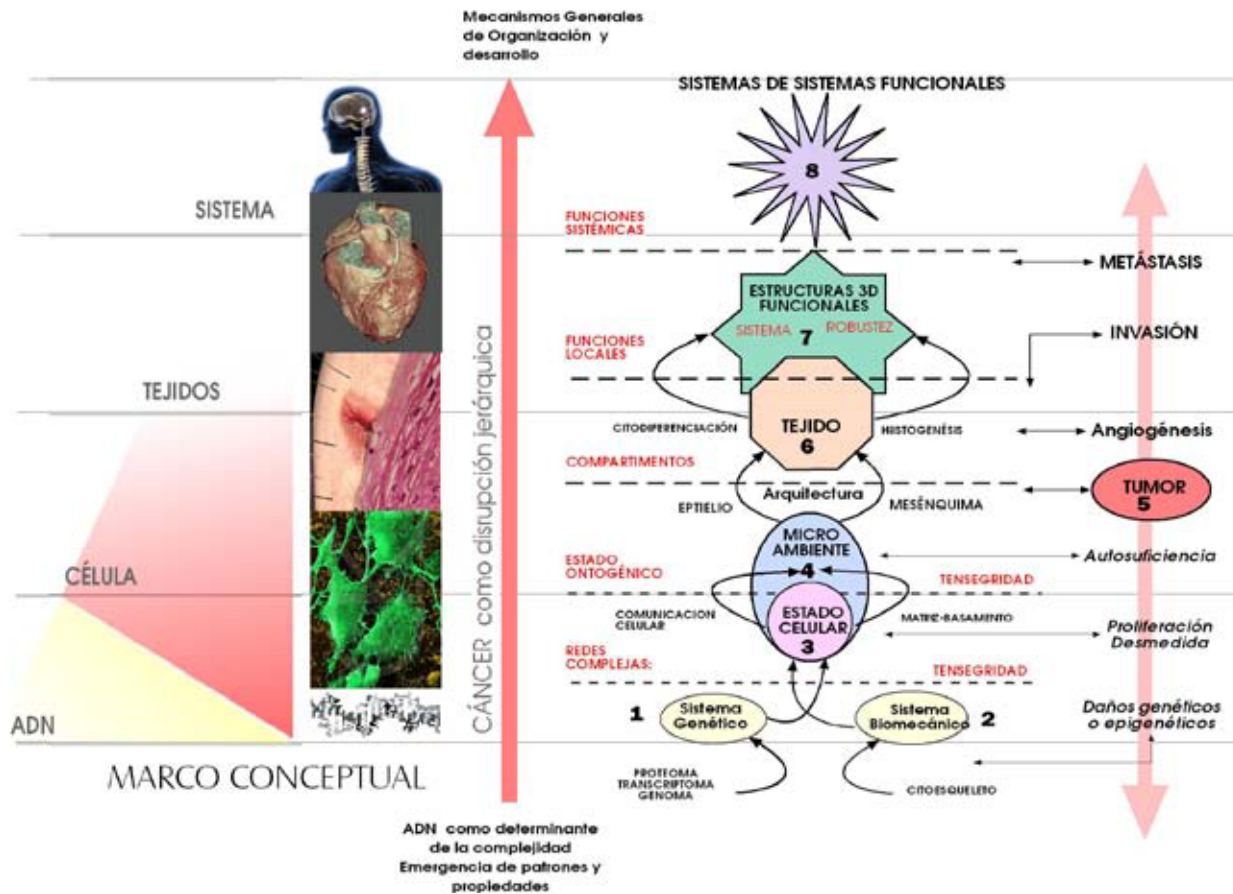
Para comprender estos mecanismos y procesos que regulan las funciones de citodiferenciación e histogénesis entre el mesénquima y el epitelio, los modelos de tensegridad y de redes complejas cumplen un papel relevante en el establecimiento

de nuevos conceptos e hipótesis de investigación ya que la tensegridad también se presenta en los órganos y sistemas fisiológicos globales y parece ser que las redes complejas se presentan en las interacciones fisiológicas también.

Así pues, a lo largo del proceso de autorganización del organismo multicelular pueden presentarse daños en alguno de los sistemas jerárquicos que lo constituyen. El cáncer emerge en cada nivel como una reconfiguración de los componentes de los sistemas y subsistemas biológicos que provocaron tales daños. Estos cambios en la estructura son lo suficientemente autónoma como para evolucionar en su complejidad y capacidades y lo suficientemente dependiente como para sobrevivir a las restricciones innatas del organismo.

En este sentido el cáncer es una disrupción de mecanismos morfogenéticos, o procesos donde el comportamiento de una célula individual determina y es determinado por dinámicas colectivas que tienen patrones y direcciones emergentes.





**Figura 8.15. Conclusiones Parciales 1. El cáncer como una disrupción de los mecanismos de organización y desarrollo del sistema multicelular.**

El estado celular (3), sea canceroso o no, es la interacción compleja de componentes moleculares (1) y fuerzas físico-biológicas (2) que determinan y acotan las posibilidades de manifestación fenotípica.

La célula por su parte interactúa de manera inmediata con el microambiente celular (3) compuesto por componentes de la matriz extracelular, factores solubles de regulación e interacciones con otras células.

El fenotipo celular es determinado y determina la estructura de este microambiente. La dinámica celular de un microambiente celular está acotada por el sentido histológico del que forma parte.

En el caso del tejido epitelial (6), principal espacio donde se desarrolla el cáncer, su dinámica de proliferación, diferenciación o apoptosis está estrechamente relacionada con la regulación de la membrana basal. El cáncer es la superación de las restricciones espaciales que impone la membrana basal, emergiendo como un microsistema celular heterogéneo (tumor 5) que tiene la capacidad de modificar las estructuras histológicas a su favor. El resultado es una alteración de la arquitectura y dinámica celular, que puede llevar a la ruptura de las fronteras, donde las células cancerosas logran interactuar con la red de sistemas fisiológicos (7) que conforman el organismo entero. Usando el sistema circulatorio, las células cancerosas logran expandir su potencial autónomo a otros tejidos.

Como podemos ver, el cáncer es una enfermedad que recapitula los procesos de la organización multicelular desde la expresión de genes hasta la alteración o modificación de estructuras funcionales, en este sentido el cáncer recapitula los procesos morfogenéticos, haciendo del cáncer una morfogénesis patológica.

## 8.2 DEL TODO A LAS PARTES:

### El cáncer como una disrupción de los procesos de adaptación y mantenimiento del sistema multicelular.

#### I. El cáncer en el mapa de las enfermedades humanas.

En un trabajo reciente, el grupo de Barabási (2007) construyó una red de las enfermedades y los genes de las enfermedades unidos por asociaciones conocidas. Figura 8.16

Ante la dificultad para definir y diferenciar el cáncer como una enfermedad de enfermedades<sup>113</sup>, los estudios de las redes de interacción entre daños a genes y padecimientos específicos, han permitido comprender la convergencia molecular de los diversos tipos de cáncer. Estas coincidencias genéticas entre los distintos tipos de cáncer representan módulos del conjunto de enfermedades.

El cáncer emerge con prominencia entre las enfermedades más conectadas, en parte por la gran diversidad de subtipos de cáncer altamente conectados entre ellos por genes represores de tumor como p53<sup>114</sup>, es decir la red muestra que el cáncer es en realidad un conjunto de desordenes unidos muchos de ellos, por interacciones en daños a genes similares.

Así mismo, y de manera inesperada, los estudios de redes de enfermedades muestran que la gran mayoría de los genes relacionados con las enfermedades (78%) no son esenciales: no forman nodos hiperconectados y no están distribuidos en la mayoría de los tejidos, sino que se encuentran en la periferia de la red. El cáncer es la excepción.

Al comprender que el cáncer, a diferencia de muchas otras enfermedades con componentes genéticos, es una enfermedad adquirida por alteraciones genéticas somáticas que no se encuentran sometidas a las presiones selectivas del desarrollo en el útero (que impiden que enfermedades

con genes hiperconectados dañados devengan en el nacimiento del individuo), podemos entender que el cáncer sí sea una desconfiguración de los centros organizadores que en condiciones del desarrollo determinarían la muerte prematura del individuo. Así pues los genes del cáncer muestran una mayor probabilidad de ser ejes o nodos hiperconectados y muestran una mayor coexpresión con el resto de los genes en la célula, es decir la centralidad topológica y funcional de los genes somáticos del cáncer encuadra con la idea de que los genes del cáncer juegan un papel crítico en el desarrollo y el crecimiento celular.<sup>115</sup>

Debido a esto, resulta trascendental el entender los modos en que las interacciones específicas de estos genes resultan en funciones específicas.

Las funciones pueden entenderse como la articulación de módulos de interacciones genéticas, proteicas o metabólicas<sup>116</sup>, es decir como entidades en los sistemas que conservan cierta autonomía en los procesos evolutivos y dinámicos que le permiten a las redes funcionales mantener una constancia para la sobrevivencia y una flexibilidad para la adaptación<sup>117</sup>.

Se ha mostrado que los módulos de estas redes celulares, tienen una relación entre las diversas enfermedades, por lo que incluso su propiedad modular permitiría comprender lo que las enfermedades representan en sí mismas.

Desde esta perspectiva el grupo de Barabási ha propuesto la siguiente definición de enfermedad:

“Una enfermedad representa la perturbación o rompimiento de módulos funcionales específicos, causados por variaciones en uno o más de los componentes, produciendo anomalías en el desarrollo y en

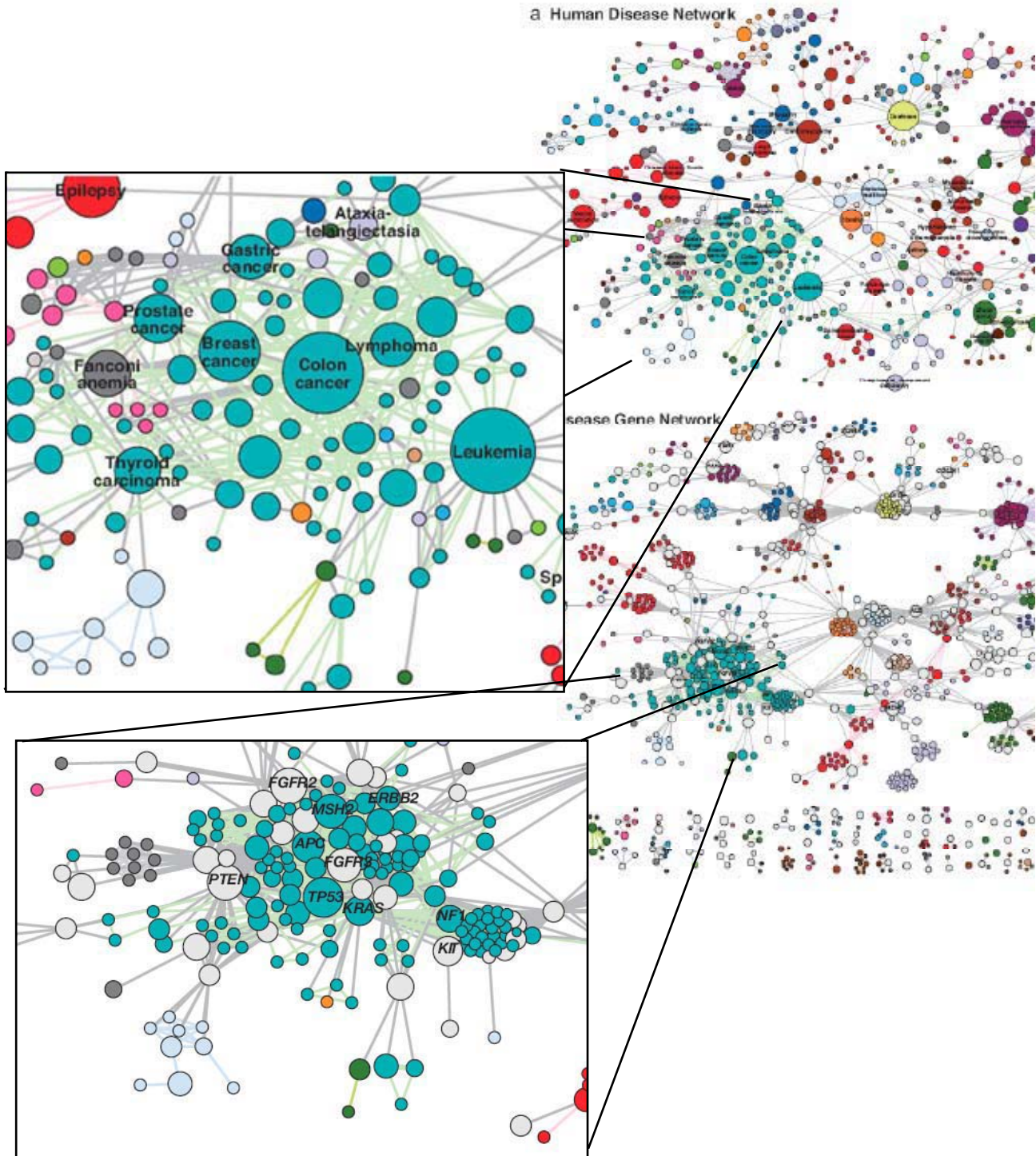
115 Ídem.

116 “Modules are composed of many types molecule. They have discrete functions that arise from interactions among their components (proteins, DNA, RNA and small molecules), but these functions cannot easily be predicted by studying the properties of the isolated components. Hartwell L. 1999. Op. Cit.

117 Ídem.

113 3.3 Planteamiento del Problema/ III Balance epistemológico / A) El problema de la definición

114 Goh K. et al. *The human disease network*. PNAS. Vol.104. 2007.



**Fig. 8.16 El cáncer en la red genética y la red de enfermedades humanas.** Al fondo: a). En la red de enfermedades humanas, cada nodo corresponde a una enfermedad específica, coloreado con base en la clase de enfermedad al que pertenece. Los vínculos entre las enfermedades de la misma clase están coloreados con el correspondiente color atenuado y los vínculos entre clases distintas con color gris. El tamaño de cada nodo es proporcional al número de genes que participan en la enfermedad correspondiente. b) La red genética de las enfermedades. Cada nodo representa un gene, conectados si están implicados en el misma enfermedad. El tamaño de cada nodo es proporcional al número de desordenes en que el gene está implicado. Los nodos son grises si los genes correspondientes están asociados con más de una clase de enfermedades. Genes asociados con más de cinco enfermedades son indicados con el símbolo del gene. Sólo se muestran nodos con al menos un vínculo Al frente: ampliificaciones de la agrupación relacionados con el cáncer. Modificado de Goh K. et al. *The human disease network*. PNAS. Vol.104. 2007.

la fisiología”<sup>118</sup>

De este modo la teoría de redes complejas muestra su capacidad para integrar los estudios experimentales en una teoría que permite entender tanto las complejas interacciones implicadas en el cáncer, como las interrelaciones con otras enfermedades poligénicas, y otros procesos “normales”, mismos que emergen como la modificación o alteración de módulos que desempeñan funciones específicas.

Desde esta perspectiva el cáncer representa un agrupamiento de padecimientos que coinciden en alteraciones específicas del orden genético<sup>119</sup>, epigenético y homeostático formar un agrupamiento dentro del conjunto de interacciones patológicas (aunque hasta ahora sólo se haya estudiado el nivel más molecular).

## II. Del ambiente a la célula.

### A) Consideraciones genéricas: Respuestas jerárquicas.

a. El cáncer se presenta en un organismo multicelular adulto que está en constante lucha por la sobrevivencia en un ambiente comúnmente hostil.

b. En los fundamentos de este trabajo se muestra que los millones de células que constituyen un organismo, deben en última instancia, permitirle 1) Obtener y transformar la energía, 2) regular las condiciones fisiológicas, 3) coordinar estructuras como un todo y 4) poder reproducirse en un medio ambiente lleno de contingencias y obstáculos.<sup>120</sup>

c. Las estructuras y funciones que conforman al organismo están articuladas de un modo jerárquico, en el sentido que los procesos se ven determinados por sistemas superiores de organización que no pueden ser comprendidos por causas únicas o procesos lineales<sup>121</sup>. Al dañar un

<sup>118</sup> Goh et al. 2007. Op. Cit.

<sup>119</sup> 8.1 Resultados.

<sup>120</sup> 7.1 Fundamentos Biológicos / El cáncer es una enfermedad de organismos multicelulares.

<sup>121</sup> “Another defect of reductionist thinking is that it analyses complex network interactions in terms of simple causal chains and mechanistic models. This overlooks the fact that any clinical state is the end result of many biochemical pathways and networks, and fails to appreciate that disease, result from alterations to complex system of homeostasis”.Van

sistema superior se pueda cambiar la dinámica de subsistemas, pero no todo subsistema dañado tiene efectos en la totalidad. Figura 8.17

d. Se pueden identificar dos procesos de regulación sistémica o global en los organismos multicelulares: aquellos que se relacionan con el mantenimiento de las funciones vitales frente a estímulos constantes y esporádicos del medio y aquellos que mantienen las estructuras fisiológicas a pesar de una constante regeneración y reposición celular.

d. En este trabajo no se aborda con detalle el modo en que los procesos globales de organización multicelular pueden determinar directamente los procesos en el nivel celular y molecular ya que los estudios con esta perspectiva aún no se han articulado suficientemente ni para el caso del cáncer ni para la comprensión básica de los procesos multicelulares. Pese a esto, existen ejemplos específicos de líneas de investigación que abordan el puente entre los procesos ambientales y las estructuras biológicas.

### B) Procesos homeostáticos:

#### 1. Del insomnio al cáncer: Ritmos circadianos.

a. Las dinámicas celulares e histológicas pueden articularse con el ambiente a través de los ritmos circadianos, oscilaciones diarias en los procesos biológicos que son reguladas por un reloj endógeno. La disrupción de estos ciclos incrementa el desarrollo de ciertos tipos de cáncer, al afectar los mecanismos globales de regulación histológica y citológica.

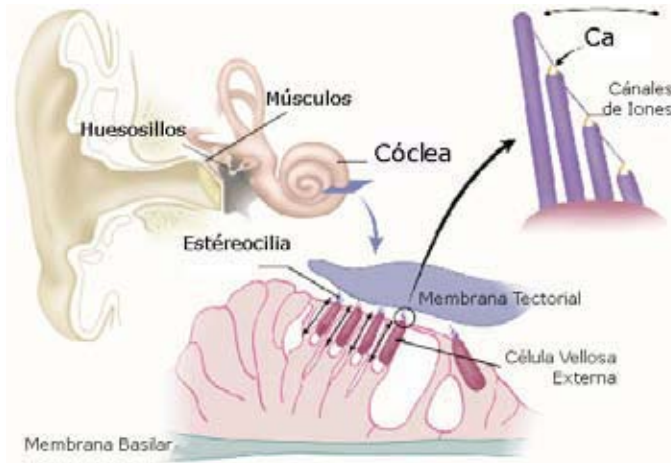
a. Varios estudios epidemiológicos han mostrado el papel que juega los relojes circadianos en el desarrollo del cáncer de mama. Estos estudios indican que una disrupción en los ritmos endócrinos –ya sea por una constante exposición a la luz o por una pinealactomía, acelera la proliferación de células troncales en mama, induce el desarrollo de glándula mamaria, e incrementa la formación de tumores en ratones<sup>122</sup>.

b. Los ciclos circadianos son operados por

Regenmortel Marc. *Reductionism and complexity in molecular biology*. EMBO. Vol.5. No.11.2004.

<sup>122</sup> Tomado de Fu Loning and Lee Cheng. *The circadian clock: pacemaker and tumour suppressor*. Nature Review Cancer. Vol. 3. Mayo 2003.





**Figura 8.17 Ejemplo de la organización jerárquica de las funciones vitales en el sistema auditivo.**

Izquierda: Vibraciones sonoras que viajan a largas distancias y pasan al oído inducen distorsiones rítmicas de la membrana tensada (el tímpano) del oído externo. Estos movimientos se propagan a los músculos interconectados y a los huesosillos del oído medio que empujan y agitan la ventana oval de la cóclea del oído interno. Centro: el movimiento de la ventana oval induce ondas de presión dentro de la endolinfa que fluye a través de la cóclea, que se muestra en un corte transversal. Estos cambios rítmicos del fluido inducen vibraciones en la membrana basilar (Matriz extracelular) que distorsiona físicamente el epitelio adherente sensorial dentro del órgano de Corti en el oído interno. Derecha: La deflexión de la membrana basilar y de las células de soporte provoca que se doblen las células vellosas y sus estereocilias apicales, que están fijadas dentro de la membrana tectorial, como se muestra en la magnificación. Todas estas estructuras deben estar pre-tensadas (experimentar una tensión basal) para poder responder inmediatamente a las señales físicas, y diferentes células vellosas sensan diferentes frecuencias basados en diferencias en la rigidez local de la membrana basilar. Ingber, 2006. Op. Cit.

mecanismos de retroalimentación desde los genes circadianos en el marcapasos central de los mamíferos (localizado en núcleo supraquiasmático del cerebro) los sistemas neuroendocrino y nervioso autónomo, hasta en los tejido periféricos. Figura. 8.18

c. La producción in vivo, de señales extracelulares como factores de crecimiento, citocinas, neurotransmisores y hormonas, están controlados por el reloj central de SCN. El núcleo central supraquiasmático controla de este modo las actividades rítmicas (de 24 horas) en los tejidos periféricos, al controlar la señalización intracelular. Los relojes periféricos por su parte, están sincronizados por el reloj central y operan en

sus propios ambientes locales, respondiendo a estas señales con la regulación de genes que controlan la progresión del ciclo celular, como c-Myc y Trp53. En caso de daños, por ejemplo al ADN, los relojes periféricos responden inmediatamente activando apoptosis y supresores de tumor, manteniendo de este modo una relativa independencia de marcapasos central<sup>123</sup>.

## 2. Actividad física y cáncer: búsqueda de mecanismos.

a. La realización regular de actividad física con intensidad moderada o mayor, está asociada con una reducción de riesgo en varios tipos de cáncer, incluyendo el cáncer de mama, colon y endometrio<sup>124</sup>.

b. Los efectos de la actividad física en las funciones menstruales y las hormonas de sexo pueden explicar el vínculo entre la actividad física y la reducción de riesgo en el cáncer de mama y endometrio. Mujeres premenopáusicas activas y atletas logran retardar y disminuir los ciclos ovulatorios, reducir los niveles de estrógeno y progesterona en la circulación, todos factores que están relacionados con el riesgo de contraer cáncer de mama o de endometrio.

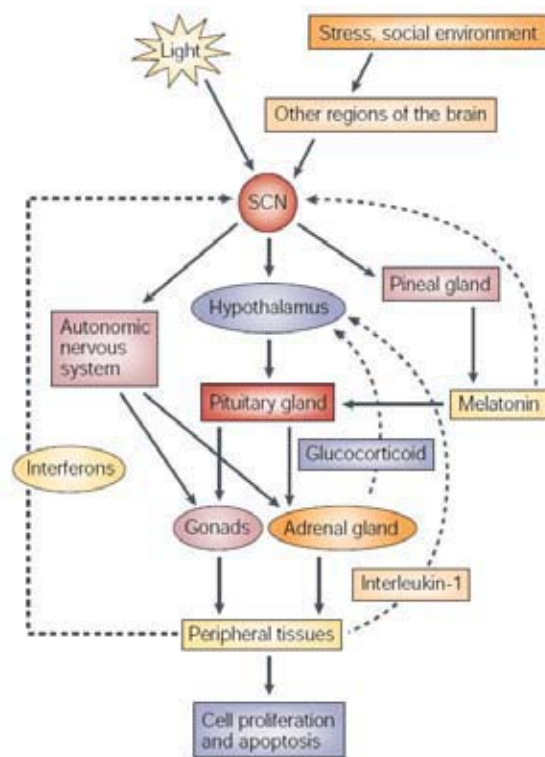
Por su parte la actividad en mujeres postmenopáusicas puede estar reduciendo los riesgos de contraer cáncer de mama y endometrio al reducir la grasa corporal y con ello los niveles de estrógenos y andrógenos en la sangre.

La actividad física mejora la resistencia a insulina, reduce la hiperinsulinemia y reduce los riesgos de diabetes, todos estos procesos relacionados con el cáncer de colon, páncreas y endometrio.

Por último la actividad física puede estar reduciendo los riesgos del cáncer ya sea al reducir las inflamaciones sistémicas de manera directa, de la mano de una reducción de la masa corporal, o bien a través de manera combinada reduciendo las citocinas inflamatorias en los tejidos adipo-

123 Ídem.

124 Women with a history of breast cancer who engage in more than 9 metabolic equivalent (MET)-h/week of recreational physical activity after breast cancer diagnosis, which corresponds to approximately 2-3 h/week of brisk walking had a significantly lower risk of death or breast cancer recurrence than women who are inactive. Similarly, men or women who are active after diagnosis of colon cancer appear to have improved prognosis compared to sedentary individuals. Mac Riernan Anne. **Mechanism linking physical activity with cancer.** Nature Reviews Cáncer. Vol. 2008. Marzo 2008.



**Figura 8.18. Los relojes circadianos controlan la proliferación celular y la apoptosis desde el nivel sistémico.**

La luz y otros factores ambientales alcanzan el núcleo supraquiasmático (SCN) a través de varios caminos de entrada. El reloj SCN se sincroniza con el ambiente para generar ritmos endógenos, que son transmitidos a los tejidos periféricos a través de mecanismos de salida. Las vías de salida más representativas, como sistema nervioso autónomo, la gónada pituitaria-hipotalámica y las glándulas adeno-pituitaria-hipotalámica (HPA) se muestran en la figura. La glándula pineal y los tejidos periféricos pueden también retroalimentar al SCN o las HPA a través de la producción de melatonina, para regular la homeostasis. La melatonina se une a receptores en las neuronas del SCN para inducen cambios de fase. Las glándulas adrenales producen glucocorticoides que sirven como mecanismos negativos de retroalimentación en el hipotálamo para detener la liberación de la hormona corticotropona. Los productos de la actividad inmune, como el interferón G y la interleucina 1, pueden también modular la actividad del SCN. Las vías de regulación negativa están indicadas con líneas punteadas.

Tomado de Fu Loning and Lee Cheng. **The circadian clock: pacemaker and tumour suppressor.** Nature Review Cancer. Vol. 3. Mayo 2003.

sos.

Hacen falta mayores pruebas para el papel que juega la actividad física en el desarrollo o prevención de la enfermedad, pero ya es posible establecer posibles mecanismos (como los anteriores) que logran unir los procesos del organismo en general con los procesos celulares e histológicos.

### C) Procesos morfostáticos:

#### 1. Cáncer como disrupción del mantenimiento de las estructuras tisulares.

a. El cáncer es una disrupción de la morfostasis, donde se ven alterados los procesos de mantenimiento y reposición de la arquitectura de los sistemas, órganos y tejidos<sup>125</sup>.

b. Las estructuras y funciones sistémicas, que incluyen complejos órganos como el oído son la síntesis de múltiples niveles de organización que van por ejemplo, desde las estructuras óseas y musculares hasta los canales de las células microvellosas<sup>126</sup>.

El mecanismo por el que las fuerzas mecánicas aplicadas en la macroescala afectan las actividades específicas moleculares, aún no ha sido esclarecido en la gran mayoría de los sistemas somáticos.<sup>127</sup>

c. Los sistemas de regulación y de mantenimiento homeostáticos se han referido por lo general al mantenimiento y adaptación de las funciones vitales frente a daños o estímulos del ambiente. Sin embargo, las estructuras tridimensionales que posibilitan las funciones, son también regeneradas continuamente, **por lo que no sólo existe un mantenimiento de las funcio-**

<sup>125</sup> Tissue multicellular organisms are subdivided into compartments, which contain population of cell that proliferate to fulfill organ-specific tasks. Compartments are subject to homeostatic mechanisms that ensure that the cell number remains approximately constant over time. Whenever a cell divides, another cell has to die to keep the total population size the same. Cancer results if the equilibrium between cell birth and cell death is shifted towards uncontrolled proliferation. Michor Franziska, et al. **Dynamics of cancer progresión.** Nature Reviews Cancer. Vol.4. March 2004.

<sup>126</sup> 7.1 Fundamentos Biológicos.

<sup>127</sup> Inbger DE. **Cellular mechanotransduction: putting all the pieces together again.** FASEB Journal. Vol.20 Mayo 2006.

### nes sino también de la forma y arquitectura de los tejidos.

d. El modelo de tensegridad presentado en este trabajo establece que la mecanotransducción, componente esencial de la dinámica de los tejidos normales y cancerosos, no puede ser ya entendida aisladamente ni definida enteramente en términos de las moléculas mecanosensitivas. La sensibilidad a las fuerzas mecánicas depende de la arquitectura del contexto y de la forma de las células para modular sus comportamientos.<sup>128</sup>

e. La respuesta celular estará gobernada por el modo en que las fuerzas mecánicas están distribuidas a través de los órganos y tejidos de los que forman parte<sup>129</sup>, así como por el nivel de tensión pre-existente en la matriz extracelular, la célula, el citoesqueleto y la membrana<sup>130</sup>. El cáncer emerge cuando se cambia o rompe la tensión homeostática de los tejidos.<sup>131</sup>

f. Los trabajos sobre el papel de las fuerzas y componentes mecánicos en la regulación citológica se han planteado en este y en la gran mayoría de los trabajos, fundamentalmente como una comprensión del desarrollo<sup>132</sup> ya que los tejidos adultos se enfrentan a problemáticas comunes en el desarrollo como el movimiento, la diferenciación, mantenimiento de la microarquitectura, etc.

g. Sin embargo, en el camino del todo a las partes podemos ver que existe diferencias entre el desarrollo y el mantenimiento y adaptación de

un organismo adulto<sup>133</sup>. Una de las más importantes es que en los tejidos (sobre todo epiteliales) adultos la morfogénesis implica el movimiento activo y diseccionado de campos de generación, mientras que el mantenimiento esencialmente requiere un templado estático<sup>134</sup>.

h. El término que mejor se adapta a esta forma de mantenimiento de las estructuras que se diferencia del desarrollo ha sido el de morfostasis, el cual ha sido definido como “ el proceso de manutención activa (y los mantenedores) de la microarquitectura tisular<sup>135</sup>.

La morfostasis requiere como el desarrollo, mecanismos para relacionar la posición y función de las células en su contexto.

i. El cáncer emerge más rápidamente en tejidos donde los campos o mecanismos morfostáticos fallan, en tejidos que han sido removidos desde su campo o microambiente morfostático normal<sup>136</sup>, así como en áreas situadas en la unión de dos tejidos donde los campos morfostáticos entran en conflicto o compiten.

j. Así mismo los procesos morfostáticos se modulan de acuerdo a las exigencias, alteraciones del ambiente, que en términos humanos se refiere a los hábitos, costumbres y exposiciones como la desnutrición que afecta directamente las estructuras de las vellosidades, cambiando de este modo la arquitectura tisular de acuerdo al ambiente.<sup>137</sup>

128 Vogel Viola and Sheetz Michael. **Local force and geometry sensing regulate cell functions.** *Nature Review Molecular Cell Biology*. Vol. 7. April 2006.

129 The shape stability of epithelial tissues requires that tensional stresses generated in the cytoskeleton of each cell be balanced by the cell-cell ECM anchoring sites. Ingber DE. **Mechanical controls of tissue growth: functional follows form.** *PNAS*. Vol.102. No.33. 2005.

130 *Our ability to sense mechanical forces at the cellular level is therefore a direct manifestation of how our bodies are constructed.* Voge. Op. Cit.

131 Cfr. 8. Resultados y Paszek Matthew et al. **Tensional homeostasis and the malignant phenotype.** *Cancer cell*. Vol.8 September 2005.

132 *The ultimate challenge in cell and developmental biology is to understand how cells sense physical and chemical cues in their microenvironment, process this information, and respond appropriately.* Ingber DE. **Mechanosensation through integrins: Cells act locally but think globally.** *PNAS*. Vol.100. No. 4. 2003.

133 *A central question in modern cell biology is how large, macroscopic cellular structures are formed and maintained. It is unknown what determines the different shapes and sizes of cellular organelles why specific structures form in particular places, and how cellular architecture is affected by functions and viceversa. For self-organization to act on macroscopic cellular structures, three requirements must be fulfilled: a cellular structure must be dynamic, material must be continuously exchanged, and an overall stable configuration must be generated from dynamic components.* Misteli Tom. **The concept of self-organization in cellular architecture.** *J.Cell Biology*. Vol.155, No.2. 2001.

134 *It might be considered as the difference between a moving front (characterized, perhaps, by an advancing, rising concentration of an active morphogen or a retreating, falling concentration of an inhibitor) and a standing wave, with relative steady concentrations defining the boundaries phenotypes).* Potter, John. 2007. Op. Cit.

135 Ídem.

136 *Combination (also called collision) tumours, such as carcinosarcomas of the endometrium, show mixture of malignant epithelial and malignant stromal elements.* Ídem.

137 *Adaptational changes are specific to particular regions of the gut, occur rapidly, and are further modified by type*

## 2. Embarazo asociado al cáncer de mama.

a.El embarazo puede reducir el riesgo de cáncer si éste no es primerizo y en edades mayores cuando el riesgo se incrementa.

b.Una de las explicaciones más novedosas para este fenómeno, es el que después del embarazo y la lactancia la glándula mamaria regresa a su estado de pre-embarazo a través de un proceso de remodelación del tejido llamado involución. El microambiente de la involución comparte varios atributos con el proceso de inflamación y la reparación de heridas.

Debido a que los ambientes en los tejidos pro-inflamatorios pueden promover la tumorigénesis, la involución de la glándula puede estar también determinada por un influjo de células inmunes activadas, un incremento en la concentración de metaloproteinasas en la matriz, remodelaje de la matriz extracelular mamaria con una liberación subsecuente de factores de crecimiento y de fragmentos de matriz bioactivados, así como una pérdida de las funciones de barrera del basamento membranal.<sup>138</sup>

Aunque todavía se requieren mayores pruebas y estudios para explicar la asociación entre el embarazo y el cáncer, para la gran mayoría de las investigaciones es claro que la composición del estroma de la glándula mamaria esta coordinada con los cambios (dirigidos hormonalmente) en la proliferación, diferenciación y muerte de las células epiteliales.

---

*and composition of gut flora.(...) Switching the epithelial structure to match the nutrient environment while maintaining the underlying morphology demonstrates the complexity of morphostatic control. Ídem.*

138 Schedin pepper. **Pregnancy-associated breast cancer and metastasis.** Nature Review cáncer. Vol.6. Abril 2006.

## III. Conclusiones parciales 2: restricciones sistemas y propiedades emergentes.

### Figura 8.19.

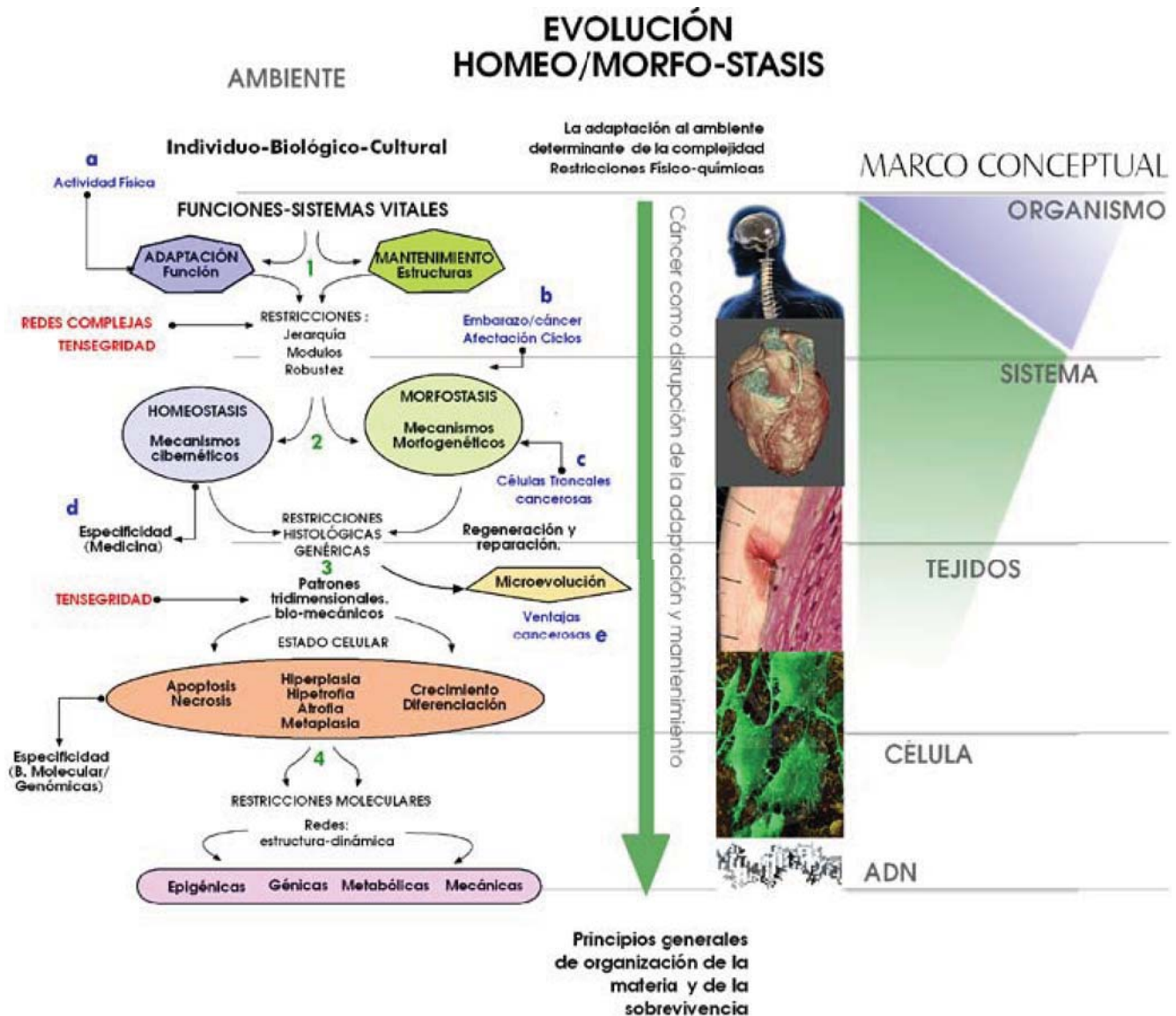
El ser humano interactúa con el ambiente no sólo como un individuo y organismo biológico sino también como un individuo cultural. Los modos en que el componente cultural y ambiental influyen en la dinámica interna del organismo en tanto ente evolutivo y cultural no fueron abordados con la misma profundidad con la que se hizo en el estudio de los sistemas internos. Sin embargo tanto los ejemplos de la actividad física como los ciclos circadianos dan cuenta de sistemas regulación que jerárquicamente responden a estos estímulos del medio ambiente. En el mismo sentido los procesos de involución de las glándulas mamarias en el embarazo implican un cambio en la dinámica estructural de los tejidos como respuesta a un proceso del organismo en su totalidad (el embarazo) que no puede explicarse desde los tejidos por sí mismos.

Tanto en la adaptación funcional de la homeostasis como en el mantenimiento estructural de la morfostasis los modelos de redes y de tensegridad pueden servir para entender algunos de los procesos que restringen las respuestas adaptativas en todos los niveles de organización del organismo multicelular. Comprender tales restricciones no implica la sustitución del conocimiento específico (generalmente clínico y médico) donde emergen más de 100 tipos distintos de cáncer, sino que invita a la utilización de conceptos y metodologías que expliquen la emergencia de propiedades y patrones que el cáncer rompe, utiliza o provoca.

Tanto la adaptación funcional como la estructural del organismo al ambiente deben converger en las dinámicas histológicas, ya que la respuesta celular es modulada por el microambiente homeostático y morfostático en el que se encuentran.

La tensegridad como una propiedad presente en diversos niveles de organización, desde el citoesqueleto hasta el sistema mecánico del organismo en general, presenta propiedades de modularidad y jerarquía que no dependen de la estructura específica de los componentes sino de la función que guardan con el sistema inmediato que constituyen. Aún hay pocas líneas que clarifiquen el papel de estímulos mecánicos globales





**Figura 8.19. Conclusiones parciales 2. El cáncer como ruptura de procesos de adaptación y mantenimiento.**

En su interacción con el ambiente, el individuo como totalidad responde funcional y estructuralmente mediante sistemas globales de adaptación y mantenimiento (1). La actividad física asociada al cáncer se ubica en este nivel (a). Evolutiva y físicamente estos procesos se autoorganizan jerárquica y modularmente en sistemas de regulación como la homeostasis y la morfostasis (2). Es desde estos procesos adaptativos desde donde se pueden comprender los fenómenos del cáncer asociado a embarazo y a los ciclos circadianos (b).

Los mecanismos morfostáticos están asociados a teorías que conciben a las células cancerosas como células troncales dañadas (c). Por su parte la especificidad de los mecanismos homeostáticos que el cáncer trunca se estudian clínicamente y biomédicamente en compendios particulares (d). Ambos procesos de adaptación y de mantenimiento implican a su vez modificaciones histológicas que determinan y son determinados por restricciones físicas y morfogenéticas de las estructuras tridimensionales (3). Es desde este nivel histológico donde se empieza a visualizar posibles mecanismos microevolutivos (e). La arquitectura histológica determina a su vez los estados celulares de diferenciación, proliferación o muerte celular a través de la articulación entre las redes y sistemas intracelulares con patrones biomecánicos del microambiente celular (4).

Así pues en el camino que va del todo a la parte, el cáncer emerge como una ruptura jerárquica de los sistemas de mantenimiento y adaptación del organismo multicelular donde se pueden observar procesos de adaptación al ambiente que no están determinados únicamente por la especificidad de sus componentes, sino por principios globales de organización como los mecanismos cibernéticos de retroalimentación, las dinámicas de inhibidores-activadores en procesos autorganizados, entre otros.

sobre los procesos histológicos específicos, pero el caso de la involución de la glándula mamaria y de su concomitante re-ordenamiento ontogénico, requerirá incorporar este tipo de propiedades bio-mecánicas en su comprensión.

Por su parte las propiedades de redes complejas de robustez y jerarquía que son también independientes de la composición de los elementos que interaccionan, pueden explicar los diversos umbrales que el cáncer rompe o modifica para alcanzar su potencial metastático.

Es así que existen propiedades emergentes que indican que el cáncer es también una disrupción de los mecanismos de adaptación sistémicos. Esta visión pone énfasis en que las estructuras y funciones celulares, histológicas y sistémicas presentan propiedades emergentes que restringen los modos en que el organismo y su especie responden al ambiente.

Desde esta perspectiva el cáncer se presenta cuando se desarticulan los mecanismos que mantienen las estructuras-funciones histológicas articuladas de manera jerárquica con las necesidades, exigencias y restricciones que impone el ambiente.

### 8.3 HACIA UNA HISTORIA NATURAL DE LA COMPLEJIDAD DEL CÁNCER.

En la realidad, los procesos descritos anteriormente, aquel que va desde la parte al todo y el que va del todo a las partes, no ocurren de manera secuencial, ni discreta, sino que convergen en procesos acoplados que aún no han sido clarificados del todo. Figura 8.20 Los procesos son celulares y sistémicos, ambientales y endógenos, simultáneamente. A pesar de esto, desde las pruebas y datos aquí integrados es posible reconstruir una historia natural del cáncer que integre ambos procesos.

*El punto de partida de toda enfermedad y del cáncer en específico es el organismo multicelular (sin organismo que se altere o ponga en riesgo su sobrevivencia no hay enfermedad), desarrollado a través de procesos de compartimentalización, sistematización jerárquica y adaptaciones ambientales.*

*Este organismo interactúa con la naturaleza y en el caso del ser humano, con su cultura de manera inevitable, expuesto de este modo a daños, o alteraciones que pueden ser fatales o pueden también ser benéficos para su sobrevivencia.*

*La cultura impone a los seres humanos modos específicos de habitar el medio, modos que afectan las dinámicas de nuestras estructuras biológicas.*

*La prolongación de ciertos hábitos (como dormir poco), exposiciones a ciertas sustancias (como cancerígenos), transformaciones ontogénicas (como el embarazo) o respuestas homeostáticas (como inflamaciones) pueden provocar alteraciones de los sistemas de regulación que no necesariamente implican un cambio genético pero que pueden manifestarse directa o indirectamente en comportamientos celulares como la displasia, la metaplasia e incluso la proliferación celular (como en el caso de beridas).*

*Paralelamente el organismo multicelular debe reponer, regenerar y reparar sus estructuras histológicas, manteniendo su función dentro del microambiente celular.*

*Así pues, nuestros cuerpos están constantemente invadidos de señales ambientales y de procesos de adaptación desde el nivel micro-hasta el macroscópico sin que (en promedio) todas las enfermedades sean fatales, y sin que toda afectación patológica requiera una causa genética para manifestarse.*

*El cáncer emerge la mayoría de las veces, después de*

*años de estas constantes modificaciones ambientales, enfermedades, beridas, procesos que implicaron todos, la constante alteración de todos los niveles de organización que conforman el cuerpo.*

*Inevitablemente existen daños que no pueden repararse, y que comúnmente se encuentran en regiones localizadas y expuestas del organismo como el epitelio celular. Estos daños celulares pueden ser genéticos (como a p53), epigenéticos o estructurales, pero cuando implican la alteración de nodos esenciales en la red de sus interacciones, suelen provocar un cambio en la producción y sensibilidad a factores solubles, y una alteración de las propiedades biomecánicas de la matriz extracelular (tenseguridad), creando un microambiente y una relación con el mesénquima potencialmente canceroso, ya que cambiando su forma cambia también su estado celular.*

*Las células que modificándose genética o epigenéticamente logran trascender las restricciones histológicas (bioquímicas y biomecánicas), van adquiriendo mayores oportunidades de cambiar las condiciones físico-biológicas (autosuficiencia, inhibición a señales, aneuploidias, ruptura de diferenciación, etc) para la transformación de su fenotipo y genotipo. Por ejemplo, un daño en el epitelio o en el estroma de una región del epitelio localizado en el rostro de un ser humano, puede provocar una proliferación no restringida por la matriz extracelular. Si el daño inicial u otro persisten sobre este núcleo de proliferación, las probabilidades de mutación aumentan, pero comúnmente los daños son reparados o controlados por los sistemas globales.*

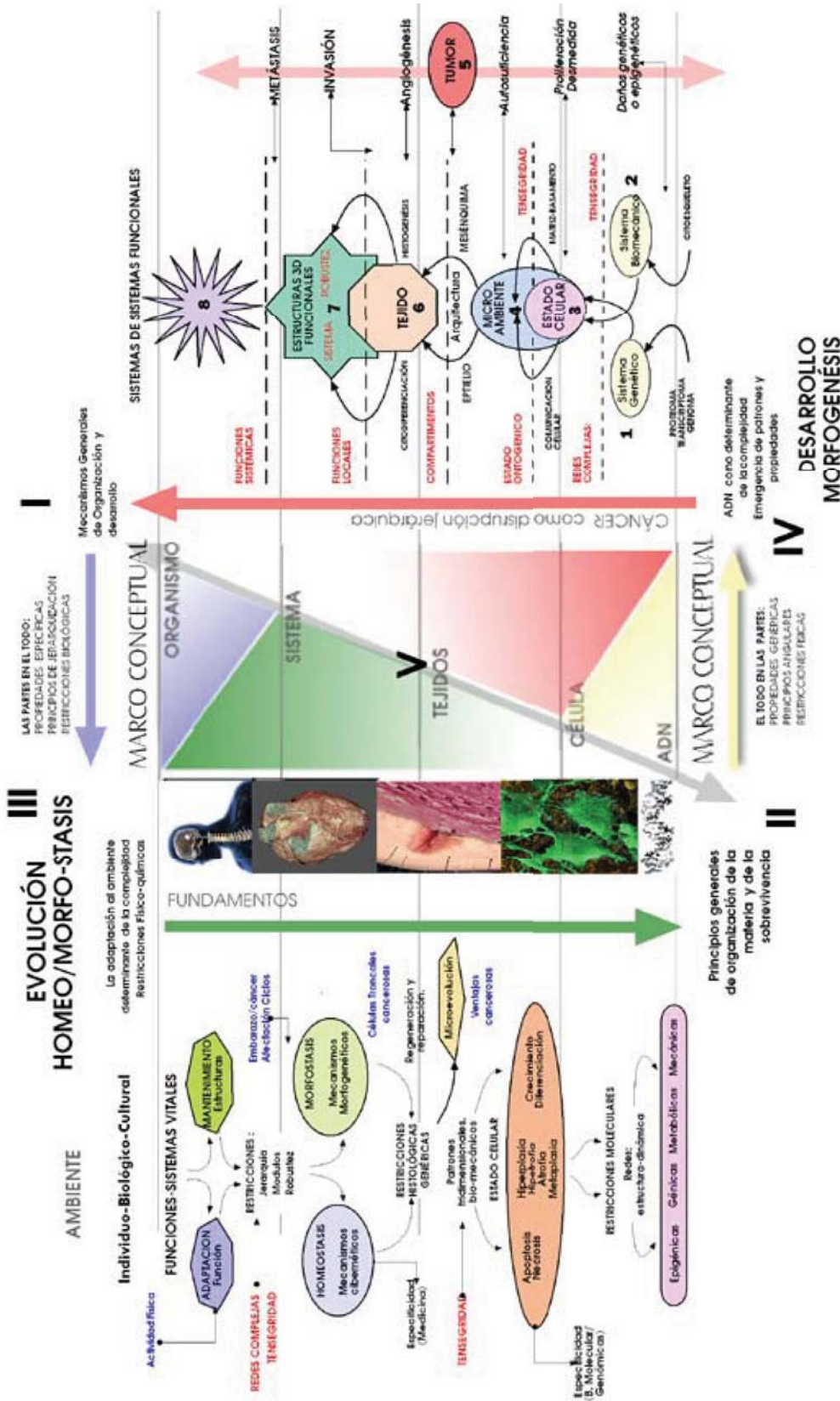
*Ya que las células de un organismo multicelular tienen todos los elementos (desde el genoma hasta los sistemas de retroalimentación generales) para la emergencia de micro-sistemas autorganizados (como en el caso de regeneración de órganos como el hígado), las pocas células dañadas que logran sobrevivir a las restricciones bioquímicas, mecánicas y morfostáticas, pueden modificar la dinámica de interconexión entre sus determinantes moleculares y mecánicos (microambiente) para expresar capacidades de construcción de microsistemas morfogenéticos (como una célula troncal) con ventajas adaptativas por sobre las células y regiones vecinas.*

*Al constituirse como un tumor, las células dañadas constituyen también un microambiente específico, y de este modo se adquieren propiedades colectivas que hacen que el microsistema proliferativo sea robusto y tolerante ante los*

*constantemente embates del organismo y al mismo tiempo aumentar las probabilidades (disminuye las restricciones) de mutaciones, daños o reestructuraciones en la red genómica-funcional de sus componentes celulares. El microambiente comienza entonces a ser independiente de las restricciones globales.*

*Pueden pasar años antes que un tumor se vuelva metastático. Tiempo suficiente para que daños en la red de regulación sistémica (la homeostasis) pueda estar constantemente retroalimentando o limitando al tumor, y también tiempo suficiente para que se expresen capacidades celulares innatas de invasión y metástasis. Otro tiempo se requiere para que las células que han logrado entrar en la red de interacciones sistémicas, que unen a todos los puntos del cuerpo (por ejemplo a través del sistema circulatorio) puedan sobrevivir en ambientes remotos (el genoma contiene suficiente información para que una célula pueda ser capaz de activar funciones de invasión y metástasis) que pueden también estar siendo afectados en su morfostasis por otros o similares mecanismos.*

*Al afectar u obstruir estructuras tridimensionales funcionales, el cáncer comienza a manifestar algunos de los daños sistémicos, que pueden llevar en última instancia a la ruptura de la red de interacciones fisiológicas que mantienen al organismo vivo, llevándole a la muerte.*



**Figura 8.20. Marco conceptual mínimo para explicar la complejidad físico-biológica del cáncer. Del todo a la parte y de la parte al todo. Ambos necesarios.**

Existen al menos dos formas de concebir la complejidad del cáncer y los procesos de organización biológica que presenta esta enfermedad. Uno que pone al ADN y los componentes moleculares como los determinantes de la complejidad cancerosa (I) y otro que pone a la adaptación biológica como la causa última de los procesos (II). En este trabajo se muestra que ambos enfoques son necesarios e insuficientes por sí mismos. Ambos se complementan porque ambos abstraen y ponen en un segundo plano procesos que cruciales. Los que priorizan el camino del todo a la parte o deconstructivo, suelen abstraer la especificidad y singularidad de los mecanismos biológicos y difícilmente pueden explicar los modos en que los cambios y restricciones globales determinan procesos específicos. Al concentrarse en la búsqueda de principios o leyes de adaptación o utilización del ambiente pierden de vista los mecanismos y etapas necesarias que se presentan en la enfermedad (3). Por su parte el planteamiento de la parte al todo o constructivista, requiere considerar la existencia de restricciones físicas y evolutivas a las posibilidades de organización biológica, ya que al enfocarse en los mecanismos y no en los sistemas ha colaborado muy poco en la comprensión de los sistemas superiores de organización y las propiedades emergentes como las de los sistemas inmunes, nervioso, etc (4). Ambos se complementan pero ambos se abstraen. La unidad de estos enfoques representa el reto de construir un marco conceptual que nos permita comprender la complejidad físico-biológica del cáncer tanto en la emergencia de propiedades desde lo molecular como las restricciones de los sistemas globales superiores. (5).

## 8.4 EL CÁNCER DESDE OTROS NIVELES DE ORGANIZACIÓN.

### I. Consideraciones Genéricas.

#### a. El organismo humano.

Siguiendo el camino de la parte al todo emergen problemáticas que trascienden la esfera de la comprensión de las estructuras funcionales que componen a los organismos multicelulares.

El organismo conformado por miles de millones de células individuales es también un individuo biológico objeto y sujeto de evolución. Sin embargo no es cualquier individuo, sino aquel cuya especie es caracterizada por la capacidad fisiológica de pensar y razonar, y un desarrollo de su conciencia que le ha dado la capacidad de transformar radicalmente su ambiente.

Es precisamente la emergencia de la mente, razón o pensamiento, la que abre el campo de investigación científica hacia el problema del desarrollo de la cultura, del trabajo, de la sociedad y la ética en la comprensión histórica del ser humano y sus enfermedades.

#### b. El ambiente humano.

Si se parte de los procesos sociales, culturales, o de las restricciones genéricas de los sistemas mesoscópicos se puede ver que existe una relación entre el estado biológico del organismo con cada uno de estos ámbitos. Siempre hay condiciones y restricciones físicas, culturales y sociales que no fueron determinadas por las estructuras biológicas del organismo estudiado, sino que constituyen el lienzo sobre el que se autorganiza la vida y las enfermedades mismas.

### II. Niveles y sistemas supra-individuales en el cáncer.

Los estudios y procesos no biomédicos ni físicos que afectan directamente en el origen, desarrollo, tratamiento y comprensión general del cáncer son amplios y de una gran diversidad de enfoques y metodologías.

Para abordar tales estudios se eligieron 5 niveles que resumen y agrupan tanto problemáticas de la enfermedad, como las disciplinas científicas

que las estudian. No todos los niveles se ven relacionados directamente con las dinámicas celulares, sin embargo todos ellos son pieza fundamental en la comprensión de la complejidad del cáncer. Cada nivel engloba también modos específicos de organización de la materia y de la cultura, y por lo tanto representan procesos que deberán ser incorporados en el planteamiento genérico del cáncer y en la búsqueda por comprenderlo, prevenirlo y superarlo.

Los niveles son:

- 1) Nivel evolutivo
- 2) Nivel histórico social
- 3) Nivel físico-biológico
- 4) Nivel Médico Tecnológico y
- 5) Nivel ético-político.

El nivel físico-biológico fue el espacio donde se desarrollaron la mayoría de las investigaciones y espacios conceptuales y el que concentro la mayor atención y trabajo de investigación. Los otros niveles sólo pudieron desarrollarse someramente, organizando parte de sus aspectos e iniciando una problematización de cada nivel. En el apéndice podrá encontrarse el desarrollo explícito de este trabajo, aquí ponemos sólo los resultados e implicaciones más relevantes.

## 1. Nivel Evolutivo del cáncer.

#### Aspectos considerados:

*El organismo en su población y en su ambiente.*

*La especie humana.*

*El tiempo y cambio evolutivo*

#### Problemáticas:

- **¿El cáncer es un proceso exclusivo de la especie humana y en todas las eras y épocas de la evolución de esta especie?**
- **¿Puede atribuirse algún mecanismo o explicación evolutiva a la emergencia e incidencia del cáncer en las poblaciones humanas?**

El nivel evolutivo del cáncer emerge ante estas preguntas.

La breve investigación documental realizada en este trabajo muestra que entre la diversidad biológica y de los organismos multicelulares a lo largo de la historia de la vida, el cáncer es fundamentalmente una enfermedad humana.

Aunque existe una clara relación entre la longevidad de nuestra especie y la predominancia del cáncer, los estudios paleoncológicos muestran que el cáncer parece estar más determinada por civilización, el sedentarismo y la organización cultural que por la esperanza de vida en sí.

Existen por otro lado, restricciones inherentes, que imposibilitan que un organismo pueda ajustarse al ambiente, y varias posiciones nuevas plantean que estas limitaciones inmanentes pueden ayudarnos a comprender la incidencia del cáncer en el ser humano.<sup>139</sup>

## 2. Nivel<sup>Histórico-</sup> Social del cáncer.

### Aspectos considerados:

*El organismo humano individuo dentro de una sociedad y en un contexto y ambiente histórico.*

*La investigación sobre el cáncer en su contexto social y la emergencia de enfoques y paradigmas sobre la enfermedad.*

### Problemáticas:

- ¿Si el cáncer se ha presentado a lo largo de la historia de la humanidad, cómo se le ha estudiado, y manejado y qué relación tiene esto con la comprensión vigente?
- ¿De qué modo el contexto histórico ha influido en el incremento de la incidencia del cáncer y en los estudios mismos de la enfermedad?
- ¿Cómo es que el cáncer se ha constituido como la segunda causa de muerte en el mundo y qué relación tiene esto con la pandemia de enfermedades crónico degenerativas?

El cáncer ha sido un problema planteado des-

<sup>139</sup> "The blind process through which we and other species have emerged carries with inevitable limitations, compromises and trade-offs. The reality is that for accidental or biological sound, adaptive reasons, we have historically programmed fallibility. Covert tumours arise constantly, reflecting our intrinsic vulnerability, and each and every one of us harbours mutant clones with malignant potential. Greaves Mel. *Darwinian medicine: a case for cancer. Nature reviews cancer*. Vol.7. March 2007.

de hace milenios. Las formas de abordar la enfermedad se relacionan con el desarrollo mismo de las disciplinas médicas, biológicas, físicas y filosóficas que ha habido en las distintas sociedades y culturas humanas.

Interesantemente los estudios sobre las causas del cáncer cobraron un enfoque científico en el plano epidemiológico, donde las evidencias etiológicas que mostraron la causalidad exógena del cáncer dieron pie a investigaciones en el nivel endógeno.

Así mismo, la evolución de la ciencia sobre el cáncer históricamente se fue tornando de las causas a los mecanismos, dando estos los criterios de definición de todo agente causal.

## 3. Nivel<sup>Médico Tec-</sup> nológico del cáncer.

### Aspectos considerados:

*El conocimiento básico y su aplicación tecnológica. Prevención, Diagnóstico, detección, tratamiento.*

### Problemáticas:

- ¿Cuáles son los principales efectos sensibles y medibles de la patología del cáncer?
- ¿Cuáles han sido las técnicas, tecnologías y estrategias que se han desarrollado para erradicar o tratar la enfermedad?
- ¿Qué relación hay entre el conocimiento biológico-epidemiológico-evolutivo en el desarrollo de estrategias de salud?
- ¿Cómo pueden aplicarse las nuevas tecnologías en el tratamiento o prevención del cáncer y cuáles son sus riesgos y limitaciones?

El cáncer se hace comúnmente manifiesto cuando éste ha obstruido o dañado alguna función biológica. Muchos de los síntomas asociados a estos daños suelen confundirse con otras enfermedades y es por esto que la medicina asociada al cáncer requiere de nuevos sistemas de prevención y diagnóstico.

Toda estrategia de lucha contra el cáncer requiere el establecimiento de medidas concretas en al menos 3 rubros: la prevención, el diagnóstico y el tratamiento. Todas ellas requieren de la aplicación efectiva del conocimiento básico de la enfermedad en tecnologías más precisas y efectivas que sin embargo, están lejos de ser distribui-



dos a la mayoría de las poblaciones afectadas.

La investigación del cáncer no termina en el aspecto biomédico, sino que lleva también a la investigación clínica, donde el cáncer se empaña de particularidades (existen más de 100 tipos de cáncer) que requieren de planteamientos teóricos, criterios de decisión y herramientas tecnológicas adecuadas para su seguimiento.

## 4. Nivel ético-político del cáncer.

### Aspectos considerados:

El organismo humano como paciente que sufre la enfermedad.

El organismo humano parte de instituciones políticas y sociales.

Impacto psicosocial y económico de la enfermedad en la calidad de vida de los enfermos y sus familias.

- **¿Cuál son las implicaciones psicológicas, emocionales, económicas y culturales que tiene el cáncer en los enfermos y en la sociedad en general?**
- **¿De qué modo la ciencia, el estado y los organismos internacionales asumen, comprenden y resuelven las contradicciones ético-político relacionadas con el padecimiento?**
- **¿Qué relación hay entre las principales contradicciones éticas que existen en los países como México con la incidencia, comprensión, tratamiento y erradicación de la enfermedad?**

En primera y en última instancia el cáncer afecta a un ser humano que al ser adulto, es comúnmente responsable de otros seres humanos, y comúnmente afectado por otros seres humanos.

Este ser humano forma parte de una comunidad que determina con su trabajo, voto, consumo, etc y que lo determina con leyes, obligaciones, derechos, etc. El cáncer emerge en un mundo donde las contradicciones económicas y políticas pueden potenciar, expandir o truncar toda realización del conocimiento científico.

En términos generales la gran mayoría de los afectados del cáncer están siendo excluidos de los frutos del desarrollo y progreso científico y tecnológico, y de la inconmensurable producción de riquezas. El cáncer no parece tener una

pronta resolución, prevención o tratamiento en el panorama atroz del escenario mundial.

## III. Hacia una historia natural y cultural del cáncer: el cáncer como sistema de sistemas complejos.

Los niveles aquí planteados muestran de manera sintética los diversos problemas y estudios que sobre el cáncer se están, se deben y se deberán abordar.

Como podemos ver, cada nivel es un espacio físico, donde la materia se organiza, por ejemplo para constituir la especie humana, o para transformar en una tecnología la naturaleza misma. Es en este sentido un proceso que atraviesa múltiples sistemas complejos. Pero también podemos ver que cada nivel representa un modo de pensar y transformar la realidad, es decir, el campo propiamente cultural.

Cada nivel es un ámbito de la realidad, y tiene su propia complejidad aunque estén relacionados entre sí. Hemos visto que en el nivel físico-biológico existen procesos, marcos conceptuales que nos ayudan a jerarquizar y organizar los procesos de tal modo que podemos distinguir entre los mecanismos y causas esenciales de las contingentes. En este sentido el estudio de estos niveles nos permitirá ubicar los principales problemáticas, contradicciones o aspectos que en conjunto harán que la comprensión del cáncer se una con la realización de tecnologías y tratamientos nuevos, así como en trabajos ético-políticos distintos. Figura 8.21.



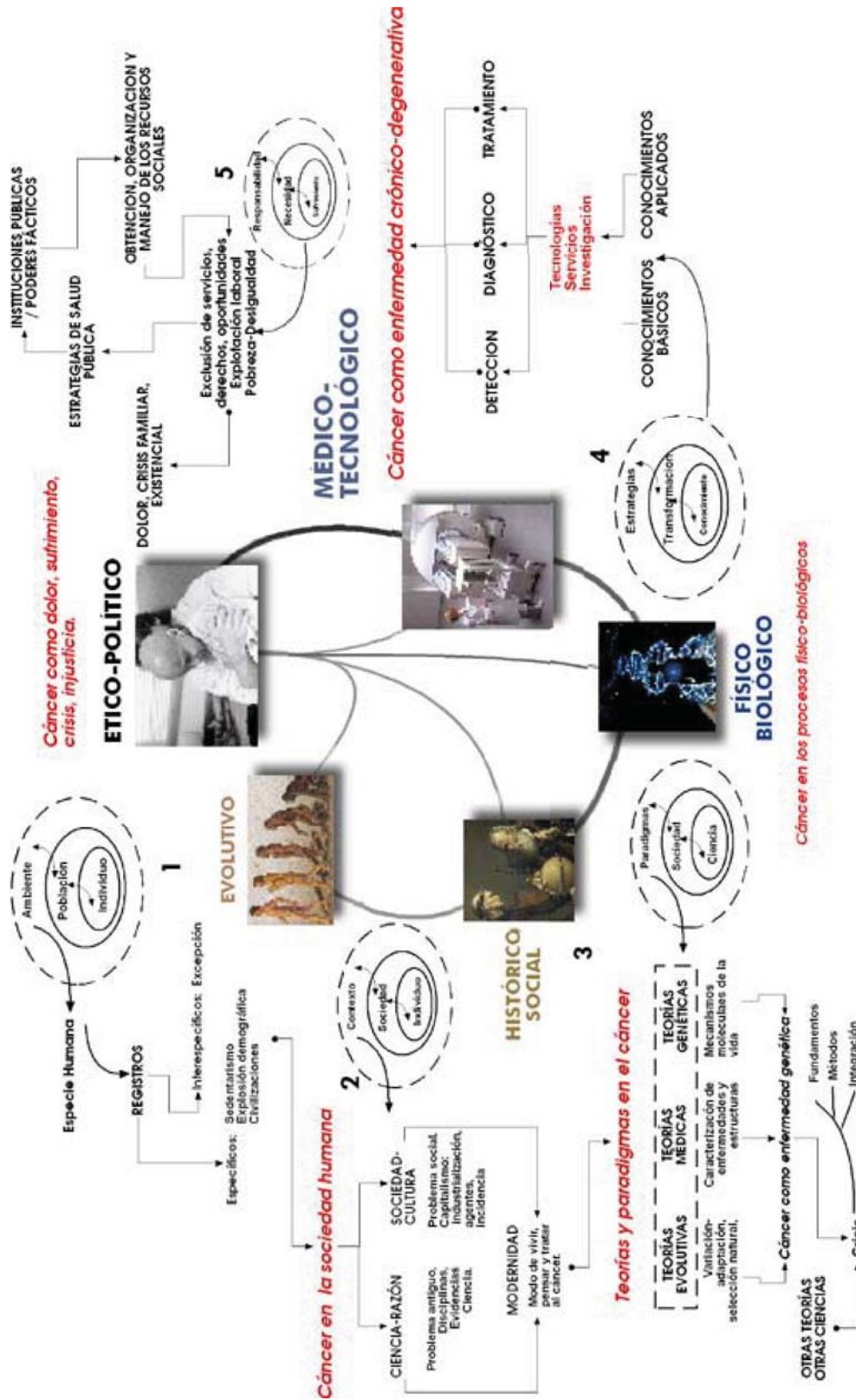


Figura 8.21. Cáncer como sistema de sistemas complejos.

Desde un trabajo aún inicial de los factores relacionados con la enfermedad se resume la historia de la complejidad del cáncer en 5 niveles de complejidad. Podemos ver que el cáncer es un problema evolutivo en tanto consideramos la historia evolutiva de los organismos en el ambiente cambiante de nuestro planeta y que ubica a esta enfermedad como un padecimiento generalmente humano y sumamente reciente en la historia de nuestra especie (1). La evolución y emergencia del ser humano dentro del contexto biológico nos lleva también a la emergencia del campo o sistema histórico propio de la humanidad. Desde este nivel puede ubicarse el modo en que las transformaciones sociales sobre el ambiente fueron modificando tanto las respuestas biológicas de nuestro cuerpo (2), como las mismas investigaciones sobre estas respuestas y sobre el cáncer en específico (3). El cáncer históricamente se ha ubicado como un problema físico-biológico de las estructuras y sistemas que conforman el cuerpo humano y ha recibido gran parte de la atención científica. En este trabajo se desarrolla con más precisión los alcances de las viejas y nuevas teorías sobre la enfermedad que a lo largo de los últimos siglos han ido construyendo la teoría moderna sobre la enfermedad (3). Este conocimiento ha emanado y ha transformado las tecnologías de investigación para su tratamiento y detección (4). El organismo es de este modo un individuo humano y por lo tanto una persona que siente, que trabaja y que produce a través de relaciones ético-políticas donde se asume prácticamente una concepción de sí mismo y los modos institucionales y económicos para transformarse o dominarse (5). Así el cáncer atraviesa diversos niveles de complejidad que corresponden también a distintos preguntas que sobre el fenómeno se hagan.

# 9. Discusión.



*“La filosofía de la vida denuncia la metafísica como velo de ilusión  
la del trabajo la denuncia como pensamiento enajenado, ideológico, del lenguaje como episodio  
cultural...”*

*Michel Foucault. Las palabras y las cosas.*

*“No se trata de la verdad, sino del ser; No de la naturaleza, sino del Hombre; no de la posibilidad  
de un conocimiento, sino de un primer desconocimiento, no del carácter no fundado de las  
teorías filosóficas frente a la ciencia, sino de la retoma en una conciencia filosófica clara de todo  
ese dominio de experiencias no fundadas en el el que el hombre no se reconoce.”*

*Michel Foucault. Las palabras y las cosas.*

*“Todas las relaciones estancadas y enmobecidas, con su cortejo de creencias y de ideas veneradas  
durante siglos, quedan rotas, las nuevas se hacen añejas antes de llegar a osificarse. Todo lo  
sólido se desvanece en el aire; todo lo sagrado es profanado, y los hombres, al fin, se ven forzados  
a considerar serenamente sus condiciones de existencia y sus relaciones recíprocas”.*

*Carlos Marx.*

# I. Lo normal y lo canceroso

En este trabajo se va frecuentemente de los procesos y definiciones “propios” del cáncer a aquellos que son “genéricos”, “normales” o “no exclusivos de la enfermedad” y que se relacionan con la dinámica de los organismos multicelulares, del cuerpo humano y de algunos procesos sociales.

Aunque todo análisis de lo patológico implica ya una concepción explícita o implícita de lo normal, la vigencia de un planteamiento “dual” (procesos normales y patológicos) en la comprensión de la complejidad del cáncer exige una discusión en al menos dos ámbitos: en el uso metodológico y en la naturaleza misma del fenómeno.

## A) En el uso metodológico.

Desde el planteamiento de este trabajo, pudimos ver que pese a sus diversas manifestaciones, la definición del cáncer establece dos conceptos que le son propios: la metástasis y la tumorigénesis. Estos se conforman de múltiples y diversos sub-procesos, descritos por múltiples conceptos que no son exclusivos del cáncer (ciclo celular, proliferación, comportamiento celular, invasión, metaplasia, etcétera) y que van desde el nivel genético hasta niveles histológicos superiores.

En este trabajo se desarrollaron algunos de los principales procesos/conceptos “genéricos” o normales que están implicados en el desarrollo de la enfermedad. La organización y estructuración de estos conceptos permitió construir un marco teórico donde se hizo claro la abstracción de los modelos cancerígenos de transformación celular con respecto a los procesos multicelulares e histológicos, y se pudo ver los retos de las investigaciones biomédicas que abordan el nivel molecular (genómico) y los huecos que aún falta por comprender en el desarrollo, mantenimiento y adaptación de los organismos multicelulares.

Así pues todo planteamiento de la enfermedad requiere considerar el alcance de la comprensión de este marco conceptual, ya que sus conceptos y explicaciones dan significado a la gran mayoría de los “conceptos, modelos e investigaciones” propios del cáncer.

## B) En la naturaleza de la enfermedad.

La constante referencia a procesos “normales” para definir y estudiar al cáncer, lleva además al debate sobre la naturaleza de los procesos cancerosos. Si el cáncer es derivado o similar a lo normal, podremos partir de lo normal para comprender la enfermedad o bien partir de la enfermedad para comprender los procesos normales.

Desde el punto de vista genético un daño mutacional a un gene (cualitativo) podría traer como consecuencia una modificación (cuantitativa) de procesos bioquímicos; y si el cáncer es causado por mutaciones, entonces el cáncer sería un cambio cuantitativo (y en principio medible) del estado normal<sup>1</sup>, por lo que conociendo las condiciones cuantitativas del estado podríamos determinar tanto lo normal como lo patológico<sup>2</sup>.

Aunque este problema requeriría de una discusión más extensa, en este trabajo se plantea una visión histórica de la investigación donde ya puede verse que la comprensión de la enfermedad cuantitativa y cualitativamente sí ha permitido la comprensión de múltiples procesos moleculares, celulares e histológicos que acontecen en el cuerpo humano<sup>3</sup>. En sentido inverso, este trabajo propone también que el planteamiento adecuado del problema biomédico del cáncer necesita de una

1 Esto querría decir que lo cuantitativo y lo cualitativo se identifican en una concepción mutacional de la enfermedad

2 El estado patológico no representaría una novedad cualitativa sino que guardaría siempre relación con alguno de los estados presentes en lo “normal”. La enfermedad sería una experimentación donde la misma naturaleza modificaría aquellas variables que el hombre no puede hacer, y donde se podría determinar especulativamente las leyes de lo normal. Cfr. Canguilhem Georges *Lo normal y lo patológico*. Siglo XXI. 1984.

3 Cfr. Nivel Histórico y apéndice de este trabajo, donde se muestra por ejemplo que en varias ocasiones se ha designado grandes presupuestos y trabajos para encontrar la “cura” del cáncer, encontrando más bien innumerables procesos y mecanismos “normales” en la dinámica y regulación de los tejidos dentro de los organismos. Un ejemplo de esto, y que fue desarrollado en este trabajo, es que la comprensión de los principios de la red de interacciones moleculares del gene dañado de p53, ayuda a clarificar las dinámicas “normales” de estas redes.

recapitulación de los procesos sistémicos básicos presentes en los organismos multicelulares, como son la homeostasis, el desarrollo y los procesos de regeneración y mantenimiento de las estructuras, para poder ubicar y articular modelos como el de redes complejas y tenseguridad en el estudio de la enfermedad.

Así pues, la integración de una teoría sistémica del cáncer camina en paralelo y de la mano de la construcción de una teoría general (Biomédica en mi caso) de los organismos multicelulares, donde se comprenda la forma en que el individuo celular determina y es determinado por las estructuras funcionales multicelulares.

## II. Retos Intra-disciplinarios: la parte y el todo.

### A) Biología: ¿demasiadas partes?

#### i. El enfoque genómico-funcional: prioridad de las partes y mecanismos moleculares por sobre los sistemas.

##### a. ¿Sólo los genes?

Aunque toda explicación del cáncer implica una consideración de procesos globales como la homeostasis, el desarrollo y la evolución<sup>4</sup>, en términos generales la investigación sobre el cáncer se ha concentrado en el nivel celular y en los mecanismos moleculares que ocurren en su interior. Para este enfoque la complejidad del cáncer podría explicarse como modos específicos de expresión genética, es decir, como una organización precisa de procesos moleculares. El ADN es el principio organizador de los procesos biológicos.

Desde esta perspectiva las ciencias biomédicas tendrían la tarea de descubrir y caracterizar los nuevos genes, moléculas y sus vías de interacción para ir comprendiendo-describiendo los mecanismos biológicos y reconstruir desde lo simple (conocimiento específico) hasta lo complejo la célula, el tejido y el organismo multicelular<sup>5</sup>.

4 Cfr. Fundamentos Biológicos.

5 As biologist we often try to deduce the circuitry of modules by listing their components parts and determining how changing the input of the module affects its output. This reverse engineering is extremely difficult. Although an electrical engineer could design many different circuits that would amplify signals, he would find it difficult to deduce the circuit diagram of an unknown amplifier by correlating its outputs with its inputs. It is thus unlikely that we can deduce the circuitry or a higher-level description of a module solely from genome-wide information about gene expression and physical interactions between proteins. Solving this problem is likely to require additional types of information and finding general principles that govern the structure and function of modules. Hartwell L.

##### b. Biología ¿“sistémica”?

La descripción cada vez más detallada y de escalas cada vez más amplias (genómicas), ha resultado en una acumulación casi infinita de datos ultra-especializados. Frente al reduccionismo molecular que implicaba el reducir toda complejidad biológica a un hecho o mecanismo, se ha planteado su superación como un reto tecnológico: poder integrar toda la “información” de experimentos escala genómica, computacionalmente.

Es así que la llamada biología sistémica en realidad es una respuesta metodológica (no conceptual) que plantea una solución “computable”, matematizable, es decir, cuantificable a la “descripción” reducida del enfoque molecular<sup>6</sup>.

Desde esta metodología el reto de la complejidad biológica y del cáncer, se plantea como la posibilidad de expresar y modelar matemáticamente los principios que rigen y articulan las miles de interacciones y mecanismos que se presentan en los organismos<sup>7</sup>.

Estas nuevas metodologías no implican necesariamente que se supere la concepción molecular y reduccionista de la vida, sino que se ha aumentado el alcance de la descripción y estudio que ellas formulan. La biología sistémica está remitiendo el proceso cognoscitivo de la biología a la matematización<sup>8</sup> de los datos que se obtienen

et al. 1999. Op. Cit.

6 Birkholtz et al. *Integration and mining of malaria molecular, functional and pharmacological data: how far are we from a chemogenomic knowledge space?* *Malaria Journal* 2006 5:110 doi:10.1186/1475-2875-5-110

7 “Fortunately, reductionist (o bottom-up) approaches can be linked to cybernetic and system-theoretical (top-down) approaches to yield multi-scale models combining detailed mechanism and wide biological scope. Sorger Peter. A **reductionist's system biology**. *Current Opinion in Cell Biology*. Vol.17. 2005.

8 “A quantitative understanding of cancer biology requires a mathematical framework to describe the fundamental principles of population genetics and evolution that govern tumour initiation and progression (...) Mutation, selection and tissue organization determine the dynamics of tumorigenesis and should be studied quantitatively, both in terms of experiment

de manera experimental, que a su vez retroalimentará los nuevos diseños experimentales<sup>9</sup>.

### c. Otros niveles, otras propiedades.

Sin embargo, tanto el enfoque genómico como el de la biología sistémica siguen priorizando los estudios sobre los componentes y los mecanismos moleculares, reduciendo la complejidad del micro-meso y macro ambiente a una interacción genérica con la célula. Quizás sea por esto que durante el desarrollo de este trabajo, mientras más nos alejábamos del nivel del “Individuo celular” hacia el tejido, órganos o los sistemas de regulación, menos eran los datos y la claridad de los procesos no-genéticos subyacentes en la construcción y mantenimiento de la arquitectura histológica y de las estructuras funcionales tridimensionales que el cáncer estaría cambiando a su provecho.

El marco conceptual articulado en este trabajo confirma el “reduccionismo” celular, al mostrar otros niveles y procesos (histológico, sistémico y procesos como la homeostasis y la morfostasis) más allá de la célula y su microambiente, que no han sido considerados en gran parte de la explicación genómico funcional del cáncer y del cuerpo humano en general.

Pero y más importante aún, existen propiedades emergentes<sup>10</sup> tanto en las interacciones moleculares y celulares como en los demás niveles que no se pueden deducir desde el estudio de las partes y así lo demostraron los dos principales modelos retomados en ese trabajo: redes complejas y tensegridad. El primero al proponer propiedades de autoorganización jerárquicas sin importar tanto las propiedades aisladas sino los principios de organización. El de tensegridad que establece una propiedad regulada por elementos de tensión y de comprensión independientemente de si es el citoesqueleto o los huesos quienes

---

and theory.” Michor Franziska, et al. *Dynamics of cancer progression*. Nature Reviews Cancer. Vol.4. March 2004.

9 *System biology describes the marriage of the two: it encompasses formal mathematical and computational modeling based on quantitative empirical data. It makes flow diagrams dynamic by adding quantitative information about changes to components in space and time. The outcome is not merely a more refined picture, but offers a new level of mechanistic understanding.* Editorial. *All system go!* Nature Cell Biology. Vol.8. No.11. November 2006.

10 Como se vio en el capítulo 8, el estado celular en sí mismo, no tiene una variedad infinita de manifestaciones sino procesos discretos: proliferar, diferenciarse, apoptosis, que ya indican una propiedad sistémica de la célula donde las informaciones de los componentes no explican el estado superior.

lo componen.

## ii. De “enfoque” a “paradigma”.

### a. ¿Monopolio mecanicista?

Es innegable el gran aporte que ha hecho el enfoque molecular a la Biología y fisiología celular y a la definición y estudio del cáncer.

Sin embargo este modo de comprender la vida no es sólo “uno más” de los enfoques que pudiera haber dentro de las ciencias biológicas, sino que representa un modo de hacer ciencia que ha instituido el estudio mecanicista de la vida y del cáncer.

El énfasis en la descripción detallada de los componentes genéticos, ha acaparado y monopolizado los modos en que la ciencia sobre el cáncer se diseña (laboratorios, universidades), evalúa (revistas) y se divulga (libros y políticas de salud y ciencia) y esto se evidencia ante la proporción de artículos, departamentos e institutos que hay con una visión mecanicista y molecular de la vida, con respecto a otras visiones y teorías (como la de los mismos sistemas complejos) que permanecen como técnicas y a veces como líneas de investigación, pero no como nuevos institutos (sobre todo en México).

### b. ¿Historia lineal?

Así mismo, este “enfoque”, no sólo acapara gran parte de las investigaciones y definiciones sobre el cáncer, sino que ha construido una visión sobre la historia de sus propios conceptos y planteamientos, donde las grandes teorías y modelos biológicos como el de la evolución representan un eslabón dentro del enfoque genético.

Cuando se problematiza esta historia conceptual, puede verse que las definiciones, supuestos y metodologías de la genómica y funcional y del cáncer como enfermedad genética, emanan todas de una historia conflictiva<sup>11</sup>, no lineal ni acumulativa del conocimiento y de las ciencias de la vida<sup>12</sup>.

El enfoque genómico se plantea como un planteamiento sintético, donde se “incorpora-

---

11 Prueba de esto es que la estructura conceptual de la Biología se ha ido diferenciando en al menos dos modos de comprensión de la complejidad biológica: el de las causas últimas (ciencias evolutivas) y el de las próximas (ciencias experimentales).

12 Cfr. Planteamiento del problema/ Apéndice.

rían” las grandes teorías de la vida, y le daría a la Biología una estructura conceptual base de todas sus investigaciones. La evolución quedaría subsumida, pero planteando al ADN como el último sujeto de evolución<sup>13</sup> donde la célula o el organismo multicelular se reducirían en última instancia, a vehículos de “transporte” de la información genética.<sup>14</sup>

Uno de los resultados de esto, es que el cáncer puede plantearse como un problema microevolutivo en los niveles molecular, celular y a veces histológico, pero difícilmente como un proceso que se explique poniendo como sujeto a otros sistemas no celulares, como el de la población o la especie<sup>15</sup>.

El sujeto de evolución en el cáncer es la célula cancerosa quien tendría ventajas adaptativas por sobre sus células hermanas, cuando sus constantes modificaciones genéticas lo posibilitaran.

Y es que, como parte de un enfoque reduccionista, la concepción biomédica del cáncer priorizó su trabajo en los procesos de transformación celular (abstracción metodológica que se volvió estructura conceptual), abstrayendo y secundando las correlaciones y la causalidad de otros niveles y estructuras de organización biológica, como son el microambiente histológico y las relaciones mesénquima-epitelio.

### iii. Debate en Biología: síntesis, conflictos, y endurecimientos.

Pudiera parecer, desde lo hasta aquí discutido, que la genómica-funcional ha unificado en un mismo enfoque los aspectos moleculares, evolutivos y “sistémicos”, trascendiendo de este modo las contradicciones y limitaciones del reduccionismo genético y avanzando en la comprensión del cáncer como un proceso microevolutivo es-

cala “ómica”. Estaríamos entonces ante la emergencia de un paradigma biológico que fortalece la teoría sintética de la evolución, al darle los mecanismos genéticos y principios matemáticos que omitía y superando así la dicotomía entre causas últimas y próximas que planteó Ernst Mayr.

Sin embargo, y como se muestra en la metodología de este trabajo, la teoría sintética de la evolución no es en sí misma una teoría acabada como para unificarse o subsumirse “puramente” con nuevas metodologías genómicas y matemáticas.

La teoría sintética de la evolución, como columna vertebral de la biología, no consideró aspectos esenciales de la complejidad biológica y ha sufrido un endurecimiento que es necesario comprender antes de plantear una teoría o principios genómicos acabados sobre la vida. La principal manifestación del endurecimiento de esta columna, es la tendencia adaptacionista que ve a las estructuras y funciones y procesos biológicos como respuestas inmanentes a diversos retos adaptativos.

Y es que aunque ya no se afirma el carácter exclusivo de la selección natural como timón de la vida, se le sigue poniendo a ésta como supuesto esencial y determinante de la mayoría de los procesos evolutivos, incluyendo al cáncer. El endurecimiento se muestra no sólo cuando los adaptacionistas acentúan el poder de la selección, sino cuando minimizan la importancia de las restricciones internas de los procesos<sup>16</sup>.

Los “adaptacionistas”, centran sus esfuerzos en mostrar el poder de la selección natural como fuerza evolutiva, sea en cuanto a su capacidad de generar adaptaciones complejas (en todos los niveles de organización) dando un carácter explicativo; pero también lo hacen en cuanto a su utilidad como herramienta cognoscitiva, en tanto adaptacionistas metodológicos; o en cuanto a su ubicuidad, como adaptacionistas empíricos<sup>17</sup>.

13 Desde esta subsunción, el enfoque evolucionista, que no prioriza el estudio de los mecanismos, sino que se concentra en las condiciones y procesos ambientales que han determinado y explican las posibilidades de sobrevivencia y de organización de las poblaciones e individuos, se pone en un segundo plano tanto en las definiciones, como en la exégesis biológica de los organismos y de enfermedad.

14 “The single cell therefore, is the vehicle for the hereditary information that defines species. Alberts Bruce et al. *Molecular Biology of the Cell*. 4th ed. Garland Publishing Inc. New York. 2002.

15 *This phenomenon of tumor progression, which usually takes many years, reflects the unfortunate operation of evolution by mutation and natural selection among somatic cells.* Alberts B. Et al. Op. Cit. p1 326.

16 García, T. Op. Cit. p76

17 Desde el adaptacionismo empírico, la selección natural se considera una fuerza ubicua y potente, se piensa que existen pocas constricciones a la variación, y que es posible predecir y explicar el resultado de los procesos evolutivos atendiendo sólo al papel que juega la selección. Es fundamentalmente una propuesta empírica sobre el mundo biológico que sostiene que para determinar si la selección tiene las capacidades causales que se le atribuyen es necesario realizar investigaciones empíricas. Los adaptacionistas explicativos, por su parte, piensan que el diseño aparente de los organismos y las relaciones adaptativas entre organismos y entornos son las grandes cuestiones en biología. Explicar estos fenómenos es la misión fundamental de la teoría evolutiva y la selección natural es la clave para resolver estos problemas; es la

Mientras que tanto el adaptacionismo explicativo como el empírico son posiciones ontológicas sobre el mundo natural, el adaptacionismo metodológico es una posición epistemológica o heurística. Afirma que la mejor forma de estudiar los sistemas biológicos es buscar en ellos adaptaciones, señales de diseño. Desde este punto de vista el concepto de adaptación es un buen “concepto organizador” de la investigación evolutiva. Este tipo de adaptacionismo no es una propuesta sobre el papel real de la selección en el mundo biológico, sino más bien una recomendación para los biólogos, una sugerencia de cómo deberían pensar sobre los organismos y cómo organizar la investigación. No dice nada acerca de cuáles son los problemas biológicos importantes, solamente recomienda una heurística, una manera de aproximarnos al estudio de los seres vivos.

Así pues, el debate sobre las concepciones de la vida, trascienden el nivel de las técnicas en el manejo de los datos, hacia una discusión sobre los supuestos de la pregunta y metodología biológica y biomédica.

Existen tres grandes teorías que han cimbrado fuertemente la estructura paradigmática de la teoría sintética de la evolución (desde donde se plantea el enfoque genómico funcional y microevolutivo del cáncer), y que muestran además el debate inconcluso de la biología moderna<sup>18</sup>:

- 1) La teoría de neutral de la evolución. (que plantea que no toda mutación tiene una función adaptativa)
- 2) La teoría de los equilibrios puntuados (que plantea que no todo proceso evolutivo se da de manera continua sino también abrupta y discreta).
- 3) El dilema evo-devo.(sobre la fuerza y determinante de la complejidad biológica, en tanto ambiente y restricciones inmanentes).

Si bien la presencia de estas teorías no implican que la comprensión genética o molecular sea errónea, sí problematizan los supuestos y las formas cómo se está abordando el estudio de los

---

*gran Respuesta a las cuestiones centrales. Como responde las grandes cuestiones, la selección tiene una importancia explicativa única entre los demás factores. Ésta postura sería la responsable de la mayoría de los problemas conceptuales en los debates sobre adaptacionismo. Idem.*

18 “The hard version of the synthesis provides a Standard for judging (by contrast) the interest and importance of modern revisions- from neutralism to the punctuated equilibrium, to a common feeling that the theme of developmental constraints not only gives substance to an old truth, but also confutes the hardened version’s commitment to Darwin”. Gould. Idem.

mecanismos de organización y desarrollo de las estructuras en los organismos multicelulares. La teoría neutral de la evolución plantea nuevos retos en la explicación microevolutiva del cáncer, al acotar las relación entre mutación y cambio fenotípico.

El estudio del evo-devo, ha puesto por su parte el problema biológico a una escala espacio-temporal que sin ser de millones de años, plantea ya cuestiones sobre el desarrollo y evolución de las formas y funciones vivas en la ontogenia del organismo multicelular.

Para Kuhn este tipo de situaciones en las que compiten concepciones, metodologías y supuestos antagónicos o conflictivos ante las deficiencias o anomalías de las teorías “normales”, son síntomas claros de un periodo de crisis, como antesala a una revolución científica<sup>19</sup>.

Pretender haber llegado al final de todo cambio epistemológico, histórico o humano es propio de los imperios que buscan acomodar la temporalidad del universo al destino inexorable de lo vigente.

De hecho, la extrapolación social del adaptacionismo darwiniano ha tenido fuertes implicaciones morales y éticas que ponen nuevos modos de legitimar la exclusión o la desigualdad del status quo capitalista. No hay que olvidar que los nazis usaron muchas categorías evolutivas para justificar su racismo. Sin embargo dentro de las más fuertes críticas a este enfoque socio biológico es que ninguna teoría de la selección natural, de la genómica funcional o de la misma complejidad puede proveer de un código ético por sí misma<sup>20</sup>.

Y es que una de las enseñanzas que se pueden hacer de considerar la historia conflictiva y seccionada de los marcos teóricos sobre la vida y sobre el cáncer es que efectivamente, la realidad no es unívoca sino contradictoria, y esa capacidad para conciliar bajo un mismo esquema fenómenos que apuntan en direcciones aparentemente opuestas puede considerarse más como una virtud que como un defecto<sup>21</sup>.

Es decir no se puede partir del supuesto de una Biología unificada para abordar problemáti-

---

19 “Todas las crisis comienzan con el desdibujamiento de un paradigma y la consiguiente relajación de las normas de la investigación normal” Kuhn.T Op. Cit. p 152.

20 “The naturalistic fallacy, the supposition that what is « natural » is « good », has no philosophical foundation. Neither natural selection nor any other theory of natural science can provide a code of ethics.”. Futuyma D. 1998. Op Cit.

21 Ólea, Op Cit.



cas particulares y complejas como el cáncer, sino que es necesario abordar las contradicciones que subyacen en cada uno de sus supuestos, para en determinado momento tratar de superarlos.

Así pues, este trabajo es el punto de partida para una reconsideración global del fenómeno del cáncer y aunque sólo se aborden problemáticas específicas y modelos limitados, se trató siempre de considerar las implicaciones esenciales sobre la comprensión de la vida, el hombre y el universo en general.

Después de todo hemos visto que el cáncer en su vertiginosa complejidad incluye procesos de evolución, mecanismos moleculares, regulaciones ontogénicas, causas próximas, últimas, internas, externas, procesos de autoorganización, selección natural, diversos paradigmas científicos, y una historia humana abierta que busca transformarse así misma.

El marco conceptual construido en este trabajo, organiza los sistemas que ya son abordados por alguno de estos enfoques biológicos (el genómico-funcional, el de la biología sistémica, el de la teoría sintética de la evolución, el de la teoría neutral y el de la evo-devo) y los estudia fundamentalmente desde el enfoque genómico-funcional, por ser el que ha establecido los principales conceptos y definiciones vigentes del cáncer.

Pero la Biología de este fenómeno y de la vida en general, presenta a través de sus limitaciones la necesidad de una práctica heterodoxa, interdisciplinaria que tenga la osadía y la determinación firme de adentrarse en la pregunta abierta de su complejidad.

Desde esta perspectiva consideramos que el primer inicio para toda comprensión de fenómenos complejos, es la desfeticización de su historia y de su marco conceptual, para la búsqueda de nuevos caminos, negando la idea de progreso<sup>22</sup> que obliga a los estudiantes a subordinarse a la reproducción de paradigmas más que a la comprensión y transformación de su realidad.<sup>23</sup>

22 "Ya que negar la idea de progreso no significa la fragmentación de la sociedad en proyectos que en su disputa se puedan llegar a anular. Más bien significa colocar en el primer plano del debate la capacidad de reconocer horizontes históricos, de actuar sobre aquello de más potencial que se contiene en la realidad, la cual es reconocida desde la óptica de la dirección que se requiere imprimir a los procesos reales." Zimmelman H. Op. Cit.

23 Ya que uno de los principales problemas en la biología y en nuestra sociedad es la nihilista actitud adaptacionista, que parte del supuesto de que los individuos debemos de adaptarnos a un ambiente dado, determinado y absoluto.

## B) Física: ¿demasiadas generalidades?

### i. Procesos y principios globales en cuerpo humano.

Parece que todo estudio que busca hablar de una gran cantidad de componentes, llega a un planteamiento intuitivo o informal de los "sistemas" donde se problematizan los posibles principios de organización que rigen tales totalidades. La homeostasis y el desarrollo son los dos principales procesos abordados por la Biología que refieren a una globalidad o totalidad multicelular con características *sui generis* desde su nivel de organización multicelular.

Obviamente estos procesos globales ya han sido reconocidos y estudiados por las ciencias biológicas, biomédicas y clínicas desde hace siglos; sin embargo la mayoría de los estudios biomédicos actuales sobre tales procesos siguen basándose en el principio reduccionista que prioriza los componentes.

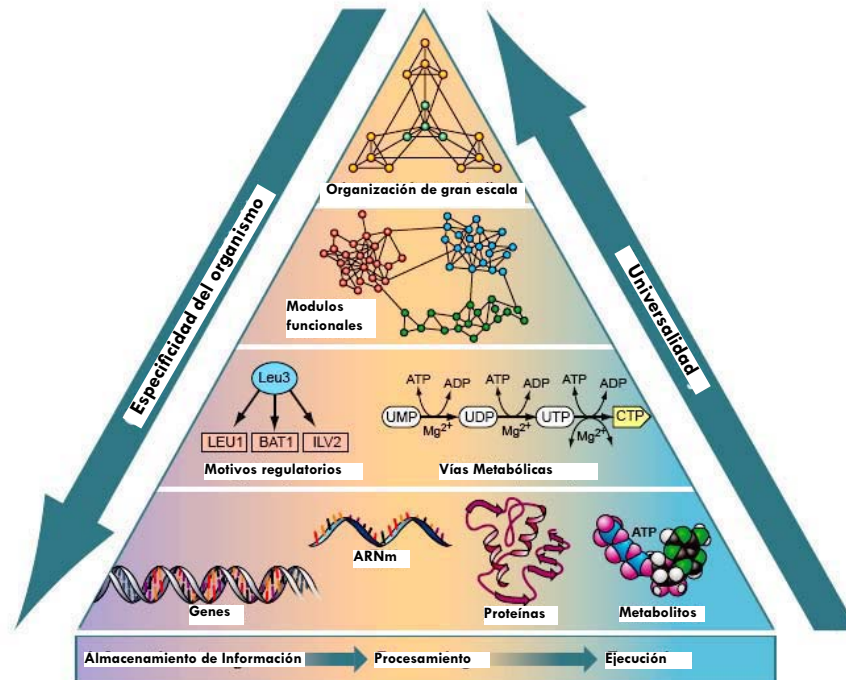
Es el enfoque físico, el que ha desarrollado explícitamente la distinción entre un conocimiento sistémico y uno mecanicista y es por esto que será siempre una referencia para buscar explicar tales procesos biológicos.

### ii. Prioridad de los sistemas y principios globales por sobre las partes.

Cuando se prioriza el estudio de las propiedades de los sistemas por sobre los elementos que lo componen, se comprueba que la suma del conocimiento de estas partes no da como resultado un conocimiento de los sistemas mismos. Esto ha sido ya aceptado en gran parte por los enfoques biológicos planteados anteriormente. Sin embargo, en este trabajo pudimos corroborar que esta visión sistémica no puede reducirse

---

Olvidando que el mundo físico, biológico, político y económico no existe sin el ser que lo define. Ya que ni las especies, ni los individuos, ni las sociedades son exploradoras de un espacio de nichos o sistemas preexistentes sino constructoras de nuevos nichos. Así la evolución y revolución del ambiente, la ciencia, la cultura, los organismos y los individuos son procesos acoplados.



**Figura 9.1 De lo particular a lo universal.**

La base de la pirámide muestra la representación tradicional de la organización funcional de la célula: genoma, transcriptoma, proteoma, y metaboloma (nivel1). Existe una clara integración de las diversas capas tanto en el nivel regulatorio como en el nivel estructural. Estudios en la lógica de la organización celular puede hacerse cuando se considera a la célula como una red compleja en la que los componentes están conectados por vínculos funcionales. En el nivel más bajo, estos componentes forman motivos genéticos de regulación o vías metabólicas (nivel2), que a su vez son los componentes de módulos funcionales (nivel3). Estos módulos están agrupados, generando a una arquitectura jerárquica libre de escalas (nivel4). Aunque los componentes individuales son únicos para un organismo dado, las propiedades topológicas de las redes celulares que guardan muchas coincidencias con las de redes naturales y sociales. Esto sugiere que los principios organizativos se aplican a todas las redes, desde la célula hasta el Internet. Tomado de Oltvai Z, Barbási A. *Life's complexity pyramid*. Science Vol 298. 25 october,2002

a una cuestión metodológica (como lo plantea la Biología sistémica), donde los modelos “sistémicos” de redes complejas y las categorías planteadas por el planteamiento de los sistemas complejos, podrían reducirse a “técnicas” que ayudan a sistematizar la enorme cantidad de datos experimentales que emanan desde el paradigma genómico-funcional.

El enfoque sistémico de los procesos biológicos y cancerosos implica la emergencia de problemáticas, conceptos y categorías nuevas, así como supuestos y fundamentos que indican la emergencia no sólo de una nueva técnica, sino de una “nuevo” “enfoque” científico: los sistemas complejos

Si para el enfoque genómico-funcional el cáncer y la vida en general puede comprenderse estu-

diando los diversos componentes que conforman los sistemas biológicos, para el enfoque de los sistemas complejos, el estudio de estas partes no necesariamente nos ayudará a comprender lo que el cáncer y la vida es.

Para la física de los sistemas complejos, la vida y el cáncer son sistemas que por definición no pueden ser comprendidos por la suma de sus partes, sino por las propiedades que como totalidad emergen. Lo importante de esto es que tales propiedades se presentan no sólo en los sistemas biológicos, sino también en sistemas de comunicación, fenómenos climáticos, etc.

Las propiedades de redes complejas como la de su robustez o la organización jerárquica, que aquí se han usado para comprender algunas de las propiedades y fenómenos presentes en el cán-

cer, han sido observadas y medidas también en el Internet, y en otros sistemas no biológicos. El modelo de tensegridad ha sido tomado de la arquitectura, desde los modos en que los sistemas de fuerza de una estructura, sea de metal o de madera, o de tubulina, actina, etc, logran integrarse armónicamente y funcionalmente.

Lo mismo ocurre con los sistemas cibernéticos de retroalimentación (fundamento de los procesos homeostáticos), donde no importa tanto los componentes que constituyen estos sistemas (si son órganos o si son piezas de una computadora) sino el modo en que emergen propiedades de autoregulación y adaptabilidad frente a cambios.

El enfoque de los sistemas complejos puede de este modo “abstraer las propiedades específicas de los componentes” para encontrar los principios universales de los distintos y discretos niveles de organización en fenómenos como la vida y disfunciones de ésta como el cáncer<sup>24</sup>. Muestra así una concepción alternativa de la vida, en la que ésta deja de escindirse de las propiedades de la materia y las restricciones, leyes y protectores que gobiernan el universo. Figura 9.1.

Así pues, en este trabajo pudimos ver que la organización sistémica de los elementos moleculares puede comprenderse en sí misma y no desde la infinita descripción de las propiedades de sus componentes. No se trata, por ejemplo, de poner todos los datos experimentales de p53 sino de poder encontrar los principios que rigen las redes en las que p53 se encuentra actuando, principios que requiere la utilización de nuevos conceptos y metodologías (como redes complejas).

Lo mismo ocurre con los elementos mecánicos de la célula y los tejidos: estos se organizan en sistemas con propiedades que a su vez pueden ser comprendidas con modelos, conceptos y metodologías como el de tensegridad

## ii. Los sistemas complejos ante el mecanicismo sobre el nivel mesoscópico de la materia.

### a. ¿Muchas físicas?

Si en la biología no existe una historia lineal, mucho menos en la historia de la física donde han existido grandes corrientes y posiciones que emergen y caen conforme la realidad interpela

<sup>24</sup> It is evident that appropriate understanding needs explanation at the appropriate level. Nurse Paul. *The ends of understanding*. Nature. Vol.387. 12 June 1997.

los marcos teóricos.

En los fundamentos de este trabajo pudimos ubicar a la ciencia de los sistemas complejos como una respuesta en la física ante la inoperancia e insuficiencia de las teorías microscópicas y macroscópicas del universo.<sup>25</sup>

El nivel mesoscópico emerge como un espacio del universo que presenta propiedades que no pueden ser explicadas por las grandes teorías de la física. La vida se ha vuelto el principal y más importante fenómeno de este nivel de estudio del universo físico.

La física ha entrado de lleno a estudiar los diversos fenómenos de la realidad que presentan las propiedades de los sistemas complejos: desde la célula hasta la sociedad humana, desde las proteínas hasta la estructuración de ciudades.

### b. El carácter no lineal, autoorganizativo y jerárquico: del universo a la vida.

La teoría del caos que plantea que no es posible predecir, ni aún con la mayor tecnología posible el modo en que un sistema acoplado se presentará en una iteración  $x$ , plantea fuertes limitaciones a los enfoques que siguen considerando que la posibilidad de que a mayor tecnología mayor capacidad de predicción.

Sin embargo, para la física de los sistemas complejos, la búsqueda de una predicción de la interacción específica entre ciertos elementos, ha sido puesta en un segundo plano, al encontrar que los diversos sistemas complejos y fenómenos de criticalidad, presentan leyes de escalamiento que se relacionan con varios puntos exponentes de punto críticos.

Lo interesante es que independientemente de las propiedades de los componentes, la función que escala los diversos componentes del sistema puede ser la misma. Esta aparente universalidad, frecuente cada vez más en múltiples sistemas, motiva preguntas como la de “*Cuáles características de las fuerzas entre partículas microscópicas son importantes para determinar exponentes de punto crítico y funciones escalables y cuáles no son importantes?*”<sup>26</sup>

La universalidad y simplicidad de las relaciones expresables en leyes de potencias encontradas también en los sistemas biológicos (por ejem-

<sup>25</sup> La teoría la relatividad emergió ante el mecanicismo Newtoniano, la mecánica cuántica ante la impredecibilidad de las variables. Cr. Fundamentos Físicos.

<sup>26</sup> Stanley Eugene. *Scaling, universality and renormalization: three pillars of modern critical phenomena*. Reviews of Modern physics. Vol. 71, No 2. 1999.

VISIÓN

EXTERNALISTA

INTERNALISTA

|  |                              |
|--|------------------------------|
| <i>Atomismo</i>  | <i>Holismo</i>               |
| <i>Selección natural sobre organismo, célula, molécula</i> | <i>Autoorganización</i>      |
| <i>Cambio en las frecuencias génicas</i>                   | <i>Cambio fenotípico</i>     |
| <i>Programa</i>  | <i>Estructura disipativa</i> |
| <i>Replicación</i>   | <i>Reproducción</i>          |
| <i>Información</i>   | <i>Organización</i>          |
| <i>Mecánica</i>  | <i>Dinámica</i>              |
| <i>Estructura</i>  | <i>Proceso</i>               |

**Tabla 9.1. Diferencias conceptuales fundamentales entre la visión externalista y la internalista.**

*Cfr. García, T. Op. Cit*

plo la tasa metabólica escala como una potencia  $\frac{3}{4}$  de masa sobre 27 órdenes de magnitud, desde los niveles moleculares hasta los organismos más grandes), sugieren que existen principios universales subyacentes a muchas de las estructuras y organizaciones genéricas de los seres vivos<sup>27</sup>.

**iii. Limitaciones y reacciones.**

Así como hay fuertes limitaciones del planteamiento duro de la síntesis evolutiva que busca ver en todo fenómeno biológico un problema de adaptación, así también es necesaria comprender y advertir la pretensión de querer establecer posturas fiscalistas extremas sobre los conocimientos biológicos.

Es por esto que varios de los que promueven los elementos internos de la evolución de las formas vivas, también se muestran críticos con las propuestas teóricas de los morfólogos. Gould

27 West Geoffrey y Brown James. *The origin of allometric scaling laws in biology from genomes to ecosystems: towards a quantitative theory of biological and organization*. The Journal of Experimental Biology. Vol.208. 2005.

advierte del error de D’Arcy Thompson, en la pretensión de querer determinar la causalidad eficiente de las fuerzas físicas a partir de una causalidad última adaptativa<sup>28</sup>. La pretensión de usar esquemas de optimización cinemática en la biología, ha sido fuertemente criticado también por Lewontin<sup>29</sup> y otros biólogos que tratan de cuidar que las extrapolaciones fiscalistas sean más fácticas y menos sugestivas<sup>30</sup>.

28 “In summary, D’Arcy Thompson, the great student of Aristotle erred in mixing the master’s modes of causality- by assuming that the adaptive value (or final cause) of well designed morphology could specify the physical forces (or efficient causes) that actually built the structures. Gould (2002). Op. Cit. p84.

29 “La búsqueda de un principio Hamiltoniano en la biología ha sido fuertemente influido por la historia de la física. Sobre todo los biólogos matemáticos explicaban su trabajo por analogía con el de los físicos, en razón del poder de los principios extremos en física”. Lewontin 1981. Op Cit.

30 “El estudio teórico de la morfogénesis está aún en una etapa en la cual abundan más las metáforas sugerentes que las leyes, como lo es la selección natural, y por lo tanto no es sorprendente que muchos seleccionistas, como Dawkins, mantengan posiciones rayanas en lo hegemónico”. Soberón J, Prólogo de *Clásicos de la Biología Matemática*. Ed Siglo

Por su parte Ernst Mayr ha criticado el carácter “esencialista” de la tendencia fisicalista de la biología, que busca encontrar arquetipos para explicar la fenomenología biológica. Sin embargo, todo el trabajo de Mayr se fundamenta en el hecho de que la Biología es esencialmente una ciencia histórica donde las regularidades no permiten explicar las causas últimas de las diferencias biológicas<sup>31</sup>.

Y es que se si para Mayr las dos grandes concepciones de la biología era la de las causas últimas y las próximas, para el nuevo planteamiento de los sistemas complejos, el debate gira en torno a la fuente misma de la complejidad biológica: causada por factores y fuerzas ambientales o causadas por restricciones inherentes, por principios universales de la autoorganización de la materia.

Así pues, la síntesis entre la *visión internalista y la externalista de la vida* deberá de algún modo superar estas distinciones y tratar de que las “antinomias” mostradas en la tabla 9.1, tiendan a desvanecerse en nuevos conceptos unificadores.

La comprensión de fenómenos como el cáncer muestra la urgente necesidad de generar una nueva visión de la evolución y de la vida que supere la dicotomía entre este externalismo e internalismo (véase tabla 3). En este sentido es necesaria una crítica a la visión de la evolución y la biología excesivamente idealizada, desvinculada de sus raíces físico-químicas— y al mismo tiempo, ligada a metáforas antropocéntricas—de la concepción heredada<sup>32</sup>. Del mismo modo, es necesaria una postura crítica ante planteamientos internalistas extremos que consideran la evolución y las propiedades biológicas como epifenómenos, no necesarios para entender la organización biológica, o como simples efectos de leyes físicas más generales.

Al abordar el problema del desarrollo, modular, jerárquico y autoorganizativo, como principio organizador de la disciplina, el atomismo y el holismo podrían fundarse en un interaccionismo epigenético donde tanto la parte como el todo adquiere su rol esencial en la dinámica de la vida.

Del mismo modo, la selección natural, los procesos moleculares y la autoorganización seguramente actúan conjuntamente, y quizás no sean más que caras de la misma moneda, ya que la selección emerge de las propiedades autoorganizativas de las moléculas de la vida y a la vez, favorece sistemas autoorganizativos que permiten la generación de variación.

---

XXI. 2002.

31 “In fact, an ill-advised application of mathematics in these branches of biology has sometimes led to typological thinking, and thus to misconceptions”. Mayr, Ernst. 1982. Op Cit. p 40.

32Un ejemplo de esto es la propuesta de físicos y biólogos matemáticos que proponen un rol conjunto tanto para la selección natural como para las restricciones fisicoquímicas: “La evolución horizontal es la responsable de la diversidad de las especies y estaría a cargo de la selección natural. La evolución vertical determina las arquitecturas posibles, los patrones básicos y los cambios definitivos de los incrementos en la complejidad del mundo vivo.” Miramontes, P. et al. Op Cit.

## III. Retos Inter-disciplinarios: la complejidad del cuerpo-humano.

### A) Hacia un marco conceptual integral.

#### i. Necesidad de integrar y organizar los conocimientos básicos.

Ubicar estos dos enfoques globales implicó la organización de las “categorías” y “procesos” que conforman la exégesis de la enfermedad.

A través de una elección y jerarquización de la información biomédica que existe sobre el proceso canceroso y algunas de las estructuras de los organismos multicelulares, se pudo valorar los alcances y limitaciones de estos enfoques.

Aunque esta valoración suele ser un paso “Implícito” en planteamiento de cualquier problema científico, en este trabajo se hizo “explícito” su desarrollo para poder comprender esa “complejidad” en la que el cáncer suele referirse.

#### ii. De componentes a procesos.

Fue así que se organizaron: los principales (no todos<sup>33</sup>) procesos normales (homeostasis, desarrollo, morfostasis) y cancerosos (inestabilidad genética, proliferación desmedida, pérdida de arquitectura tisular, tumorigénesis y metástasis); los principales componentes (genes y proteínas como p53) de los principales sistemas (genético-molecular, biomecánico), y algunas de las propiedades de tales sistemas (tenseguridad, redes complejas).

Así mismo cada sistema se ubicó en los niveles de organización comúnmente aceptados (de célula a sistema) los principales procesos de interacción ontogénica (relación mesénquima-epitelio) donde convergen múltiples sistemas moleculares y celulares.

<sup>33</sup> Existe una limitación inmanente de un trabajo individual de licenciatura.

Cada uno de estos procesos globales se pudo relacionar con las condiciones de sobrevivencia y de evolución como es la adaptación y el mantenimiento de las estructuras fisiológicas al ambiente (homeostasis y morfostasis).

#### iii. ¿Enfoques complementarios o insuficientes?

Gracias a esta organización de los conceptos y procesos contemplados se puede ver que ambas visiones convergen en procesos, mecanismos y restricciones, que pueden servir, pese a sus diferencias, para plantear una historia natural integrada como la que se propuso en los resultados de este trabajo.

Los genes determinan muchos procesos tanto como las restricciones estructurales pueden determinar la expresión de esa información. Las relaciones histológicas dependen del estado celular pero también de los procesos homeostáticos que también son resultado de procesos evolutivos.

Así pues, una historia natural físico-biológica nos recuerda que la separación que existe entre las disciplinas y los paradigmas científicos no significa la separación de la realidad de los fenómenos biológicos sino sólo una separación conceptual y de enfoques que se pueden complementar e interpelar simultáneamente. Vistos aisladamente, los enfoques genómicos y de los sistemas complejos parecen pobres e insuficientes cuando se dibuja y articula la complejidad de un organismo multicelular y del cuerpo humano.

### B) El reto de una síntesis físico-biológica.

Aunque el marco conceptual presentado en este trabajo aún requiere incorporar muchos otros procesos, su planteamiento ya invita a formular y construir algunos principios o “ideas restrictivas” desde donde puedan converger ambas propuestas teóricas-experimentales.

## i. El todo es más que la suma de sus partes.

### a. Sistemas en sistemas.

El estudio experimental y teórico de los genes y componentes moleculares<sup>34</sup> relacionados con el cáncer, no puede explicar por sí mismos ni tampoco por sus interacciones todas las propiedades que existen o que emergen en niveles superiores de organización multicelular. Los sistemas genéticos son parte del sistema celular el cual a su vez conforma el sistema histológico y así sucesivamente.

### b. Procesos biológicos globales.

El cáncer se presenta en cuerpos y estructuras multicelulares ya dadas donde existen procesos como la homeostasis y la morfostasis que hacen referencia a la sobrevivencia del organismo en cuanto totalidad, y que deben considerarse en toda exégesis de la enfermedad y de los procesos genéricos de organización multicelular.

### c. Otras fuentes de complejidad.

La información genética por sí misma no puede explicar la construcción y reconstrucción de las propiedades biológicas del cuerpo humano y los organismos multicelulares. Las propiedades emergentes muestran la imposibilidad de reconstruir la complejidad desde una suma lineal de sus componentes y subsistemas.

Así mismo el cuerpo se encuentra también determinado por restricciones universales, es decir por propiedades de una totalidad físico-química dada, que restringe y dirige las posibilidades de la vida misma.

### d. Múltiples niveles de causalidad.

La no linealidad y los múltiples niveles de organización físico-biológica implicados en el origen y desarrollo del cáncer indican que no es posible reducir su causalidad a un sólo proceso biológico. El cáncer nunca parte de una célula aislada, sino de una célula que forma parte de un microambiente, tejido, sistema y organismo, por

<sup>34</sup> El llamado "dogma central de la biología" esquematizó el proceso de constitución de la complejidad biológica ya que ni un gen ni una proteína pueden por sí mismos determinar el fenotipo de un organismo como el ser humano. Existen componentes como el citoesqueleto que cumplen funciones de regulación no necesariamente genéticas sino bio-mecánicas. Pero tampoco la célula como sistema bio-mecánico se encuentra aislado ni es el último eslabón fenotípico, sino que se encuentra en contacto con otras células y con un micro, meso y macro ambiente.

lo que su causalidad celular tendría que explicar la no-causalidad de los otros niveles y sistemas que inciden en la célula.

Preguntas como ¿Qué fue primero las condiciones histológicas o el daño celular, que fue primero el estado daño celular o el daño sistémico? sólo podrán superarse cuando se acepte que toda reconstrucción de la dinámica y la historia natural del cáncer implica una concatenación y co-causalidad de los sistemas y subsistemas que conforman el cuerpo humano.

### e. Construcción y reconstrucción del todo.

La visión constructivista puede superar su mecanicismo considerando los procesos ontogénicos que la enfermedad recapitula (Desarrollo). Sin embargo, debe considerar también los procesos de deconstrucción que también recapitula y que inicia desde condiciones globales de adaptación-sobrevivencia (evolutivas) junto con la reconstrucción constante de sus estructuras (homeo-morfostasis).

## ii. El todo es menos que la suma de sus partes.<sup>35</sup>

### a. No sólo procesos globales.

Pretender reducir la complejidad biológica a procesos sistémicos gobernados por "principios" o por condiciones físicas es un paso atrás en la construcción de un conocimiento físico-biológico de la vida.

Los grandes sistemas del cuerpo humano están formados por sistemas no "abstractos" sino concretos. Toda globalidad o totalidad biológica debe explicarse también a la luz de las propiedades específicas y singulares de sus componentes incluyendo su caracterización genómica. Los procesos globales están determinados también por interacciones de componentes con cualidades que incluso llegan a ser limitadas por las restricciones del "todo".

### b. Restricciones también biológicas.

El organismo es un ente físico, sin embargo, la complejidad no aparece desde una condición inerte, sino de condiciones y estructuras también

<sup>35</sup> En una idea similar y más amplia Edgar Morin propone: "La riqueza del universo no reside necesariamente en su totalidad dispersiva, sino en las pequeñas unidades reflexivas desviantes y periféricas que en él se constituyen." Morin, Edgar. *Ciencia con conciencia*. Ed Anthropos 1984. Pp. 90.

biológicas.

Los procesos biológicos tienen una historicidad, es decir, son procesos que nunca aparecen como dados, ni tampoco como condiciones de re-generación espontánea. El individuo con cáncer no nació de la nada sino de una condición y ambiente biológico (no sólo físico-químico) singular.

En este sentido una concepción general del cáncer no sustituye el conocimiento específico de los más de 100 tipos de cáncer en los más diversos tejidos y estructuras.

La comprensión de los organismos y del cuerpo humano exige considerar la jerarquización y articulación de cada componente y nivel de organización, ya que el todo depende y emana de ellos.

### c. El todo también es genético y ambiental.

La información genética no determina todo, pero tampoco determina nada. El desarrollo, mantenimiento y adaptación del cuerpo humano camina desde principios de organización conservados en el material genético de cada una de las células. Los procesos biológicos no recorren la escala amplia de las posibilidades de la materia cada vez, sino que caminan dentro de las posibilidades que la sobrevivencia y evolución del organismo (y de la especie) acotaron.

En este sentido la explicación y desarrollo causal de la vida desde el enfoque genético no se sustituye por el de la física de los sistemas complejos sino que se complementa.

### d. Ni adaptacionismo ni fisicalismo.

Las diversas críticas a un adaptacionismo extremo que pone al ambiente como la causa externa de toda adaptación y estructura biológica, no se supera con una posición extrema donde la complejidad biológica depende de procesos autorganizativos de la materia en general.

La evolución de los organismos a un ambiente, y la conformación de procesos globales de sobrevivencia va de la mano de su re-construcción ontogénica desde un material genético que sintetiza el largo camino de la evolución.

El todo no puede ir a ninguna propiedad emergente, proceso global sin la adecuada expresión y cualificación de sus partes.<sup>36</sup>

<sup>36</sup> "For the molecular, cellular and developmental biology differences are annoying complications. For the evolutionist, differences are what evolution is all about and are expectedly whereas persistent similarities across organism need to be explained." Lewontin RC. 2002. Op. Cit.

## iii. Puentes conceptuales y metodológicos.

### a. Modelos que convergen.

El modelo de tensegridad biológica emana desde las ciencias biomédicas para enfatizar las propiedades emergentes y regulatorias desde elementos de fuerzas del citoesqueleto.

Por su parte el de redes complejas que emana desde la física y la teoría de gráficas, sirve como andamiaje conceptual y matemático para explicar los modos en que las interacciones entre moléculas y sistemas estructuran modular y jerárquicamente sus funciones y propiedades.

### b. ¿Conciliar retos?

El modelo de redes complejas busca incorporarse al estudio de datos obtenidos experimentalmente y lejos de sustituir el estudio específico, permite darle una visión de conjunto para poderlo estudiar.

El de tensegridad busca comprender los mecanismos bio-mecánicos que se han abordado desde estudios moleculares para comprender el modo en que propiedades genéricas pueden estar siendo utilizados como reguladores de la citodiferenciación y la histogénesis.

Así pues ambos modelos buscan conciliar el estudio de los mecanismos y dinámicas moleculares con los principios y restricciones físico-químicas.

Así mismos ambos niveles pueden ayudar como puente entre los diversos subsistemas que existen en un organismo multicelular como el cuerpo humano, y pueden ser también el punto de quiebre de dinámicas patológicas como las que se ven en el cáncer.

Los conceptos emanan y regresan a nuevas metodologías experimentales y la unificación de una comprensión que va de la parte al todo y del todo a la parte en una espiral teórica donde se buscan re-construir la complejidad que nuestro marco conceptual busca apenas bosquejar.

## C) Debate interdisciplinario.

Con lo discutido hasta aquí ¿podríamos decir que los modelos y el marco conceptual propuestos sobre el cáncer y sobre el cuerpo humano, son un puente interdisciplinario? ¿cuál es la referencia y el significado de la interdisciplina



**Tabla 9.1 Características de la investigación multi, inter y trans disciplinaria.**

|                           | <b>Disciplinas Participantes</b>      | <b>Definición del Problema</b>  | <b>Estilo de investigación</b>  | <b>Presentación de resultados</b>   |
|---------------------------|---------------------------------------|---|---|---|
| <b>Multidisciplinaria</b> | Dos o más disciplinas                 | La misma pregunta pero diferentes paradigmas ó preguntas diferentes pero relacionadas                 | Paralela  | Publicaciones separadas por participantes de cada disciplina  |
| <b>Interdisciplinaria</b> | Dos o más campos académicos distintos | Descrita/definida en un lenguaje de al menos dos campos, usando múltiples o intersectando los modelos | Con múltiples fuentes y variando los análisis de la misma información | Publicaciones compartidas con un lenguaje inteligible para todos los campos involucrados  |
| <b>Transdisciplinaria</b> | Dos o más campos académicos distintos | Construido sobre un nuevo lenguaje o teoría que es más amplio que cualquiera de las disciplinas       | Métodos totalmente sintetizados, pueden resultar en un nuevo campo    | Publicaciones compartidas, probablemente usando al menos algún nuevo lenguaje desarrollado por la traducción a través de líneas tradicionales |

Aboelela S. et al. *Defining interdisciplinary research: conclusion from a critical review of the literature*. Health Research and educational trust. Vol. 42. Febrero 2007.

desde donde se ubique el alcance de este trabajo?  
¿Cuáles son los factores que deben considerarse en una explicación sintética e interdisciplinaria?

## i. La interdisciplina: el problema.

### a. La definición.

No existe actualmente una definición única de lo que la interdisciplina significa y las implicaciones que esta tendría dentro de la práctica científica. Sally Aboelela et al (2007) realizaron una revisión crítica de la literatura que habla sobre el tema y proponen una definición que puede servirnos como referencia para esta discusión:

*"interdisciplinary research is any study or group of studies undertaken by scholars from two or more distinct scientific disciplines. The research is based upon a conceptual model that links or integrates theoretical frameworks from those disciplines, uses study design and methodology that is not limited to any one field, and requires the use of perspectives and skills of involved disciplines throughout multiple phases of research process."*<sup>37</sup>

Así pues desde esta definición la interdisciplina se plantea como un esfuerzo conceptual que

sirva como puente para unir o integrar dos marcos conceptuales y que no circunscriba sus métodos y diseños a ninguno de los marcos.

### b. Factores no sólo técnicos.

La revisión de Aboelela muestra además una serie de componentes clave en la definición de la interdisciplina que resulta importantes incorporar a la hora de ver los alcances de trabajos como este. Algunos de estos son 1) Modos cualitativamente distintos de interdisciplina y de nivel de síntesis alcanzado; 2) Definición y fidelidad de las disciplinas involucradas: entre las que se encuentra la unidad con base en el contenido o dominio del área, conocimiento enseñable, especificidad conceptual, revistas, o factores sociales; 3) Grado de cooperación o interacción entre los grupos de investigación, 4) Grado de comunicación y de uso compartido de lenguaje y metodologías 5) Objetivos de la interdisciplina misma.

### c. Grados de síntesis.

Desde estos factores el mismo trabajo resume una visión sobre tres grandes grados de síntesis. (Tabla 9.1). El grado menor lo representa la investigación multidisciplinaria (interdisciplina instrumental) donde los equipos mantienen sus distancias y fronteras en trabajos y perspectivas

37 Aboelela S. et al. *Defining interdisciplinary research: conclusion from a critical review of the literature*. Health Research and educational trust. Vol. 42. Febrero 2007.

paralelas sobre problemas comunes. El grado medio es la interdisciplina propiamente dicha donde ya se trabaja de manera conjunta para reestructurar un método o definir un campo, pero aún se mantienen en su base disciplinar.

Por último el grado máximo de síntesis estaría en la transdisciplina donde los equipos aplican teorías, conceptos o métodos comunes, para una unidad coherente del conocimiento sobre un mismo problema.

#### d. Recapitulación.

Desde estas definiciones podría considerarse que este trabajo intenta superar los alcances multidisciplinarios, para poder abordar desde la física de los sistemas complejos y desde las ciencias biomédicas un conocimiento interdisciplinario sobre los principales sistemas involucrados en el desarrollo biológico del cáncer. El trabajo establece una problematización físico-biológica desde donde se pueden establecer puentes conceptuales, sin embargo no se desarrollan metodologías matemáticas ni tampoco experimentales, por lo que si consideráramos a estas últimas como requisitos dominantes de cada disciplina, este seguiría siendo un trabajo multidisciplinario.

Así que aunque no comparte una metodología común, si parte de conceptos y pruebas totalmente legitimados por las disciplinas desde donde provienen (redes desde la física y tensegridad desde la biología). Sin embargo este trabajo no se ubica claramente dentro de estas definiciones, ya no buscó aplicar una metodología común, sino comprender los supuestos y marcos conceptuales desde donde se plantea la fenomenología del cuerpo humano y del cáncer, por lo que estaría más bien planteando teóricamente la dimensión real de una síntesis conceptual y metodológica.

## ii. La interdisciplina: cuestión de principios y sujetos.

### a. Más allá del lenguaje.

En la definición y clasificación que propone Aboeela, como en gran parte de las concepciones científicas sobre la interdisciplina podemos notar que la síntesis interdisciplinaria reside en la capacidad para usar un mismo lenguaje. Así pues no se trata desde esta perspectiva de construir una ontología acerca de las formas de la realidad,

sino un lenguaje de carácter universal que pudiera expresar todas las relaciones del problema.

El mismo trabajo de Aboeela menciona que la gran mayoría de las fuentes de las ciencias sociales forman parte de un positivismo lógico<sup>38</sup> y esto explica la intención de que busca traducir los enunciados científicos al lenguaje fisicalista<sup>39</sup>.

Desde esta perspectiva y pese a las limitaciones planteadas en este trabajo, la biología sistémica si lograría cumplir con el objetivo de unir en un lenguaje, el matemático, la comprensión físico-biológica de la vida.

Sin embargo, existen otros paradigmas para abordar la investigación interdisciplinaria que la asumen no como un reto del lenguaje sino como un problema metodológico (Piaget<sup>40</sup>), o como un reto de cooperación social (Dewey<sup>41</sup>).

Así pues, la biología sistémica podría estar uniendo tanto a las matemáticas con la biología, pero no necesariamente estaría compartiendo y resolviendo los retos interdisciplinarios que plantea la complejidad de la vida, en su metodología y en sus formas de hacer ciencia, es decir en sus fundamentos mismos.

El alcance de una síntesis se relaciona con el modo en que sus principios y fundamentos pueden también ser puestos en correlación e incluso superarse<sup>42</sup>.

Y es que toda disciplina, paradigma o sistema de investigación está sostenido por principios y supuestos (como el “descubrir un nuevo gene” o “una nueva ley, protectorado, etc”)<sup>43</sup> que no

38 “The physical and social sciences employed a positivist or postpositivist mode of inquiry in which an appreciable reality exists and is objectively (although sometimes imperfectly) knowable”. Ídem.

39 Castañeda Fernando. *Las disciplinas modernas y el ideal interdisciplinario: estudio de 3 casos*. En *Irrupción del discurso inter y transdisciplinario*. Noé Jitrik, compilador. UNAM.1990.

40 “En la medida en que las estructuras no son expresiones de entidades ontológicas, los diferentes modelos explicativos pueden ser redefinidos en dirección a su integración”. Ídem.

41 “Donde la unidad de la ciencia es ante todo un ideal de cooperación entre investigadores de diversas disciplinas con fines de orden práctico; no un ideal de exactitud, ni menos de reducción de unas a disciplinas a otras más fundamentales”. Ídem.

42 “El verdadero movimiento de las ciencias es el de revisión de los conceptos fundamentales que pudiese ser más o menos radicales y “ver” a través de sí mismos, también más o menos. El nivel de una ciencia se determina por su capacidad para experimentar una crisis de sus conceptos fundamentales”. Heidegger M. *Ser y tiempo*. FCE.1971.

43 “Puesto que (la ciencia normal) suministra reglas que dicen a quienes la practican cómo es el mundo y cómo es su

difícilmente se muestra por aquello que se busca demostrar (limitación planteada ya desde Aristóteles<sup>44</sup>).

### b. ¿La ceguera de la ciencia?

En términos generales podríamos decir, que las así llamadas ciencias naturales, asumen que su conocimiento refleja lo real porque existen pruebas empíricas (datos verificados por observaciones/experimentaciones diferentes) y lógicas (coherencia de las teorías) concluyen por lo tanto que lo que es **elucidante** no necesita ser **elucidado**. Desde esta perspectiva casi inconsciente, el espíritu científico se vuelve incapaz de pensarse así mismo.

Sin embargo diversos autores muestran<sup>45</sup> que la justificación de ese tipo de axiomas no ha sido aun esclarecida y continua siendo un debate. Más aun, Edgar Morin afirma que *“los diversos trabajos de Popper, Kuhn, Feyerabend, Lakatos, (de los principales filósofos de la ciencia) tienen como rasgo común mostrar que las teorías científicas, como los icebergs, tienen una enorme parte sumergida que no es científica, y que constituye la zona ciega de la ciencia que cree que la teoría refleja lo real.”*<sup>46</sup>

Así pues, antes de asumir que existe o no un trabajo interdisciplinario, se requiere saber el grado en que se conoce y se cambian, evolucionan o trascienden los fundamentos de una disciplina dada.

### c. Hacia unos principios y fundamentos de las ciencias físico-biológicas.

Aunque el desarrollo de los fundamentos y principios ontológicos y epistemológicos de las ciencias naturales es en sí mismo un tema complejo y amplio, existen trabajos que pueden dar una idea de lo que se estaría poniendo en tela de juicio o no, en un trabajo interdisciplinario.

Kurt Hübner en un ensayo que busca interpe- lar la fetichización de la razón y ciencia desde el análisis del mito, logra resumir en cuatro puntos

---

ciencia, (el científico) podrá concentrarse con tranquilidad en los problemas esotéricos que para él definen estas regalas y el conocimiento existente”. Kuhn. Op. Cit. p87

44 “Es ignorancia no conocer de qué cosas se debe buscar demostración y de qué cosas no. Por que es imposible que haya demostración de las cosas absolutamente, porque se procedería al infinito, de manera que tampoco así habría demostración. Aristóteles. *Metafísica*. Ediciones libertador. Traducción de Alex Shantytown. Argentina. 2003.p58.

45 Chalmers A. *Qué es esa cosa llamada ciencia*. SigloXXI

46 Morin, Edgar. *Ciencia con conciencia*. Ed Anthropos 1984. Pp.. 90.

algunas de las bases ontológicas de las ciencias naturales.

- **Primero**, los axiomas de las teorías científicas describen leyes naturales que se refieren a objetos puramente materiales y a sus propiedades y se distinguen de rigurosamente de todos los fenómenos llamados “espirituales” o “ideales sin importar que se pueda entender por ello.
- **Segundo**: tiempo y espacio son considerados un medio continuo y extenso en donde se encuentran los objetos materiales.
- **Tercero**: las modificaciones de estos objetos, así como sus relaciones recíprocas, son reguladas por leyes naturales generales. Las leyes naturales ordenan la ubicación de los objetos y sus propiedades en el tiempo y el espacio.
- **Cuarto**: Al entrar varios objetos materiales en un conjunto, entonces el todo es una función de sus partes y en principio también puede ser descompuesto o separado en sus partes (lo que implica a su vez que una parte representa en sí misma un objeto existente fuera del todo) . Pero la función mencionada es en sí misma una ley natural.<sup>47</sup>

Estos principios plantean las condiciones y supuestos que hacen que un aspecto de lo real se presente como un problema para tal o cual disciplina de estas áreas.

En general, estos fundamentos apuntan a la idea de que la complejidad del mundo de los fenómenos podía y debía resolverse a partir de principios y leyes generales. Edgar Morin, ha planteado que esta visión se volvió el paradigma de simplificación que con éxito logro concebir la naturaleza físico-química de toda organización viviente pero que produjo una visión simplificante del universo (físico y biológico).

Algunos de estos principios serían:

- 1) Principio de universalidad, donde se expulsa lo local y los singular como contingente.
- 2) Eliminación de todo lo que es evenencial e

---

47 “Esta ontología describe finalmente las condiciones necesarias para que algo pueda contemplarse como objeto en la esfera material, pues para ello debe uno saber qué es lo que se considera real, necesario y contingente (...) Representan el marco dentro del cual se despliega toda afirmación y verificación empírica; constituyen el sistema de referencia donde todo lo real es captado, interpretado y elaborado; determinan las preguntas que se plantean de lo real, y de ahí que esas interrogaciones determinen en cierto sentido las respuestas que nosotros damos; con ellas organizamos, por así decirlo, la experiencia científica.”. Hübner, Kurt. *La verdad del mito*. Ed sigloXXI. 1996.

histórico.

3) Principio reductor del conocimiento de los conjuntos o sistemas al conocimiento de las partes simples o unidades elementales que los constituyen.

4) Principio de causalidad lineal, superior y exterior a los objetos.

5) La ininteligibilidad de un fenómeno se reduce al conocimiento de las leyes generales y necesarias que gobiernan sus unidades.

6) Eliminación del ser y de la existencia mediante la cuantificación y la formalización.

7) Principio de la fiabilidad absoluta de la lógica para establecer la verdad intrínseca de las teorías.

Y por último y que será muy importante en la discusión siguiente es el de

8) Disyunción del objeto respecto su entorno y el sujeto que lo percibe y concibe. Por lo tanto eliminación de toda problemática del sujeto en el conocimiento científico.

### c. Relatividad histórica.

Históricamente estos principios fueron emergiendo desde la unificación de la física con la matemática donde el hombre de ciencia prescribe a la naturaleza las restricciones de una ley (Galileo); asume que lo complejo proviene de lo simple y que su conocimiento busca la percepción simple (Descartes)<sup>48</sup>, y concibe que es la misma naturaleza la que posee los principios que le descubre la cabeza racional del hombre (Newton)<sup>49</sup>

Algunas de estas tesis subyacen en el mecanicismo que planteó la biología molecular<sup>50</sup> y parece encontrarse todavía en la llamada biología sistémica y en gran parte de los modelos experimentales.

Ahora bien, el hecho de que la biología molecular y experimental compartiera gran parte de estos principios de la física no se debe a una intención consciente de hacer un trabajo interdis-

48 "El sujeto cartesiano intenta un conocimiento por la vía analítica: quien enuncia una sentencia lo debe hacer en la medida misma en que sus percepciones son simples: después de analizar el todo complejo hasta hallar en él sus partes componentes simples, una percepción, simple también, una *mentis inspectio*, entra en contacto directo con lo que el análisis proporciona". Labastida Jaime. *El edificio de la razón. El sujeto científico*. Siglo XXI editores. Seminario de Problemas científicos y filosóficos. UNAM. 2007. p134

49 *Ibidem*, p136.

50 Véase A) i. El enfoque genómico-funcional: prioridad de las partes y mecanismos moleculares por sobre los sistemas de este capítulo.

ciplinario, sino muchas veces a la conveniencia<sup>51</sup> del método reduccionista frente a la complejidad biológica<sup>52</sup>, aunque esta reducción casi nunca llegó a una formulación matemática<sup>53</sup> como la biología sistémica plantea ahora.

Pese a esta unidad "implícita" de la biología y la física desde sus principios, la historia de ambas disciplinas muestra que tales principios no han sido adoptados por todas las corrientes ni en todas las épocas.

Para el caso de la física, pudimos ver<sup>54</sup> que el espacio y tiempo del mecanicismo newtoniano (principio segundo para Hübner) fue cimbrado por la teoría de la relatividad de Einstein<sup>55</sup>; el observador y el proceso de medición (ausentes en la "objetividad" mecanicista, primer principio para Hübner) fueron re-incorporados con Heisenberg al grado de certeza de lo observado<sup>56</sup>; y por último con la física del caos, la cibernética<sup>57</sup>, la no linealidad y los sistemas complejos, se puso en cuestión la linealidad del universo predecible y comprensible desde leyes eternas o teorías del todo<sup>58</sup> (principio cuarto para Hübner).

Por su parte la Biología ha intentado diferen-

51 Y que en muchos sentidos fue de gran ayuda en la comprensión de los mecanismos moleculares.

52 " Los fenómenos biológicos son de un nivel de complejidad que con frecuencia impide su análisis explicatorio; porque el fenómeno ocurre en dimensiones temporales o espaciales inconvenientes y es más cómodo reducir su escala." Pérez Tamayo Ruy. *Los modelos en las ciencias experimentales*. En los modelos en la ciencia y la cultura. Alfredo López Austin, coordinador. Siglo XXI. UNAM. 2005. p 58.

53 *El intento de analizar rigurosamente cualquier fenómeno fisiológico se tropieza de inmediato con su casi infinita complejidad que desafía hasta los más heroicos intentos de comprensión integral. Ídem.*

54 Fundamentos Físicos de este trabajo.

55 Donde no hay espacio que se pueda llamar absoluto, vacío, inmóvil, matemático y el espacio queda asociado a los cuerpos que están en él y al mismo "tiempo".

56 La imagen de la naturaleza depende del avance tecnológico.

57 "Una concepción unitaria del mundo puede basarse no ya en la esperanza-acaso futil y de fijo rebuscada- de reducir al fin y al cabo todos los niveles de la realidad al de la física, sino mejor en el isomorfismo de las leyes en diferentes campos. Hablando según lo que se ha llamado el modo "formal" —es decir, contemplando las construcciones conceptuales de la ciencia— esto significa uniformidades estructurales en los esquemas que estamos aplicando. En lenguaje "material", significa que el mundo, o sea la totalidad de los fenómenos observables, exhibe uniformidades estructurales que se manifiestan por rastros isomorfos de orden en los diferentes niveles o ámbitos." Bertalanffy Ludwin Von. *Teoría General de los sistemas*. FCE.

58 Véase Fundamentos físicos de este trabajo.

ciar las cuestiones de dinámica y de estática propios del mecanicismo físico, donde las concepciones de evolución o de desarrollo individual, así como los problemas fisiológicos conlleva otra comprensión que la de procesos termodinámicos<sup>59</sup>.

Pero incluso ya desde el siglo XVIII, el naturalista Georges-Louis Leclerc, conde de Buffon, pone en cuestión la reducción de la complejidad del universo a un sólo principio expresable en leyes matemáticas<sup>60</sup>, y el mismo trabajo de Darwin crítica esta pretendida unidad ordenada y racional al reivindicar la función del azar en los procesos de evolución<sup>61</sup>.

En sentido similar otros biólogos como Piaget han cuestionado al mecanicismo físico, la pérdida de la causalidad orgánica al pulverizarse en una multitud indefinida de secuencias causales concebidas como si fuesen, a la vez, independientes y se interfiriesen sin cesar unas a otras.<sup>62</sup>

#### d. ¿Síntesis sin disciplina?

Como podemos ver, aunque los principios mecanicistas y simplificadores de la física han permeado los estudios biológicos, la síntesis no parece venir dentro de estos principios sino desde sus crisis. Es decir, por un lado la física cada vez acepta más las cualidades *sui generis* (complejas) del nivel mesoscópico de la materia y por otro lado el mecanicismo molecular plantea cada vez más la necesidad de un cambio de enfoque (biología sistémica).

La propuesta interdisciplinaria de este trabajo nace entonces no de las disciplinas como unidades coherentes que se aproximan mediante un

<sup>59</sup>Piaget, por ejemplo, aclara que aunque se puede comparar ciertos procesos evolutivos con los otros procesos termodinámicos "Subsiste la diferencia fundamental de que el aumento de la entropía en función tiempo no constituye un "desarrollo", ni siquiera en sistemas cerrados, (...) pero su inconveniente estriba en que desean someter a leyes arbitrarias las leyes de la naturaleza". Piaget Jean. *Biología y conocimiento*. Siglo XXI. España. 1969.p65

<sup>60</sup> Buffon confiesa que "nada sería más bello que establecer un sólo principi, para explicar en seguida por él, todo el universo". Labastida Jaime. Op. Cit p142.

<sup>61</sup> Véase Planteamiento del problema y apéndice de este trabajo.

<sup>62</sup> La interferencia de series causales independientes no es otra cosa que el azar, y por consiguiente, se ha terminado por encontrarse en presencia del resultado paradójico de que la explicación mecanicista en biología lo atribuía todo al azar: azar de variaciones, por una parte, y noción de selecciones que se conciben como aleatorias entre el organismo y el medio. Piaget. Op. Cit. p118.

lenguaje común, sino de la crisis de principios, supuestos y concepciones que viven las ciencias naturales cuando abordan la comprensión de problemáticas complejas como el cáncer.

La complejidad de los procesos muestran las tendencias y enfoques dentro de las mismas disciplinas<sup>63</sup> que a su vez retoman o interperlan principios de una concepción general del universo físico y de las formas en que se debe estudiar el mismo.

La teoría sintética de la evolución, nació precisamente desde una crisis similar entre dos formas de causalidades, una ligada a un estructuralismo sin génesis, y otra orientada a un genetismo que pone de manifiesto la dimensión histórica de los procesos. Como hemos visto la superación no ha sido absoluta ni total<sup>64</sup>, pero ya ha dado pasos importantes que el enfoque genómico funcional parece haber olvidado y que este trabajo retoma de algún modo: que todo desarrollo es una organización en un medio físico y que toda organización implica ya un desarrollo y mantenimiento de estructuras ininterrumpida.<sup>65</sup>

#### e. ¿Síntesis sin sujeto?

Pero la crisis de los principios comienzan a dirigirse no sólo a los modos de pensar y abordar sino al mismo sujeto que piensa y aborda esto.

En este sentido, quizás uno de los críticos más profundos e interperlantes de los principios y supuestos de las ciencias de la naturaleza y sus principios, fue el naturalista Alexander Von Humboldt.

Como así lo analiza Jaime Labastida (2007 <sup>66</sup>) Humboldt, pese a que conoce las leyes físicas, mecánicas, químicas y biológicas de su época<sup>67</sup> asume que las fuerzas que actúan en el universo no pueden ser reducidas a leyes mecánicas:

<sup>63</sup> Como así se planteó en el apartado "reto intra-disciplinario.

<sup>64</sup> Su endurecimiento e insuficiencia se analiza en apartados arriba y en el planteamiento del problema.

<sup>65</sup> Resulta sumamente interesante el retomar los textos que aunque clásicos, permanecen secundados por ejemplo, en los intentos sintéticos de la biología sistémica. Uno de ellos es el de Piaget quien ya abordaba el debate que este trabajo presenta y concluye: "Desde el momento en que se descubre que la selección versa sólo sobre los fenotipos y que todo fenotipo es, a lo largo de todo su desarrollo, una serie de "respuestas" del genoma a las tensiones del medio, o que el medio es organizado por el organismo en tanto que orienta la variación fenotípica, etc, se orienta uno entonces en la dirección de circuitos de cibernéticos". Ídem Cit. p124.

<sup>66</sup> Labastida Jaime. Op. Cit. p 160.

<sup>67</sup> Finales del siglo XIX.

*“Humboldt posee una clara estructura científica; es el discurso de un sujeto racional, moderno, por el que se intenta ampliar el dominio de la naturaleza<sup>68</sup>. Humboldt se asume como sujeto racional, modelo de comprensión de la naturaleza: es el sujeto de la enunciación, y al propio tiempo, el sujeto del enunciado (él mismo es el objeto de la narración que se halla presente en el lugar de los hechos que narra, cuantifica y mide.). En este discurso coherente no hay un sólo hueco, ni una sola fisura. Es un todo duro, acabado, racional, preciso.”*

Con Humboldt estamos quizás ante los albores de una ciencia con conciencia de sí misma, de su subjetividad tan ausente y soslayada en la “objetividad” fiscalista y mecanicista de los enfoques hoy todavía dominantes y presentes en la biología del cáncer.

La síntesis interdisciplinaria plantea ahora el reto no sólo de integrar diferentes enfoques, lenguajes y principios sino las distintas subjetividades que se suponen o se exponen en cada discurso científico, y que forman parte de la historia de las ciencias, que como podemos ver, está lejos de ser lineal y acumulativa.

De hecho, los supuestos, métodos y conceptos aquí discutidos parecen confirmar la idea de paradigma planteada por Thomas Kuhn<sup>69</sup>. Lo importante de esta propuesta, más allá de que pueda o no haber indicios claros de ella en las ciencias biológicas<sup>70</sup> es que la ciencia tiene un componente

histórico y que en esta historia “*ba dado cabida a cuerpos de creencias completamente incompatibles con las que hoy se sostienen*”.

Con este planteamiento Kuhn supera el solipismo en el que cayeron gran parte de los científicos y los filósofos de las ciencias, ya que pone a los principios y las disciplinas sobre comunidades científicas que los aceptan o rechazan en un proceso histórico no acumulativo ni lineal, justamente como se vio en esta discusión.

El sujeto de investigación, las comunidades científicas, son a su vez parte de otro problema necesario en la comprensión del cáncer: la sociedad.

<sup>68</sup> Concepción moderna por antonomasia y que se debe en gran parte a Bacon en su *Nova Organum* “*La ciencia del hombre es la medida de su potencia, porque ignorar la causa es no poder producir el efecto*”: Bacon Francis. **Novum Organum**. Sarpe. 1984.

<sup>69</sup> “*Considero que éstos son logros científicos universalmente aceptados que durante algún tiempo suministran modelos de problemas y soluciones a una comunidad de profesionales.* Kuhn Thomas. **La estructura de las Revoluciones científicas**. FCE 2 Ed. México. 2004

<sup>70</sup> *All the usual suspects of a Kuhnian paradigm in its different phases of rise and fall are present (in biology). 1) A consensus is created in which “normal science” provides further insights into the molecular-genetic mechanisms of life. Alternative paradigms such as system o epigenetic biology languish. 2) A profound shift occurs in our perception of the world (from organisms to gene machines) in which we lean more and more about mechanisms and less and less about life. 3) There is a rapid recruitment of scientist to the work laid out by the paradigm. 4) There is a rapid development and deployment of bast new (bio) technology. 5) The new technology dominates the training of the next generation of scientist. 6) Finally, through the inexorable process of science, paradigmatic anomalies are discovered with increasing frequency.* Strohmman Richard. **The coming Kuhnian revolution in biology**. Nature Biotechnology.

## IV. Reto transdisciplinario: del organismo al paciente como problema moderno

### A) El organismo es un individuo social.

#### i. No sólo factores.

##### a. Más allá del organismo.

La mayoría de los enfoques físico-biológicos detienen su comprensión y exégesis en la comprensión del organismo como el sistema donde se manifiesta el fenotipo y donde la enfermedad cobra sentido. Todo lo demás, forma parte de los “factores” que inciden y no-propiamente “causan” el cáncer.

En este trabajo se organizaron tales “factores” en 6 niveles (evolutivo, físico biológico, histórico, médico-tecnológico, ético político) para tener una visión de conjunto de lo que la enfermedad significa más allá de las fronteras del organismo multicelular.

Uno de estos niveles es el físico biológico de la enfermedad donde se ubica el marco conceptual y los modelos teóricos presentados. El puente de lo físico-biológico con estos otros niveles se comprende una vez que consideramos que la emergencia de propiedades, los mecanismos moleculares y estructuras fisiológicas, traen consigo también la constitución de un cerebro que le da al organismo capacidades tan amplias, superiores y tan aún desconocidas, que su estudio implica nuevas ciencias, disciplinas y metodologías.

##### b. No sólo factores: contexto, interacción y paradigmas.

Cada uno de los 5 niveles propuestos representa no sólo un conjunto de factores relacionados con el cáncer sino: espacios causales, interacciones sociales y horizontes de comprensión con diversas metodologías y conceptos.

**i. Individuo-evolutivo:** El organismo abstracto que se presenta en la fenomenología del cáncer, tiene además de las estructuras y capacidades fisiológicas genéricas, una mente humana

que lo ubica dentro de una especie, y por lo tanto dentro de poblaciones que se desarrollan y reproducen dentro de ambientes que han variado a lo largo del tiempo. En este espacio el individuo interacciona con otras especies, adquiere capacidades y cambia de acuerdo a las condiciones que lo conforman y rodean. El cáncer no se ha presentado de la misma manera en la historia evolutiva de nuestra especie, y reducir su temporalidad causal al espacio moderno, es negar el proceso cambiante y transformador de la vida y nuestra especie.

**ii. Individuo histórico.** El organismo humano es parte de una sociedad que confiere a su ambiente y población biológica un carácter también cultural. La especie no sólo evoluciona sino que se transforma así misma en el tiempo, tanto en su concepción como en su espacio físico. El cáncer cambia de acuerdo al contexto histórico, como ha cambiado sus mismas teorías.

**iii. Individuo tecnológico.** El organismo humano transforma su naturaleza aplicando los frutos acumulados del conocimiento no sólo de la naturaleza sino de sí mismo. Los modos en que se ha pensado al cáncer son los modos también tecnológicos en que se basa y en que se ve afectada.

**iv. Individuo ético-político.** El organismo humano es un individuo de una sociedad que tiene un nombre, una singularidad, una otredad histórica por la que siente, desea, busca. El organismo humano crea su sociedad desde la concepción, producción y reproducción misma de su vida a través de instituciones políticas. Es como dijo Aristóteles un *zoo politikon*, es decir, un ser vivo que además por ser político, vive y habita en su historia social y política. El organismo con cáncer es también un hombre o mujer, un niño, de una familia, de un estado o nación, una persona política.

##### c. Univocidad de los niveles.

Pero el individuo es simultáneamente evolutivo, histórico, tecnológico, ético-político y físico-biológico en un tiempo y espacio histórico.

Es por esto que cuando un contexto cambia,

cambian los otros y sus respectivos marcos conceptuales. Los niveles son espacios materiales y también conceptuales. Por ejemplo, la industrialización del tabaco no sólo trajo consigo un aumento en la incidencia del cáncer de pulmón, sino un aumento en las investigaciones sobre el cáncer mismo.

La síntesis de estos niveles en el cáncer representa su estado y su situación como un problema intrínseco de la enfermedad.

## B) Lo social: de factor a condición causal.

Los estudios estadísticos e históricos realizados en este trabajo muestran que el contexto histórico no es sólo un factor más dentro del desarrollo o tratamiento de la enfermedad, sino que es condición y causa de su incidencia y de su modo de comprenderla y enfrentarla.

### i. En su realización científica:

La realización de la investigación básica o aplicada sobre el cáncer o alguno de sus procesos sólo cobra importancia presupuestal e institucional cuando se considera el impacto de la enfermedad en la morbilidad y mortalidad de las poblaciones humanas desde donde se realiza la investigación.

El estudio estadístico de estas poblaciones humanas muestra por su parte los dos polos en que se ha dividido las condiciones existenciales: países en desarrollo y países desarrollados. Así pues el cáncer está social y epidemiológicamente determinado por la ubicación en el espacio geopolítico-histórico en que se encuentra. Una cosa será hablar del cáncer en un país africano, otra del cáncer en Japón y otra en México, aunque el problema biológico pueda seguir siendo el mismo<sup>71</sup>.

Lo social crea una condición diferenciada de la enfermedad en al menos dos aspectos centrales: el dónde te enfermas: contexto ambiental-cultural, y el dónde investigas :recursos y posibilidades tecnológicas. Dependiendo de esta condición social será el problema científico planteado y/o resuelto.

Si el cáncer se ha planteado como un problema científico casi universal es en gran medida

<sup>71</sup> 3 Planteamiento del problema/II. Importancia Punto de partida social/ D) La gravedad e importancia....

por que las condiciones sociales que lo generan y valoran como “importantes” se han universalizado también confirmando que no existe ni ha existido ninguna ciencia pura o libre de influencias y determinaciones sociales.

El cáncer se ubica dentro de una situación de salud mundial que presenta dos facetas: por un lado las enfermedades tienden a ser No-transmisibles, crónicas degenerativas y complejas como el cáncer, síntomas de un envejecimiento y homogeneización de las condiciones materiales y objetivas de tales poblaciones; y por otro lado permanece una carga por enfermedades transmisibles como el SIDA, relacionados con condiciones e interacciones sociales y sexuales. Ambos tipos de enfermedades están afectando catastróficamente a las regiones más pobres y vulnerables del orbe, por razones no azarosas o solamente fisiológicas, sino por condiciones y causas sociales que es necesario comprender.

### ii. En su causalidad cultural-ambiental.

La expresión específica (individuo) o genérica (poblaciones) del componente genético del cáncer está fuertemente determinado por el ambiente, el cual incluye también, por antonomasia ontológica, al ambiente cultural que es causa y efecto del ambiente mismo.

**A lo largo de este trabajo pudimos ver que si bien** existe un componente causal genético-molecular del cáncer, existen pruebas epidemiológicas<sup>72</sup>, genéticas<sup>73</sup> y estructurales<sup>74</sup> que muestran el alcance mínimo de esta causalidad.

Sin embargo, durante décadas las investigaciones biomédicas sobre el cáncer, secundaron el componente cultural del cáncer. Por ejemplo, muy poca atención<sup>75</sup> se le ha dado ha comprender la causa del incremento dramático de 10 veces en la incidencia de Colón en Japón, ocurrida en los últimos 30 años; la importancia de los cambios en la incidencia entre inmigrantes en los países desarrollados, así como poblaciones de

<sup>72</sup> 3. Planteamiento del Problema/ Importancia.

<sup>73</sup> *Highly penetrant mutations, which account for conspicuous clustering of diseases within families, are rare and appear to account for less than 5% of major cancers and coronary heart disease.* Willet Walter. **Balancing life-style and genomics research for disease prevention.** Science. Vol. 296. 2002.

<sup>74</sup> Cfr. Resultados de este trabajo.

<sup>75</sup> En comparación con la cantidad de trabajos sobre procesos moleculares.



países en desarrollo que adoptan estilos de vida occidentales<sup>76</sup>.

En el planteamiento del problema, pudimos ver que el 43 % de las muertes por Cáncer son “causadas” por factores culturales previsibles con medidas de control y cambio de hábitos en : consumo de tabaco y alcohol, la moderación en el régimen alimenticio y la vacunación contra la hepatitis viral. Lo que indica no sólo que **el cáncer es una enfermedad esencialmente prevenible con medidas culturales, sino que lo cultural está siendo causa de un modo determinado de manifestación corporal físico-biológica.**

Pero si el cáncer puede ser causado por el desarrollo de ciertos hábitos y estilos de vida, la causalidad cultural del cáncer trasciende el ámbito meramente científico, porque se adentra necesariamente en los modos en que estos hábitos, son promovidos, prevenidos, y expandidos nacional y mundialmente. La globalización capitalista ha traído consigo también la homogeneización y expansión de estos hábitos y estilos de vida, al reducir e imponer la diversidad del trabajo humano a esquemas occidentales pre-establecidos. Y es que la cultura no se reduce al ámbito abstracto de los estilos de vida, sino sobre todo a las condiciones laborales de las poblaciones humanas, que tienen que trabajar para poder sobrevivir. En este trabajo se han integrado pruebas del carácter laboral del cáncer<sup>77</sup>, que ha hecho de la industria no sólo la productora de productos cancerígenos, sino la productora de enfermos de cáncer explotados y cosificados.

### iii. En su causalidad geo-política.

Si el ambiente no se reduce al espacio natural sino también al espacio humano, éste se muestra a su vez como un espacio geopolítico diferenciado que determina positiva o negativamente la incidencia, investigación y tratamiento del cáncer.

Cuando a las mediciones mundiales sobre la salud se le agregan las de su población y desarrollo mundial y nacional se puede construir un balance más real del problema del cáncer y de sus causas y condiciones de investigación. Esta situación mundial se comprende en el espacio geo-

político del mundo, el cual se ha establecido en una comunidad de Estados-Nación (más de 200) que a su vez se encargan de organizar, distribuir y dirigir las mediaciones sociales necesarias para la sobrevivencia de la vida humana. Por su parte el poder económico se ha monopolizado en las grandes empresas transnacionales que abarcan el amplio espectro de las necesidades humanas, incluyendo por supuesto el de la medicina.

Este espacio geo-político presenta actualmente un desequilibrio y crisis estructural entre la distribución de los satisfactores sociales (entre ellas su mediación más determinante: el dinero) y la producción incesante y extraordinaria de los mismos que es el componente fundamental del “desarrollo” de los países.

La desigualdad económica no sólo refleja la diferencia del ingreso monetario en el orden mundial, sino que representa el crecimiento de la riqueza de unos, a costa de la exclusión de miles de millones de personas a los recursos mínimos para su sobrevivencia y su desarrollo sanitario, cultural y económico. La ciencia entra en este círculo de distribución de riquezas y diferenciación geopolítica, cuya muestra representativa fue el “histórica” financiamiento que hizo Estados Unidos a su investigación en 1971, cuando el presidente de los Estados Unidos, Richard Nixon le declara la guerra al Cáncer y destina más de 46 mil millones de dólares a buscar una cura contra la enfermedad<sup>78</sup>.

Las estadísticas básicas sobre la salud y el desarrollo, muestran que México es un país económicamente dependiente de las potencias, mayoritariamente pobre, y con una desatención política y estructural en materia de salud, educación y trabajo

La poca asignación de financiamiento y presupuesto para la investigación sobre el cáncer se centró (en México) sobre aquella que corresponde a una visión molecular-genómica de la enfermedad<sup>79</sup>, ejerciendo de este modo una planeación basada en la importación de las estrategias ajenas a la realidad mexicana, acaparando los mínimos recursos públicos otorgados para la producción y aplicación de la ciencia<sup>80</sup> y por últi-

76 Hemminki Kari et al. *The balance between heritable and environment aetiology of human disease. Nature Reviews Genetics*. Vol. 7 December 2006.

77 Véase Planteamiento del problema y apéndice.

78 Abbot .Alson. *On the offensive*. Nature, Vol 416, 4 April 2002.

79 *Entre 500 y 600 millones de pesos deberá ser el monto del presupuesto para el primer año de operaciones del nuevo Instituto nacional de Medicina Genómica*. Cruz Angeles . La-Jornada, 8 Agosto,2004.

80 Jiménez-Sanchez Gerardo. *Developing a Platform for Genomic medicine in México*. Science 2003.300. (5617):295. Jimenez- Sanchez, *La Medicina Genómica*

mo, reduciendo la complejidad de las enfermedades para delegar las responsabilidades sociales<sup>81</sup>.

## C) Lo humano: objeto y sujeto.

Las estadísticas por sí mismas no muestran el origen ni la causa de su situación.

Lo social como condición y causa es ya un problema científico aunque poco abordado por las ciencias de la naturaleza<sup>82</sup>, pero problema central en las llamadas ciencias sociales.

### i. Lo social como objeto de estudio.

#### a. De lo estadístico a lo histórico y lo eventual.

El ser humano como objeto de estudio no puede reducirse a un ámbito estadístico ni cuando se le aborda como un problema epidemiológico, ni cuando se le aborda en términos de su evolución<sup>83</sup>. No hablamos ya aquí sólo de la naturaleza del cosmos, al que toda ciencia busca comprender<sup>84</sup> sino del mundo<sup>85</sup>, es decir, de la totalidad histórica semiótica humana que da

sentido a las cosas del cosmos<sup>86</sup>.

Así pues, con el ser humano, la evolución se transforma en lo histórico, porque ya no hablamos sólo de una transformación físico-biológica<sup>87</sup> sino psicosociocultural, que implica que a su vez la existencia de modos de producción, reproducción y desarrollo de la vida humana desde etnias, naciones, imperios que escapan a los confines de la estadística para volverse “eventos, situaciones, procesos y coyunturas históricas<sup>88</sup>. De hecho las estadísticas sobre el cáncer, la salud, y la población mundial se agrupan en una categoría histórico-social que es la del “desarrollo humano”.

Como pudimos ver en el planteamiento del problema el desarrollo es definido desde cuatro capacidades físicas que en realidad son cuatro condiciones sociales: salud, educación, acceso a los recursos (economía), vida en comunidad (política) que sintetizan el objeto de las ciencias sociales y que determinan las condiciones históricas desde donde emerge el problema social del cáncer.

Aunque este “desarrollo” se presenta como el concepto y problema clave para las ciencias sociales, es también una idea histórica, es decir, se produjo y se hizo común a partir de 1945 para tratar de explicar los acontecimientos en el tercer mundo o las zonas periféricas de un mundo capitalista y por lo tanto es en sí misma problemática<sup>89</sup>.

---

#### como Instrumento Estratégico en el Desarrollo de México.

Consortio Promotor del Insitituto de Medicina genómica. Mexico 2003

81 “Thus, even with new genomic knowledge to come, the idea that we should identify persons who are genetically more susceptible to the deleterious effects of smoking is a distraction from efforts to avoid smoking in the whole population. The same applies to sedentary life styles and many aspects of diet”. Willet. Op. Cit.

82 La asociación biológica y física del individuo con su sociedad se tiene más presente en las investigaciones con las hormigas que con el hombre mismo.

83 Las leyes genéticas de Mendel, las determinaciones selectivas de Darwin, tienen un carácter estadístico: no actúan sobre los individuos, sino sobre las poblaciones.

84 “Toda ciencia es, según creo, cosmología, y para mi el interés de la filosofía, no menos que el de la ciencia, reside necesariamente en su audaz intento de aumentar nuestro conocimiento del mundo y de desarrollar la teoría de nuestro conocimiento del Mundo. Popper Kart. *El mundo de Parménides. Ensayos sobre la ilustración presocrática*. Paidós Ibérica. 1999.

85 “La totalidad del mundo es un metasisistema existencial, compuesto de infinitas variables e in formulable, informalizable adecuadamente, por cuanto es el fundamento de toda formalización. Muchas veces los que estudian los sistemas olvidan el sistema fundamental: el mundo. Dussel E. *Filosofía de Liberación*. AFyL.1989.

86 ¿Cuál es la totalidad que ilumina de sentido a la pregunta y la concepción moderna sobre la vida, sobre el cáncer y sobre las ciencias que estudian tales fenómenos? Uno de los modos más claros de abordar esta totalidad es el planteado por Enrique Dussel al proponer 4 horizontes o situaciones metafísicas que nos ayudan a comprender la complejidad ontológica de la realidad humana: 1) La política, 2) La erótica 3) La pedagógica y 4) el antifetichismo mismos que se implantan a su vez en cuatro distinciones ónticas: la Naturaleza, la semiótica, la poética y la económica. Dussel E. *Ibidem*.

87 Así pues, gran parte del trabajo de las ciencias naturales ha partido de una abstracción que excluye, subsume o reduce la complejidad de lo social enfocándose en la “realidad natural o física”.

88 “De ahí el papel crucial del evento en la historia: mientras que la supervivencia de una especie no depende de uno o varios combates dudosos, la suerte de una sociedad puede depender de algunos eventos felices o desgraciados, particularmente de las guerras, cuyo desarrollo y desenlace siempre dependen, salvo en el caso de una desigualdad aplastante en la relación de fuerzas, de algo aleatorio.” Morin. Op. Cit. p 145

89 “Esta idea de desarrollo ha tenido una gran influencia, ha sido muy confusa (precisamente porque al ser en parte correcta, ha resultado demasiado evidente) y en consecuencia, ha generado falsas expectativas (tanto a nivel intelectual

## b. La científicidad social.

El estudio de “lo” social busca por lo general las reglas y los universalismos, pero éste se asocia irremediamente con “lo” histórico, donde emergen las particularidades, los cambios y las rupturas.

Una de las ciencias que intentó hallar las leyes básicas que explicara el mecanismo de la sociedad humana, sobre todo de la sociedad burguesa, fue el de la economía política<sup>90</sup>.

Esta ciencia planteó sobre todo desde el discurso científico de Marx<sup>91</sup> que la sociedad burguesa moderna está esencialmente<sup>92</sup> (no exclusivamente, como lo han planteado interpretaciones dogmáticas) determinado por la lógica de acumulación de capital<sup>93</sup>. De hecho, filósofos actuales como Bolívar Echeverría plantean que el alcance de esta comprensión conlleva que la contradicción de las contradicciones del mundo (histórico) moderno (determinado) es la contradicción entre el valor y el valor de uso que existe en el mundo de la producción<sup>94</sup>, distribución y

---

como político). Y no obstante pocos están dispuestos a impensar este importante concepto”. Wallerstein, Immanuel. *Impensar las ciencias sociales*. Siglo XXI. 1998.

90 “Ya el solo nombre de esta nueva ciencia nos lleva al centro del problema (...). Los dos son términos griegos, pero su fusión es una audacia moderna. En sus orígenes, economía significaba sólo administración, cuidado, orden de una casa: de okios, casa y nomos tratado, orden, ley; polis en cambio, alude a la ciudad. Por esto cuando al sustantivo economía se le añade el adjetivo política, se quiere decir que es la ciencia que intenta examinar los problemas administrativos, el orden pues, de la casa mayor, la casa común, la casa de la sociedad entera, la casa de toda la ciudad, la polis, la sociedad”. Labastida J. Op. Cit. p 169.

91 Como una crítica y superación de la economía política de Adam Smith, David Ricardo y de la filosofía de Hegel, entre otros.

92 “No es la teoría, la que determina la reducción del hombre a la abstracción, sino la misma realidad. La economía es un sistema y unas relaciones regidas por leyes, en las que el hombre se transforma continuamente en hombre económico.” Kosik, Karel *Dialéctica de lo Concreto*. Ed Grijalbo. p109

93 Para Marx la “totalidad” es una categoría de categorías, un concepto de conceptos. Puede darse tanto en el nivel concreto del sistema capitalista real, o puede ser la totalidad como “concreto espiritual” —o la totalidad burguesa como conocida—. El mismo capital es una categoría tanto en abstracto o en general, como en concreto como la totalidad del sistema burgués histórico. Dussel E. *La producción teórica de Marx. Un comentario a los Grundrisse*. Siglo XXI. México. 1985.

94 Una idea central podría ser la siguiente: es el trabajo vivo (el trabajador) quien produce un valor abstracto de una mercancía concreta, en un mundo social donde el diseño y realización el valor de uso de esa mercancía (la cualidad), es decir, la satisfacción de las necesidades sociales, se subordinada a la acumulación que hace el capi-

tales del valor no pagado al trabajador que lo produjo, el plusvalor, la ganancia (la cantidad).

satisfacción de lo necesario para la vida humana<sup>95</sup>. Y es que la determinación de la complejidad humana al ámbito de lo económico se traduce en formas culturales y subjetividades históricas.<sup>96</sup> Ahora bien, la teoría de Marx ha recibido fuertes críticas no sólo de escritores y políticos anti-marxistas, sino de grandes filósofos de la ciencia como Karl Popper o Imre Lakatos, quien consideran que el trabajo de Marx no es una ciencia sino pseudociencia, entre otros motivos porque sus “predicciones” han sido refutadas por los hechos<sup>97</sup>.

En el fondo estamos ante un debate sobre los criterios de demarcación no sólo entre la ciencia y pseudociencia (que parece todavía no haber acuerdo sobre lo que la ciencia es<sup>98</sup>), sino entre ciencias naturales y ciencias sociales.

Gracias a este debate se ha podido enriquecer los criterios de la ciencia más allá de las fronteras confinadas por las ciencias físicas y sus principios, hacia una metodología no necesariamente experimental, matemática o demostrativa que no se reduce al descubrimiento de principios o mecanismos sino que implica diversos procesos epistemológicos de comprensión o explicación, que a su vez pueden ser por deducción (causa efecto) pero también por fundamentación (fundamento-apariencia lo fundado)<sup>99</sup>.

---

95 “Es el mundo de reproducción de una determinada sociedad el que es contradictorio; la contradicción entre el cómo se producen y se consumen las cosas concretas, por un lado y el modo o la forma en la que deben producirse y consumirse esas cosas concretas en el capitalismo”. Echeverría Bolívar. *La contradicción del valor de uso y el valor en el capital de Karl Marx*.

96 “En la postmodernización de la economía global, la creación de la riqueza tiende a ser cada vez más, hacia lo que denominamos producción biopolítica, la producción misma de la vida social, lo económico, lo político y lo cultural se superponen e infiltran crecientemente entre sí. Hardt. Y Negri. *Imperio*. Edición en Internet. www.rebellion.org. 2000.

97 Como muestra la teoría de los sistemas complejos, incluso un sistema físico simple de tres componentes acoplados, que la física de Newton creía predecir eternamente, se vuelve impredecible y eso no significa que no la física no sea ciencia.

98 “La pregunta ¿Qué es la ciencia?, se reduce —en la mayoría de discursos de los científicos— a teorías sobre la veracidad del método teórico. Tal parece que la pregunta no tiene respuesta científica”. Morin Edgar. Op. Cit. Pag. 89.

99 “Gadamer planteó la cuestión de la “comprensión” desde un horizonte hermenéutico. Ricoeur había aclarado la “interpretación hermenéutica” aplicada al caso de Freud. Von Wriht describe los términos de la discusión 1971, y Apel aclara su posición en una amplia y valiosa obra al respecto”.

Dussel Enrique. *Hacia una filosofía política crítica*. Desclée

Las ciencias sociales usan con frecuencia complementariamente tanto la explicación de los hechos, remontándose a sus causas, como la comprensión por fundamentación, o por “comprensión” como hermenéutica<sup>100</sup>, métodos que difícilmente pueden ser aceptados como científicos en el ámbito de las ciencias naturales<sup>101</sup>.

Y es que el sentido de una totalidad histórica no puede demostrarse como lo hace la ciencia, ya que lo que se busca precisamente es el fundamento de la demostración, el origen último de la búsqueda de sentido<sup>102</sup>. Debido a esto el cientifismo ha rechazado esta postura “global” del pensamiento, que para llegar al fundamento de la totalidad tiene que atravesar dialécticamente diversos horizontes de comprensión<sup>103</sup>.

Pero la economía política no es la única ciencia social, que entraría dentro de estas formas de hacer ciencia, sino que se ha diferenciado en “disciplinas” que poco a poco fueron instituyéndose como tales en el ejercicio de investigación social<sup>104</sup>. Así se vio nacer la sociología, la antropología, economía, la ciencia política que abordan “científicamente” diversos aspectos de lo social y de lo humano.

Sin embargo y como ocurre con las ciencias fi-

---

de Brouwer. 2001 p282.

100 “las ciencias sociales o humanas se desarrollan usando la “explicación” (en la relación sujeto-objeto, siendo el “objeto” el mismo ser humano en sociedad, en un nivel formal causa-efecto, o en un nivel material de fundamentación dialéctica fundamento-fundado) o la comprensión (en la relación sujeto o sujetos: “comprendiendo” las motivaciones, los valores, “entrando” en el mundo de la comunidad ajena). Dussel Enrique, *El programa científico de investigación de Carlos Marx (ciencia social, funcional y crítica)*. Revista Herramienta No. 9 Argentina. 1999.

101 Existen por supuesto, bases ontológicas de las ciencias humanas que no son desarrolladas en este trabajo.

102 La dialéctica... es un nuevo ámbito metódico que no es apodíctico o científico (epistemático), sino mostrativo o deíctico ya que por ser el origen mismo no puede partir desde (apo) nada anterior, como lo hace ciencia.” Dussel E. 1982 Op. Cit. .p178.

103 “Por su parte, la dialéctica no sólo no ha conducido a grandes descubrimientos de carácter científico, sino que filosóficamente se oscurece. Se la desvía a veces a la sofística de las argumentaciones, a veces hacia ale especulación pura. No tiene nada de operativo, nada que sea formalizable. Se desvanece por todos lados. Es problemática”. Lefebvre Henry, en Prologo a: de Revueltas José. *Dialéctica de la conciencia*. Editorial Era.

104 “Lenta pero firmemente surgió durante el transcurso del siglo XIX una serie de nombres, y más tarde, de departamentos, grados, asociaciones que para 1945 (aunque en ciertos casos antes) se habían convertido en las categorías que utilizamos en la actualidad”. Wallerstein I. 1998. Op- Cit- p262.

sicas y biológicas, todos los presuntos criterios-nivel de análisis, objeto de estudio, métodos, supuestos teóricos- que dividen a estas disciplinas (interdisciplina) y las conforman (intra-disciplina) no son claras ni libres de fuertes polémicas.

Immanuel Wallerstein ha planteado incluso que estas cuatro disciplinas en realidad son una sola, es decir, que las tres presuntas áreas de actividad humana colectiva -la economía, la política y la social o sociocultural-, no son áreas autónomas de actividad social, ni tienen lógicas separadas:

*“Es tal el entrelazamiento de limitaciones, opciones, decisiones, normas y “racionalidades” que ningún modelo de investigación útil puede aislar “factores” conforme a una categoría económica, política y social, y considerar un solo tipo de variable, indicando así de manera implícita que las demás son constantes.”*<sup>105</sup>

La unidad de estas disciplinas, no obedece a un interés de conciliar los métodos, sino al reconocimiento del mundo social, como una sucesión y coexistencia de múltiples entidades de largo plazo y de gran escala, llamados sistemas históricos.

Los sistemas históricos, desde esta perspectiva representan una red de integrada de procesos económicos, políticos y culturales cuya totalidad mantiene unido al sistema.

Así pues la construcción de un marco interdisciplinario entre ciencias sociales y naturales, implicaría el reconocimiento de un sistema mundo desde donde emergen las actuales problemáticas del desarrollo humano, del componente cultural del cáncer y de su misma construcción teórica.

#### d. Sistema mundo: modernidad.

La idea del sistema complejo, emanada sobre todo de la física parece tener una relación casi obvia con los sistemas histórico. Sin embargo quienes hacen énfasis en lo histórico comúnmente soslayan lo sistémico, y quienes priorizan lo histórico suelen minimizar lo sistémico.

El principal problema de las ciencias y sociales y quizás de las ciencias en general es el de comprender la construcción, emergencia y crisis del sistema histórico que representa la Modernidad.

La modernidad comúnmente se plantea como esa concordancia entre una sociedad ordenada de individuos libres y una cultura científica correspondidas con el triunfo de la razón. O en pala-

---

105 *Ibidem*. p 262.

bras de Touraine (1994):

*“La humanidad según las leyes de la razón, avanza a la vez hacia a la abundancia, la libertad y la felicidad”.*<sup>106</sup>

La modernidad es pues un acontecer Mundial en la concepción y desarrollo de la Vida, del trabajo y del lenguaje.<sup>107</sup>

Tales acontecimientos<sup>108</sup> hacen referencia a un conjunto de valores, principios, consideraciones del hombre sobre sí mismo y sobre su lugar en el planeta, al contenido de las relaciones sociales en su conjunto y a las relaciones del hombre con la divinidad; a la función del trabajo humano, de la producción y del intercambio de satisfactores; a la organización social política que contienen supuestos de carácter filosófico, ético y estético que, en su significado más general, pertenecen, por decirlo así, a la misma familia<sup>109</sup> a un estadio civilizador.

106 *“Es la razón la que anima la ciencia y sus aplicaciones; es también la que dispone la adaptación de la vida social a las necesidades individuales o colectivas; y es la razón, finalmente, la que reemplaza la arbitrariedad y la violencia por el estado de derecho y por el mercado”.* Touraine Alain. *Crítica de la modernidad*. FCE. México. 1994. p 9.

107 *“La modernidad para Foucault representa una metamorfosis radical del sistema humano. La conciencia de la finitud, de la imposibilidad humana, se hizo presente ante la irrupción de la trascendentalidad del ser sobre nuestra insignificante existencia: somos un ser vivo, origen de un proceso de evolución que nos trasciende y del cual tal vez solo seamos un paso intermedio; somos instrumentos de un proceso de producción que nos enajena de nuestro trabajo y que crea las riquezas de la historia; somos un vehículo del lenguaje que se desarrolla en sí mismo”.* Cfr. Foucault Michel. *Las palabras y las cosas*. Siglo XXI. España. 1993. p 312.

108 *Para algunos, la modernidad habría arrancado en 1436 cuando Gutenberg utilizó los tipos móviles e inventó la imprenta; para otros se identifica con el descubrimiento de América en 1492 y, para otros más, en 1520 con la rebelión de Lutero en contra de la autoridad de la iglesia. Si se asume el punto de vista político, el siglo XVI marcaría el inicio de la modernidad con la consolidación de los Estados Nacionales. Todavía para otros el comienzo de los “tiempos modernos” se fijaría en la década de 1630, con la publicación del Discurso del Método y de las meditaciones filosóficas de Descartes. Para otros más, que consideran la importancia del desarrollo científico, ese origen se ubicaría en 1687, año en que Newton publica los Principios matemáticos de la filosofía natural. Todavía para otros los “tiempos modernos” se iniciarían a mediados del siglo XVII, con el descubrimiento de la máquina de vapor, y otros más, en fin situarían su nacimiento en 1789 y 1791, con la rebelión francesa o con la firma del acta de independencia de los Estados Unidos”.* Flores Olea Víctor. *Crítica a la Globalidad*. México. FCE. 1999.

109 *Ibidem*.

Sin embargo las ideas no nacen solas y la comprensión de una modernidad asociada a la comprensión de su emergencia histórica se vuelve una exigencia.

Para Dussel, existen dos conceptos de Modernidad, uno que sigue una secuencia temporal donde la razón adquiere el poder de proceso crítico social, y que se vería manifestado en el renacimiento, la reforma y la Ilustración, es decir en acontecimientos intraeuropeos. Ante este, Dussel propone otro relacionado a la emergencia de una historia Mundial, el despliegue del **sistema mundo** provocado por la expansión europea sobre América, en 1492<sup>110</sup>.

Esta Modernidad nacería pues, con el establecimiento de un nuevo centro del mundo, y la sistematización de las civilizaciones en una historia Mundial común. Este nuevo centro político, económico y cultural derrotaría poco a poco todos los discursos y verdades y formas y modos culturales que pudieran legitimar otra “superioridad y veracidad”.

La economía mundo capitalista<sup>111</sup> (que no hegemonizaba en el orbe) se expande incesantemente a través de la obtención de plusvalor de la recién explotada Amerindia y recompensa y retroalimenta el avance tecnológico hasta convertirse en el sistema mundo capitalista, el otro nombre de la Modernidad.

Hoy nos encontramos ante una crisis de este sistema. Las estadísticas de salud, educación, acceso a los recursos y vida en comunidad (ósea el llamado desarrollo) que un problema como el cáncer abre pueden ser una prueba palpable del fracaso de una “racionalidad”, “libertad” y “política” modernas.

Pero la crisis del sistema mundo modernos pueden comprenderse en los límites inmanentes

110 *Para nosotros, la centralidad de la Europa latina en la Historia Mundial es la determinación fundamental por excelencia.* Dussel (2001). Op. Cit. *Europa (...) por el descubrimiento de Amerindia en 1492 tuvo un horizonte geopolítico, económico, político y cultural que le dio una ventaja comparativa (específicamente sobre el mundo otomano-musulmán-chino) desde donde constituyó su eventual superioridad (especialmente tecnológica) sobre las otras culturas periféricas.* Dussel Enrique. *Ética de la liberación en la edad de la globalización y de la exclusión*. Trotta. Madrid. 2006. p 621.

111 *El capitalismo es un sistema basado en la competencia entre libres productores que utilizan el libre trabajo en producción de libre mercancía, y “libre” significa que está disponible para su compraventa en un mercado.* Wallerstein. Op. Cit. p209.

a los que se acerca:

a) La destrucción ecológica del planeta. Donde la modernidad redujo a la naturaleza a un objeto “explotable” en vista de aumentar la tasa de ganancia del capital, aunque ello conlleva la propia destrucción del capital. Para el capital la naturaleza es un medio de producción, antes que un proceso físico-biológico. El uso indiscriminado de tecnologías antiecológicas no sólo está matando a la vida en general sino que está destruyendo ecosistemas enteros (como los efectos radioactivos aún catastróficos de Chernobil o Nagasaki, con “causas” aparentemente distintas pero en lógicas esencialmente similares: la gestión cuántica del sistema mundo, la pura ganancia de poder económico y la instrumentalización de la naturaleza (energía atómica) y su conocimiento (física) para esos fines.

b) La destrucción de la humanidad.

El cáncer es la segunda causa de muerte en el mundo. Pero las causas de las condiciones sociales que propician esto no se deben a una cuestión sólo “interna” de una proliferación desmedida de células, sino a condiciones de existencia, económicas, culturales, políticas de los pacientes y familias con cáncer. Todos ellos, incluyendo al investigador que estudia la enfermedad, es decir la vida humana en su totalidad, se ha convertido en una mediación de un fin moderno que lo mata, es el único que puede crear nuevo valor (ganancia) y cuando no puede, aumenta la productividad por la tecnología, pero con ello disminuye la proporción de trabajo humano, es decir, sobran seres humanos. Aumentan los seres humanos desempleados, sin dinero, que no pueden comprar lo mínimo para vivir, para sanarse, aumenta la pobreza, el hambre, la enfermedad, la muerte.

Se trata dice Dussel, de la *“Ley de la modernidad: esta ley produce una acumulación de miseria proporcional a la acumulación de capital”*.<sup>112</sup>

Personas, poblaciones, naciones, continentes enteros como África están agonizando por la exclusión que la Modernidad genera en su misma lógica.

<sup>112</sup> Dussel 2006. Op. Cit. p 65.

## ii. Lo social como sujeto e intersubjetividad.<sup>113</sup>

### a. No sólo cuerpo, no sólo mente.

El “sujeto moderno” nace sin cuerpo: el *ego cogito* es un momento del alma sin cuerpo que tiene la función de “pensar”: el cuerpo es sólo la máquina externa.

Pero el componente ético-político del cáncer nos recuerda que el **cuerpo** es un “problema científico” para ese “ego cogito” porque se enferma, porque duele, porque muere. El alma no es inmortal, ni tampoco autónoma. El científico suele no entender que el cáncer no es un “problema inmortal”, sino hasta que él mismo se enferma de cáncer.

Así pues la cuestión no es mente-cuerpo, sino que existe una “corporalidad” desde donde emerge el cerebro con “funciones mentales”. El alma y la razón no emanan de una “metafísica” ideal sino de este cerebro. La corporalidad humana no es sólo una condición “externa”.

Las ciencias naturales incluyendo a la física y a la biología, en un afán por llegar a una investigación “objetiva” de la realidad, han construido una metodología donde el sujeto que piensa debe quedar fuera del campo de observación, reduciéndolo a un yo que propone un enunciado inteligible, abstrayendo de este modo al sujeto mismo que propone, es decir al sujeto con cuerpo, mortal, viviente, al sujeto concreto.

El problema no ha sido sólo esta abstracción metodológica<sup>114</sup>, que incluso pudiera ser necesaria, sino que se reduce la objetividad a juicios descriptivos y empíricos funcionales, impersonales, en una “universalidad” donde se niega la “singularidad” del sujeto (que es una singularidad social), es decir sus intenciones, sus pugnas, sus conflictos con una realidad.

Pero no todos los enfoques biológicos han seguido o fetichizado esta abstracción. Humboldt, como vimos, retoma al sujeto singular dentro de su investigaciones naturalistas: en todos sus cuadros, no sólo está lo visto, sino quién ve, es decir él mismo. Su modo de investigación representa quizás el reto que plantea una alianza, unidad o

<sup>113</sup> Para los fines de esta discusión sobre la trans-disciplina del cáncer, sólo retomamos los elementos que nos permitan considerar una visión completa de la ciencia y reflexión de lo humano, sin resolverlo ni desarrollarlo exhaustivamente, sino problematizando. La obra de Enrique Dussel, como se verá, ha sido parte esencial de este planteamiento.

<sup>114</sup> Por las exigencias del análisis sintáctico, semántico.

transdisciplinariedad entre las ciencias sociales y las ciencias naturales

### b. Del sujeto a la subjetividad.

La realidad sensible que puede medirse y comprobarse con métodos empíricos muestra su limitación inmanente para mostrar lo que la hace empíricamente entendible: el sujeto. Pero ver a este sujeto es verse viendo, y esto es verse en el mundo (problema filosófico por antonomasia<sup>115</sup>). La subjetividad no es un objeto, aunque emana de uno que es el cuerpo, sino que hace que la cosa real se presente como objeto. El sujeto que piensa, que propone juicios descriptivos está como "subjetividad" en una cotidianidad, en un mundo empírico, concreto donde se le aparecen las cosas<sup>116</sup>

La subjetividad del sujeto<sup>117</sup> no se reduce a la del acto cognositivo sino al de la vida concreta, a la subjetividad que, como propone Dussel:

*"abre el horizonte dentro del cual los entes pueden ser colocados como "Objetos" ónticos de un sujeto cognoscente y hablante-modo secundario fundado del "Ser en el mundo" del sujeto ontológico"*<sup>118</sup>

Es decir, estamos ante un sujeto que habita en un mundo al que da sentido.

<sup>115</sup> La física social vive en la ilusión anti-metafísica: como doctrina del hombre como objeto, y como teoría de su manipulación, no puede sustituir a la metafísica (filosofía) ni resolver problemas metafísicos. (filosóficos). Kosik Kosik, KosiK. Dialéctica de lo concreto. Ed Grijalbo. 1976..p112

<sup>116</sup> (y retomando a Heidegger) emerge la metafísica, como el pensar suprasensiblemente lo sensible: "El hombre es el animal rationale, el animal racional. Por la razón el hombre se eleva sobre el animal, pero de tal manera que en todo momento tiene que mirar hacia abajo a la altura del animal, para somételo, para dominarlo. Si tomamos al animal como lo sensible, y la razón como lo no sensible y suprasensible, entonces aparece el hombre, el animal rationale como el ser sensible-suprasensible. Si, de acuerdo a la tradición denominamos lo sensible como físico, entonces la razón, lo suprasensible se muestra como algo que trasciende lo sensible, lo físico. Más allá se dice en griego meta: metá Physis: más allá de lo físico, sensible, suprasensible, en su más allá de lo físico es lo metafísico. El hombre en cuanto se lo representa como animal rationale, es lo físico en la superación de lo físico; dicho en una palabra: en la esencia del hombre como animal rationale se congrega el más allá de lo físico hacia lo físico: de esta manera el hombre es lo metafísico mismo. Heidegger M. *Qué significa pensar*. www.heideggeriana.com.ar/

<sup>117</sup> Heidegger pregunta: en qué ente debe leerse el sentido del ser? En nosotros mismos contesta: "este ente que somos nosotros mismos y que tienen entre otros rasgos "la posibilidad de ser" de preguntar, lo designamos con el término "ser ahí", dasein." Heidegger M. Ser y tiempo. FCE. 1971.

<sup>118</sup> Dussel. 2000. Op. Cit.p517.

### c. La intersubjetividad.

El cuerpo del paciente de cáncer y del investigador que lo estudia forma parte de una comunidad humana que constituyó su subjetividad desde el nacimiento. La subjetividad está pues ligada a una intersubjetividad desde el punto de vista lingüístico, cultural (valores), social (instituciones), histórico (tradiciones), etc.

La comunidad humana se presenta como una comunidad de comunicación, es decir como una intersubjetividad donde ya hay un ponernos de acuerdo (simbólica, lingüística, económicamente, etc) para poder producir, reproducir y desarrollar nuestras vidas a través de l desarrollo de estructuras, sistemas, instituciones.

Así pues la intersubjetividad antecede y al mismo tiempo le da forma a la subjetividad del sujeto y la objetividad del objeto. Los modos como nos relacionamos son los modos como vivimos, transformamos y pensamos nuestro mundo.

El cáncer emerge desde una intersubjetividad, no sólo como enfermedad sino como problema, no sólo como lenguaje (científico o médico), sino como instituciones y sistemas (la ciencia, el estado, el capitalismo) desde donde se levanta la situación que lo constituye.

En este sentido es el hombre el que descubre pero también el que constituye el sentido de manera cotidiana y existencial, no sólo teórica o intelectual. El cáncer tiene un sentido en el mundo moderno, en las universidades y en las instituciones de salud pública que le ha sido constituido por el sistema que ellas constituyen y por el que son constituidas<sup>119</sup>.

### d. El sujeto concreto.

Detrás de todo este trabajo, detrás del problema del cáncer, de las ciencias, de la interdisciplina, de las instituciones, del sistema mundo, se encuentra los sujetos concretos, reales, vivos.

El cáncer no es el problema, en sí mismo. El problema real es el enfermo que sufre, que vive y que muere de esta enfermedad. Es la persona, el Juan, el Pedro, la María, quienes se enferman y

<sup>119</sup> La sociedad es creación; creación de formas totales de vida humana. Las formas histórico sociales no están "determinadas" por "leyes" naturales o históricas. La sociedad es autocreación. La sociedad y la historia crean la sociedad instituyente por oposición a la sociedad instituida, sociedad instituyente, es decir, imaginaria social en el sentido radical de la expresión.Castoriadis. *Los dominios del hombre. Las encrucijadas del laberinto*. Gedisa.p99.

no sólo sus cuerpos.

Así mismo, es el sujeto concreto el que también constituye las ciencias, las universidades, y por supuesto esta tesis. Parecería obvio estas aseveraciones, pero el hecho es que la realidad objetiva se ha presentado como algo independiente de la vida del ser humano.

Alguien hizo el microscopio que estudia las células, alguien lava los instrumentos del laboratorio, acomoda los libros, lava los baños.

Alguien está detrás de cada estadística de hambre, de exclusión y de enfermedad que se planteó en el estudio estadístico.

Alguien tiene cáncer, y alguien estudia al cáncer. No somos ni él, ni yo un problema sólo teórico, un requisito sólo funcional. No somos sólo objetos, sólo cuerpos, células, estructuras, materia, no sólo mentes, ideas, palabras, somos seres concretos, seres humanos.

### e. Las víctimas y los sujetos socio-históricos

La posibilidad de dejar de ser sujeto, de morir resulta inmanente para todo ser humano. Sin embargo, cuando esta muerte es por la dominación o por la exclusión, es la muerte de una víctima de un sistema injusto, víctima de instituciones autorreferentes, víctima de una racionalidad criminal donde los seres humanos “valen menos que las balas que los matan”.<sup>120</sup>

Hoy hay más millones de pobres que nunca y menos ricos con más y más riquezas. Si el cáncer es la segunda causa de muerte de un mundo empobrecido y explotado, esto quiere decir que la gran mayoría de esos muertos por cáncer vivieron también el dolor del hambre, la enfermedad, el analfabetismo, la aniquilación de la explotación, el horror de la pobreza.

*“Es desde este “irse muriendo” del sujeto real, del soporte material de la corporalidad (y no como una mera y metafórica “muerte del sujeto” filosófico virtual) bajo el rol del “actor funcional” y alienado en el sistema, que el sujeto*

120 “Los nadies: los hijos de nadie, los dueños de nada, Los nadies: los ningunos, los ninguneados, corriendo la liebre, muriendo la vida, jodidos, rejodidos: Que no son, aunque sean. Que no hablan idiomas, sino dialectos. Que no profesan religiones, sino supersticiones. Que no hacen arte, sino artesanía. Que no practican cultura, sino folklore. Que no son seres humanos, sino recursos humanos. Que no tienen cara, sino brazos. Que no tienen nombre, sino número. Que no figuran en la historia universal, sino en la crónica roja de la prensa local. Los nadies, que cuestan menos que la bala que los mata.” Galeano Eduardo. *Días y noches de amor y de guerra*. Era. 2000.

*concreto profiere un “grito”, protopalabra, interjección (un clamor: “¡¡¡Ob, ay!!!”, desde el dolor de su corporalidad). Ese grito es el de la exclamación del sujeto (subjetividad, corporalidad) negado”<sup>121</sup>*

Pero ese sujeto concreto, negado y excluido de la posibilidad de vida, puede defender su vida, la de sus hijos, la de su pueblo, la de su mundo.

Recuperar y resignificar su intersubjetividad para construir una red comunitaria, una organización social y hasta institucional. Son movimientos sociales, colectivos, organizaciones políticas, culturales donde cada participante habla, argumenta, trabaja, consume, produce, es decir vive, crea hábitos. Son nuevos sujetos, que piensan la objetividad desde una nueva intersubjetividad, desde una conciencia, desde una teoría nueva.

### f. Tercer criterio de demarcación de la ciencia: ciencia crítica.

El sujeto social se realiza como una intersubjetividad transformadora cuando toma conciencia crítica-explicativa de la causa de su negatividad.

Hemos ya visto que existe un criterio de demarcación de la ciencia donde tiene cabida el problema de lo social, no como una prolongación de lo físico. Sin embargo la teoría científica (natural y social) se ha hecho tradicional cuando se vuelve funcional al sistema mundo<sup>122</sup>, cuando abstrae su verdadera función dentro de un sistema mundo y de la existencia humana, para retrotraerse al lugar solipista donde lleva a cabo su producción teórica<sup>123</sup>; cuando deja a “otros” ámbitos y sujetos, la cuestión de la posible transformación de una condición o proceso social relacionado con el problema estudiado.<sup>124</sup> Y cuando no hace esto, (como cualquier otro trabajo que al no ser útil al “Mundo”), se le devalúa o desecha.

121 Dussel. 2000. Op Cit. p339.

122 “La formación de hipótesis, la actividad teórica por autonomasia, es un trabajo para el que existe, en las condiciones sociales dadas, una posibilidad fundamental de utilización, es decir, una demanda”. Horkheimer Max. *Teoría tradicional y teoría crítica*. Paidós. Barcelona. 2000. p33

123 “Aunque la división del trabajo en el modo de producción capitalista funciona mal, sin embargo sus ramas, incluida la ciencia, no se pueden considerar autosuficientes e independientes”. *Ibidem*.

124 “Aunque se determine que una enfermedad tiene cura, sin embargo la circunstancia de si se pueden adoptar realmente medidas correspondientes, se contempla como una serie de acontecimientos externa a la cosa misma, pertenecientes a la técnica y, por tanto, inessential a la teoría misma. *Ibidem*. p63.



Desde esta instrumentalización de la ciencia y de la razón<sup>125</sup>, es la industria, quien corrobora en su realidad la correspondencia de las hipótesis con los hechos o la misma integración del conocimiento básico<sup>126</sup>.

Por su parte, la primera escuela de Frankfurt estableció que una teoría era crítica si cumplía con dos condiciones: ser negativa y material.

La negatividad que emerge desde el mundo capitalista en que vivimos se refiere, en primer lugar, al “no poder vivir” de los oprimidos, explotados, de las “víctimas”, por ejemplo en los millones de enfermos de cáncer que tienen que pedir limosna para morfina o medicinas, al no tener ni dinero, ni comida ni mucho menos servicios de salud. Son los negados por el proceso de globalización moderna del capitalismo y que se expresa en la miseria de los países periféricos, como México. Sin considerar esta negatividad no puede haber ciencia crítica. Pero y en segundo lugar, “debe situarse en el nivel de la “materialidad” la dicha negatividad: es decir, en el contenido de la praxis, en cuanto referido a la producción, reproducción y desarrollo de la vida humana, de la corporalidad humana.

Enrique Dussel sin embargo, va más allá al plantear que: *“una ciencia crítica no lo es únicamente por la posición teórica de lo negativo-material, sino y esto es constitutivo de la crítica (criterio de demarcación, entonces) – por el ponerse de parte efectiva y prácticamente “junto” a la víctima, y no sólo en posición observacional participativa”*.

Es asumir un compromiso teórico y prácti-

125 Incluso con las “teorías que se practican con independencia de sus aplicaciones, como sucede con la física teórica, culminan en alguna forma claramente reconocible de consumo, que puede consistir simplemente en la alegría que provoca el virtuosismo en el manejo de signos matemáticos, mediante cuya comprensión crematística pone de manifiesto la buena sociedad su sensibilidad hacia las cosas humanas. Ibídem. p52.

126 System biology companies are getting from the marketplace. Investors might see system biology as another technology platform, something they have increasingly shied away from in favor of more product oriented plays. This attitude from the money-men is unlikely to change unless system biology comes up with tangible results to show investors. (...) It's clear that top management (of Lilly System Biology Inc) expects to have some real impact throughout the company, seeing that \$140 million is committed to the facility (looking at network pathways using different genomics and proteomics technology). Mack George. **Can complexity be commercialized?**. Nature Biotechnology. Vol. 22. No. 10. Octubre 2004.

co<sup>127</sup> por la vida de las víctimas para coadyuvar intersubjetivamente (colectivamente, políticamente) en la transformación de las condiciones que generan su exclusión, su hambre, su enfermedad, su ignorancia...su muerte.

127 El hombre sólo conoce la realidad en la medida en que crea la realidad humana y se comporta ante todo como ser práctico. Kosik. Op. Cit. p.39.

## V. El reto político.

### A) Los dos rostros del cáncer.

En el planteamiento del problema, en los resultados y en lo que se lleva de esta discusión, se pueden diferenciar dos grandes problemáticas que giran en torno a la realidad del cáncer.

Por un lado el cáncer se plantea como un problema físico-biológico del cuerpo humano<sup>128</sup>: es el estudio e investigación del cuerpo como objeto y como realidad físico-biológica, donde las propiedades genéricas de la materia restringen y al mismo tiempo potencian la singularidad de los procesos y estructuras biológicas. Desde esta “objetividad” o mejor dicho corporalidad del cáncer emerge una complejidad que las disciplinas y teorías sobre la enfermedad buscan comprender-transformar y que fundan los retos intra e interdisciplinarios descritos en este trabajo.

Por otro lado el cáncer se realiza en “enfermos” y se estudia por estudiantes-científicos, es decir en y por sujetos, que determinan y son determinados por una sociedad (su desarrollo) que las estadísticas (planteamiento del problema) y las ciencias sociales buscan también comprender. Es el rostro subjetivo, ético del cáncer y de su investigación científica.

Ambos rostros del cáncer lo plantean como un reto teórico y práctico, individual y colectivo, natural y social, evolutivo e histórico<sup>129</sup>. Como el reto de poder conciliar los estudios e investigaciones físico-biológicas con las sociales e históricas, y poder realizar propuestas teóricas y prácticas para su comprensión, prevención, tratamiento y superación.<sup>130</sup>

128 Aunque se presente en otras especies es esencialmente y prioritariamente una enfermedad y problema humano.

129 Como lo señalo Engels: “La mano no es sólo el órgano del trabajo, es también el producto del trabajo.” Del mismo modo la comprensión y transformación de la realidad del cáncer y de la vida, deberá ser también la transformación del modo en que los seres humanos habitamos y reproducimos nuestra existencia, nuestros conocimientos y nuestra esperanza.

130 Boaventura de Souza plantea tres hipótesis para

### B) El cáncer como crisis de la comunidad política.

#### i. La negación de la vida.

La univocidad social y natural que el cáncer plantea como “problema” a resolver y como “reto” a enfrentar, se realiza prioritariamente en el campo político del acto humano (para el paciente y para el científico).

La ciencia se diseña (teoría) y realiza (práctica) en instituciones (estatales o privadas), y toda institución es ya parte de un campo político. Así mismo, los enfermos actuales y los potenciales, trabajan usan o constituyen instituciones por las que la sociedad está organizada, por lo que tampoco hay individuos que estén fuera de un campo político. Así pues tanto como enfermedad (que se sufre) y como problema científico, el cáncer está asociado al modo cómo funcionan, se desarrollan y transforman las instituciones.

Ahora bien, toda institución nace, se transforma y articula con otras instituciones con el objetivo último organizar y dinamizar políticamente la efectiva producción, reproducción y desarrollo de la vida humana en sus campos económicos, cultural y ecológico.

Así pues la aplicación de la ciencia sobre el cáncer (que hacen los institutos de investigación

---

*la disyuntiva de la ciencia natural y social en la que nos encontramos: 1) la distinción entre ciencia natural y ciencia social esta empezando a parecer menos significativa; 2) las ciencias sociales serán el catalizador de la necesaria síntesis entre ellas 3) Para llevar a cabo ésta síntesis las ciencias sociales deben de evitar toda forma de positivismo lógico o de materialismo o idealismo mecanicista, retornando al centro del conocimiento de lo que comúnmente se llama humanidades; 4) La síntesis -que Boaventura tiene en mente- no tiene el objetivo de unificar a las ciencias o de hacer una teoría general, sino crear acueductos teóricos donde puedan converger varias corrientes que hasta la fecha han sido consideradas separadas teóricamente; 5) En la medida en que esta síntesis se lleve a cabo, la distinción jerárquica entre conocimiento científico y sentido común desaparecerá gradualmente, y la praxis se verá fortalecida en la filosofía de la praxis. De Souza Santos, Boaventura. **A discourse on the sciences.** Review. XV.1992*

básica, estatales o privados) se traducen en tecnologías (por lo general construidas por las grandes corporaciones), la tecnología se traduce en una manipulación de la naturaleza (vía obreros o trabajadores) y de las ciencias (vía científicos) sobre las cosas físicas y vivientes. Ahora bien el campo económico de la totalidad humana da los criterios fundamentales a la tecnología (producir, distribuir, etc) y se determina a su vez por ella (como en la revolución industrial). Pero es la política quien da criterios prácticos (o modos de realización social) institucionales a la economía que está sin embargo condicionada por las formas y sistemas de organización económica.

Pero las instituciones se pervierten, se fetichizan cuando no cumplen su cometido ético y material. Las instituciones de salud que nacieron para realizar los frutos del conocimiento biomédico y clínico, se mercantilizan y subsumen dentro de la dinámica capitalista donde la vida de las personas no es más importante que el que el valor de cambio y la ganancia: sin dinero, sin prestación social, sin derechos no hay servicio (valor de uso), no hay vida.

Las instituciones se abstraen de su concatenación social, para diluir la responsabilidad que tienen para con la comunidad política que las funda. Por ejemplo, la ciencia se deslinda de su responsabilidad tecnológica, económica, política, cuando niega, encubre<sup>131</sup> o abstrae el carácter ético y la inter-subjetividad de su praxis y del “problema” que estudia<sup>132</sup>.

El desarrollo humano, no es sólo la definición de una medida estadística, sino una categoría que describe el estado geopolítico de la sociedad. Se refiere al alcance y realización de instituciones que tenían la responsabilidad política y ética de responder por la vida de poblaciones enteras. Así pues, detrás de cada estadística atroz (educación, salud, de justicia y legalidad, etc) como las que se muestra en el planteamiento de este trabajo, hay no sólo la víctima que sufre esa exclusión, sino una institución que incumplió su cometido

131 Pretender “resolver” el problema del cáncer sin resolver el problema de la exclusión sanitaria es por ejemplo, uno de los idealismos más encubridores de la comunidad científica y uno de los mitos más frecuentes del progreso “moderno”-

132 La consideración de esos principios mostró (ontológicamente) la subjetividad del paciente y del investigador que no son sólo células ni ideas sino una objetividad intersubjetiva, social. Mostró también (éticamente) que el cáncer como “problema”, es el de un enfermo y un investigador que son sujetos concretos vivos, corporales y subjetivos, y no sólo “cosas” vivas, no sólo mercancías vivas (explotados).

económico, cultural y ecológico.

Así pues, la contaminación y los efectos de un daño ecológico que deviene cáncer (bomba nuclear, una falla industrial), el consumo por hábitos culturales (fumar) o exposición por condiciones laborales a sustancias o factores cancerígenos muestran que el cáncer se relaciona causal y metódicamente con instituciones relacionadas con los tres grandes campos materiales de la vida humana: lo ecológico, lo económico y lo cultural<sup>133</sup>.

El cáncer, se sumerge entonces dentro de la causalidad de la destrucción de los ecosistemas y de la vida humana, es decir, dentro de la modernidad y sus instituciones, donde los avances de la ciencia, la tecnología, no se realizan en la vida existencial de los seres humanos<sup>134</sup>.

## ii. La negación de la democracia.

Toda comunidad política que se institucionaliza, lo hace desde procedimientos de validez (ética) y de organización política (legitimidad) que busca el consenso democrático<sup>135</sup> y racional de sus participantes, y por la que emergen instancias de representatividad y gobernabilidad.

En el caso de la ciencia la comunidad política emerge también desde los criterios de cientificidad que marcan sus fronteras y también existen instancias de gobierno y de representación<sup>136</sup>. Pero las estrategias políticas de la institución científica que estudia los procesos patológicos suelen estar determinadas por las directrices y criterios que establece las macro-instituciones de salud, y el Estado en general.

Así pues, el Estado representa una macro-institución, es decir un poder instituido que mediante un acuerdo nacional, establece una norma, una constitución desde el que nacen los poderes e instituciones que actualizan y regulan el sistema de derecho que rige la comunidad.

133 Si no ¿Cómo se cambiarán entonces los hábitos, cuando son estos los que hacen funcionar y reproducir el sentido de la totalidad moderna?

134 Kogevinas M et al. *Social inequalities and cancer*. IARC Scientific publications. No. 138. Lyon 1997

135 “La democracia en su fundamento, es un principio normativo, es un tipo de obligación que rige dentro del ámbito de la subjetividad (siempre intersubjetiva) de cada ciudadano, y que anima por dentro todos los momentos arquitectónicos de la política”. Dussel Enrique. *20 tesis de política*. Siglo XXI: CEPAL. México. 2006.p 62.

136 El papel de la ciencia cobra entonces el papel de sujetos y fuerzas sociales de transformación.

Sin embargo, las instituciones se fetichizan cuando los poderes (representativos) que dimanan de su comunidad, se absolutizan como “eternos” y se asumen como fuente (por su “astucia”, “sabiduría” o “dinero”) del poder político.

Actualmente puede verse como a nivel mundial, las macro-instituciones (Estados) están siendo dirigidos por grupos y corrientes (bloques hegemónicos en el poder) que, fetichizando su poder, imponen sobre la comunidad política (la depositaria inmanente de todo poder), el pueblo, los ciudadanos, las políticas neoliberales<sup>137</sup> de salud, de ciencia, los planes y programas de estudio, los criterios de validez y de legitimidad, etcétera.

Tal corrupción de la institución, que rompe todo principio democrático (nunca reducible a un ámbito electoral), se expande en el espacio político y en múltiples micro-instituciones<sup>138</sup> y hace del sujeto: enfermo, estudiante o investigador, un “dominado” por tales políticas y actor “pasivo” en el rumbo de su comunidad y de sus instituciones.

El cáncer como problema de la comunidad humana, hace de manifiesto este poder fetichizado cuando se contrastan las indicaciones, necesidades y conocimientos de salud pública, con las realización de medidas estatales que respondan a estos retos. Las alertas y recomendaciones para la prevención e investigación del cáncer, desde múltiples instituciones internacionales como la ONU, la IARC se han vuelto “buenas intenciones” ante esta incapacidad y desinterés político para realizar transformaciones sociales<sup>139</sup>.

El cáncer como problema humano se subsume de este modo, dentro de la política fetichizada de la modernidad que eterniza la dominación y opresión de la comunidad política, para buscar poner fin a la historia<sup>140</sup>, y reducir el trabajo, la vida y la razón a una queja... a un lamento sin fin.

137 Donde las leyes del mercado capitalista subsumen las leyes de la gobernabilidad y de la organización social.

138 En ciencia también existen bloques hegemónicos y procesos de fetichización del poder que se hacen manifiestos en las clases, laboratorios y academias de institutos y universidades.

139 Prueba de esto es el incumplimiento de las llamadas “metas del milenio” por los gobiernos que lo “pactaron” (Véase Planteamiento del Problema), que quizás obedece a que su cumplimiento cabal implicaría el cuestionamiento de los gobiernos mismos.

140 Para el gran ideólogo de la modernidad, Francis Fukuyama el capitalismo, o más bien el capitalismo liberal, representa el “ punto final de la evolución ideológica de la humanidad” y “ la forma final del gobierno humano”.

## C) Factibilidad de una transformación sistémica.

Pero la política no se manifiesta sólo como un orden institucional dado y establecido, sino como una acción política en un espacio y tiempo concretos. Es en este nivel donde se exponen y confrontan las teorías de las acciones, las voluntades, las lógicas de las luchas políticas por la hegemonía, la manera del ejercicio del poder y el uso monopólico de la coacción para hacer respetar o negar el bien común<sup>141</sup>.

Para cada problemática social abstracta, hay siempre una dinámica de acciones y conflictos concretos, con actores, con sujetos, en un espacio geo-político complejo.

Dentro de esta dinámica la ciencia no tiene la última palabra, ni para el desarrollo de una cura, ni en la disminución de la gravedad de esta enfermedad. Sin embargo, como vimos en este trabajo<sup>142</sup>, mientras que en Estados Unidos se niega científicamente el carácter cancerígeno de varias sustancias de uso industrial y mercantil, simultáneamente en Europa se afirman, es decir la lucha económica deviene política, deviene científica. Así pues, la ciencia quizás no tiene la última palabra, pero representa una pieza clave en la dinámica institucional y económica del sistema mundo.

Ahora bien, el incumplimiento del cometido ético-material por las que fueron creadas las macro y microinstituciones hace que las víctimas respondan con protestas, movilizaciones, y con organizaciones. Las víctimas toman conciencia de su subjetividad (intersubjetiva) negada y excluida pero potencialmente transformadora, crean un consenso crítico<sup>143</sup> y organizado sobre su situación y sobre su futuro<sup>144</sup> que se vuelve consenso, lucha, rebeldía para el bloque hegemónico en el poder.

141 Es aquí donde la “pretensión de bondad” ética es subsumida en la “pretensión política de justicia”. Dussel. 2001. Op. Cit.p149

142 Véase Planteamiento del problema y nivel histórico-social (Apéndice).

143 “El consenso de los dominados es el momento del nacimiento de un ejercicio crítico de la democracia.” Dussel. 2006. Op. Cit. p 105.

144 “No se puede construir un conocimiento que no contenga entre sus supuestos una idea de futuro.” Zemelman Hugo. **De la historia a la Política, la experiencia de América Latina.** Coed. Siglo XXI y Universidad de las Naciones Unidas. México. 1989.p21

Así estamos ante la construcción de voluntades sociales de acción<sup>145</sup>, que abren el horizonte de posibilidades hacia futuros no previstos, donde la factibilidad de constituir y/o renovar las instituciones dependerá de la fuerza social, de la teoría crítica y de sus acciones estratégicas.

Desde esta perspectiva, la vida política de un país se presenta como la forma en que han podido sus fuerzas sociales transformarse en fuerzas políticas, y de cómo éstas pueden ser capaces de crear condiciones inéditas para la emergencia de nuevas fuerzas sociales, de nuevas instituciones.

La historia de la humanidad ha podido corroborar la factibilidad de transformaciones parciales y radicales del orden sistémico<sup>146</sup>, y nos enseña de los riesgos (de fetichizarse<sup>147</sup>) y los beneficios (derechos y justicia) que se han ido ganando en su tormentosa travesía.

## D) La pedagogía del ejemplo.

Quizás el único modo de comprobar la factibilidad de una transformación es desde la decisión y acción del sujeto que busca enunciarla y expresarla.

Así pues, lo político se manifiesta en el espejo, en el “yo qué hago”, “yo qué pienso” y será desde esas respuestas y palabras testimoniales donde adquirirá significado la posibilidad real de lo nuevo.

### a. Este trabajo es causa y efecto de una toma de conciencia que no termina, pero que evoluciona.

En un principio la tentación de hacer una investigación ultraespecializada que justificara la capacidad de innovación científica, y facilitara y agilizarla la terminación de mi licenciatura parecía ser el camino más normal y aceptado en una época donde las tesis de licenciatura están en vías de extinción.

145 “El poder está condicionado por la existencia o ausencia de una voluntad colectiva, entendida ésta como la articulación de prácticas en función de una finalidad que se comparte en el largo tiempo, la cual puede impulsarse mediante la presencia de un liderazgo, por la definición de una identidad cultural, o a partir del interés surgido de una situación compartida en el plano de la estructura productiva”. *Ibidem.*, p42.

146 ¿Nuestra independencia, nuestra revolución, no son prueba de la relatividad de lo “imposible”? Quizás debamos retomar la consigna del mayo 68 francés: “seamos realistas hagamos lo imposible”.

147 Como el mal llamado “socialismo” real.

Sin embargo, comprender el problema científico del cáncer, pronto se modificó al reto de comprender el problema real del cáncer, es decir, el hecho de que los cuerpos físico-biológicos complejos son cuerpos de niños, mujeres y hombres que tienen esta enfermedad y que sufren los dolores, las tristezas y las crisis que ella implica.

Ver al cáncer en la mirada del paciente, es ya verse así mismo como subjetividad sensible, consciente e inconsciente, social e histórica.

Comprender un problema de la realidad, procurando mantener una perspectiva antireduccionista, no fue algo que aprendiera en las clases de la carrera que esta tesis pretende evaluar. Por el contrario, esta tesis, significó en términos personales la autoconciencia de mi cuerpo como un ente biológico y físico sumamente complejo, la autoconciencia de mi subjetividad intersubjetiva que no es reducible a un mecanismo biológico aunque provenga de él. Autoconciencia de que mi concepción biomédica o científica es resultado de principios que no había reflexionado ni cuestionado, la autoconciencia de mis formas de ver cotidianas, de mi ideología de todos los días que se traduce en hábitos y en decisiones existenciales en un mundo histórico e institucional que trasciende mi y conforma individualidad.

### b. De la autoconciencia a la teoría crítica.

Concentrarme en las implicaciones biomédicas, hubiera bastado para responder a las exigencias de una razón instrumental a la que no le importa las cuestiones sociales ni tampoco la comprensión del sistema histórico que lo rodea.

Sin embargo, la búsqueda de una comprensión global del problema irremediamente me llevaba a la interpelación de la disciplina de la cual formaba parte. Fue entonces que mi formación y contacto con otras disciplinas me introdujo en otros supuestos y metodologías para abordar el problema, abriendo la problemática al reto de la interdisciplina científica<sup>148</sup>. Fue entonces que emergieron cuestiones más cercanas al ámbito filosófico, desde donde se planteaba la superación del carácter abstracto y reduccionista de los

148 Germinal Cocho, el director de esta tesis, jugó un papel relevante en la dirección de un proceso de construcción de puentes entre enfoques y paradigmas, idea que retomara de Ernst Mayr cuando éste reflexiona la construcción de la teoría sintética de la evolución: “Just as in the case of warring nations, intermediaries were needed, evolutionists who were able to remove misunderstandings and to build bridges between hierarchical levels. These bridges were the real architects of the synthesis.” Mayr Ernst.

paradigmas científicos<sup>149</sup>.

Hasta aquí hubiera bastado para hacer una propuesta teórica que planteara interdisciplinariamente la complejidad del cáncer, sin embargo la disyuntiva históricas y las contradicciones humanas, se mostraron evidentes en el estudio imprescindible del componente cultural y moderno del cáncer en el espacio geopolítico.

Fue así que llegue al mundo como sistema político, económico y cultural, desde donde se presenta la enfermedad y desde donde mi propio trabajo surgía.

Asumir una posición crítica, de negatividad y materialidad, desde un interés por erradicar la injusticia, me llevaba a asumir también una responsabilidad política de mi trabajo teórico. Pero ¿cómo evitar caer en un catálogo de quejas modernas o buenas intenciones postmodernas a un Estado que se ha vuelto sordo y hasta cínico de sus irresponsabilidades sociales?

### c. Reto intra-institucional.

Muy pronto comprendí que mi responsabilidad en tanto estudiante de licenciatura era la de poder llegar, validar y legitimar mi trabajo ante la comunidad política inmediata, es decir, a la comunidad universitaria: los sinodales y estudiantes que leerían este trabajo.

**Y es que mi trabajo** de investigación sólo se realizaría cuando emprendiera el camino de regreso hacia la exégesis de su proceso: la explicación, el mostrarse ante los otros, que pueden interpelar, cuestionar y debatir las proposiciones.

Esto obligaba a decir y fundamentar “lo nuevo” desde “lo dado”, a hablar desde aquellos que han sido evaluados y aceptados por la comunidad a la que yo plantearía mi trabajo. Debía ante todo evitar caer en simplificaciones que sacrificaran la complejidad del problema llamado cáncer y al mismo tiempo, plantear un esquema comprensible que integrara los detalles más importantes para comprender los problemas más generales. El resultado de esto es un trabajo excesivamente largo para el común de tesis de licenciatura y sumamente genérico para las exigencias de cada disciplina involucrada en el desarrollo.

Replantear la concepción del todo y las partes

<sup>149</sup> La primera impresión sobre la estructura conceptual del cáncer aquí planteada fue la de que se encuentra en una fuerte crisis donde todas las posturas parecían tener argumentos lo suficientemente sólidos como para mantenerse pero demasiado rígidos como para producir una síntesis sin que tuvieran que ceder supuestos importantes.

a través de una concepción física de la vida; crear un puente fundamentado entre dos disciplinas con marcos conceptuales distintos; desarrollar el problema ontológico de mi planteamiento, son algunas de las principales propuestas que se hacen a la comunidad académica-científica que evaluara este trabajo.

### d. Retos inter-institucionales.

La posibilidad de que este trabajo trascienda el destino casi inexorable de todas las tesis: “archivarse” depende de la posibilidad de que los estudiantes fueran motivados por la misma universidad para plantear y al menos debatir nuevas formas de legitimar el conocimiento y la formación.

Pero la universidad, cada vez da menos importancia al papel social-histórico de las tesis. Mientras el trabajo sea legitimado por la academia inmediata, ésta puede avalar y legitimar la capacidad del formado para “salir” al mundo funcional. Es por esto que una de las implicaciones del planteamiento de este trabajo es que la universidad (materializada en facultades y carreras) necesita re-pensarse así misma, en sus principios ontológicos, en sus metodologías científicas-pedagógicas, en sus formas de evaluación y legitimación del trabajo.

La creación de materias, carreras o institutos que respondan a la complejidad de los procesos reales, es una de las propuestas universitarias que pueden emanar del planteamiento complejo que integro en este trabajo. Así mismo, este trabajo busca servir a la comunidad universitaria al presentar en un mismo trabajo un planteamiento desde el cual pueden hacerse y ubicarse nuevas investigaciones especializadas, asume en este sentido la responsabilidad de dar elementos transdisciplinarios para una nueva comprensión de la complejidad del cáncer que deberá construirse desde trabajos institucionales y no sólo individuales.

Si la universidad es una institución pública fundada para responder a los retos que impone la transformación constante la realidad humana, la formación, evaluación y legitimación de sus egresados debe responder a las exigencias de la sociedad que la funda.

La Universidad no es una máquina generadora de conocimientos. De hecho el gran reto del espacio universitario es el de poder integrar los nuevos conocimientos en propuestas de transformación y de comprensión de la realidad. Esto requiere superar la producción exponencial de

conocimiento específico (que tiende a la obsolescencia<sup>150</sup>), y constituir los marcos conceptuales necesarios para integrar estos conocimientos. Mi trabajo busca mostrar que la integración computacional no resolverá el problema de la complejidad biológica ni mucho menos la complejidad de la realidad humana. La comprensión de la complejidad del cáncer exige la suficiente claridad para diferenciar entre lo esencial y lo contingente, así como el evitar a toda costa que las ramas y las hojas nos impidan ver el bosque.

Así mismo la responsabilidad histórica de la universidad por divulgar lo más amplio posible los conocimientos de procesos como el cáncer<sup>151</sup>, requerirá formular de manera simple (que no simplista) los principales detalles, de los principales sistemas, que la enfermedad atraviesa. Sin adentrarse demasiado en las particularidades, pero sin omitir los sistemas esenciales como el de célula, tejido, sistema, organismo, población, sociedad y mundo<sup>152</sup>.

### e. Nuevas instituciones.

Sin embargo, tengo conciencia de que mi responsabilidad ética y política y universitaria no puede sustraerse al sector privilegiado de la universidad<sup>153</sup>, sino que debe incluir a la población

150 Waddington vislumbraba este acontecimiento de la ciencia moderna -la obsolescencia-, como uno de los hechos representativos de una forma de hacer investigación, la cantidad de información crece exponencialmente, pero no hay capacidad humana para poder conocer toda la información que se genera (Waddington, Conrad Hal. *Tools for thought.. How to understand and apply the latest techniques of problem solving*. Nueva York .Basic Books. 1977). ¿Falta gente?. Se estima que el 95% de todos los científicos que han existido viven actualmente (Chicurel Marina. *En busca de vistas panorámicas de la Investigación Biomédica*. Gaceta Biomédica del IIB, UNAM Septiembre 2002.), y que muchos de ellos comparten líneas de investigación; de hecho sólo así se explica que en el siglo pasado se haya dado el más grande incremento de la producción científica.

151 Como así lo establece su ley orgánica.

152 Este trabajo es un intento de reunir los mínimos niveles de organización y comprensión, necesarios para plantear un verdadero plan de lucha contra el cáncer, es decir un trabajo teórico que pueda servir no sólo para comprender problemas-enfermedades como el cáncer, sino para establecer líneas de acción a problemáticas reales que trascienden los ámbitos que las disciplinas abstraen.

153 En el caso de la UNAM, cerca del 50% de las familias a que pertenecen sus estudiantes, se ubican en el último déficit, el más alto, en la escala de la distribución perceptual del ingreso. Blanco José. *UNAM: el problema del financiamiento*. En El debate por la UNAM Vol. 1. Comisión Especial para el Congreso Universitario CECU. Septiembre 2002. p 22

joven que ha sido excluida de la educación.

Recordemos que sólo el 8% de la juventud (entre 18-29 años) asiste a la universidad<sup>154</sup>, por lo que el trabajo científico-pedagógico debe construir modos de educación desde y para ese 92 % de los jóvenes no universitarios<sup>155</sup>. Es decir, si la investigación científica no busca trascender su esfera universitaria, difícilmente podrá resolver la crisis del saber que produce la exclusión neoliberal.

La reducción casi total del estado a un órgano parlamentario que administra la represión y el hambre, la incapacidad probada para una transición electoral transparente, y la creciente pauperización de las grandes mayorías, están creando condiciones inéditas de conflictos sistémicos en nuestro país que exigen trabajos de organización político-culturales que impidan que el acto osado y riesgoso de la lucha se dirigido por el libre espontaneísmo<sup>156</sup> de un pueblo sólo “encabronado”.

El problema de la educación no se reduce a defender y mejorar una universidad acotada y determinada aún (pese a su autonomía) por el Estado, sino que implica el reto de crear nuevas instituciones de educación y de investigación que se fundamenten en una nueva intersubjetividad crítica<sup>157</sup>, autónoma, autogestiva, que rompa con todos los modos cínicos<sup>158</sup> o sutiles de exclusión social<sup>159</sup> y que pueda dar elementos teóricos y críticos a la emergencia de nuevas fuerzas sociales.

Es en este tipo de espacios donde se puede vi-

154 Ruíz Durán Clemente. *Perspectivas para el financiamiento de la UNAM*. El debate por la UNAM Vol. 1. Comisión Especial para el Congreso Universitario CECU. Septiembre 2002. p 29.

155 No podemos dejarle esta tarea a la medio-cracia, es decir a la televisión y los grandes medios comunicación masiva.

156 Las posibilidades infinitas de lo espontáneo deben caminar con las posibilidades restringidas de los principios.

157 Y que supere el eurocentrismo en todas sus ramas del saber, pero sobre en todo en su historia.

158 Desde el siglo XV se controlaba el ingreso a sus aulas mediante normas de admisión, donde obviamente se privilegiaba a los criollos por sobre los mestizos y éstos por sobre los indígenas. Al avanzar el siglo XIX, el sector indígena como tal quedó excluido de la estructura universitaria.

159 La universidad reproduce tradiciones filosófica y científicas que no corresponden a la realidad de nuestro país: sus conocimientos se “manejan” como neutrales en los procesos políticos que la mueven, negando su propio contexto donde el 10% de los adultos mexicanos sigue siendo analfabeto, pero sobre todo negando la esencia misma de todo conocimiento como creador de posibilidades de transformación.

vir y trabajar una educación desde la solidaridad, desde la fraternidad, donde cada uno es una persona y no una mercancía, donde el cuerpo no es una simple máquina de nuestra voluntad, donde el pensar no responde a las exigencias de una industria sedienta de ganancia y de poder.

Desde esta perspectiva la construcción de esta tesis implicó varios momentos de organización y creación de espacios alternativos: desde seminarios de discusión sobre temas sociales y científicos (que realizamos estudiantes de mi carrera) hasta la construcción de un proyecto de Escuela de Cultura Popular AC<sup>160</sup>, que lleva este conocimiento y metodología a los sectores más marginados y excluidos de la ciudad<sup>161</sup>, a través de procesos de concientización y organización político cultural, autogestiva, independiente.

Fácil es escribir la construcción de una organización, difícil es realizarla y trascenderla a una institución crítica y liberadora. Todo parece contradecir, todo parece oponerse, el mundo, nuestras personalidades, nuestras ideas, nadie nos enseñó a vivir, a amar ni a pensar colectivamente.

Así pues, la construcción de estos espacios implica cambiar hábitos no sólo de consumo, sino de pensar, de vivir y convivir, eso que parece algo imposible para la ONU, para nosotros es el reto de cada día.

Matar al opresor que llevamos dentro, para dejar que la responsabilidad por el Otro, nuestro amigo, nuestro hermano, inunde nuestro ser, es panegírico de nuestra organización.<sup>162</sup>

160 [www.opcescuela.org](http://www.opcescuela.org)

161 *"Decirse comprometido con la liberación y no ser capaz de conculgar con el pueblo, a quien continúa considerándolo absolutamente ignorante, es un doloroso equívoco".* Freire Paulo. **Pedagogía del Oprimido**. Siglo XXI. 1970

162 *"Muchas veces pensé en esos minutos en los que Darío, rodeado de policías, no corrió, sino que se quedó arrodillado acompañando a Maxi. Pensé en esa hermandad de los caídos, que sin conocerse casi, se saben acompañándose, frente a un poder que excluye, mata, y desintegra voluntades. Darío con la rodilla en el piso frío de la estación, junto a Maxi desangrándose. Darío dando la mano al compañero y la espalda a la bala... Pedagogía del acompañamiento, de la coherencia. De esos gestos se forman los cuerpos colectivos con capacidad de resistencia y de desafío. Cuerpos que sienten y piensan, piensan y sienten entonadamente, donde la palabra y el acto no desafinan."* Korol Claudia. **Darío Santillán, Maxi Kosteki y la pedagogía del ejemplo**. Prensa de frente. Junio 2006.



# 10. Conclusiones



*Hay dolor en nuestro pueblo, hay sufrimiento acá abajo. Hay niños que se avientan sobre vidrios para que unos seres amorfos les regalen una moneda. Hay muchos pobres sufriendo el horror de la pobreza, hay cuerpos, mentes, manos y palabras trituradas cada día por el dolor de la injusticia. Hay un México acá abajo, que no tiene dinero para comer, que no tiene dinero para medicinas, para estudiar y para vivir.*

*No sé de otros jóvenes, pero la injusticia ha destrozado la puerta de mi casa, ha entrado y se ha llevado todo romanticismo y buenas intenciones sobre el orden existente.*

*Lo que tengo es un dolor profundo de mi historia, de mi pueblo. Es un dolor que a veces se confunde con el odio, la tristeza y la ansiedad. Es difícil no querer matar, gritar o desaparecer cuando golpean a nuestro padre, encarcelan a nuestro amigo, violan a nuestra amiga, es difícil no odiar después de que nos quitan todo, nos escupen y nos niegan la posibilidad de dignidad.*

*Octavio Valadez. Todo lo sólido se nos desvanece en el aire. Revista Proceso No. 1567.12 Noviembre 2006.*

*La juventud es autenticidad. Pero la juventud definida por la sinceridad que no es la brutalidad de la confesión y la violencia del acto, sino aproximación a otro, tomar a cargo al prójimo, sinceridad que viene de la vulnerabilidad humana. Capaz de descubrir las responsabilidades bajo la espesa capa de literaturas que la evaden, la juventud -de la cual no puede decirse más "si la juventud supiera"- dejó de ser la edad de la transición y del pasaje "para manifestarse como la humanidad del hombre. Levinás. Humanismo del otro hombre. Siglo XXI.*

Después de este trabajo me atrevo a afirmar que si se habla mucho del cáncer no es porque conocamos amplia y científicamente lo que la enfermedad es, sino porque sabemos (y sabremos) más lo que significa en la historia de nuestras familias o de nosotros mismos.

Como bien lo describió Susan Sontang, el cáncer se ha vuelto una metáfora con la que viven sus enfermos, ese estigma que ilumina de un modo agónico un destino (la muerte) que aunque todos compartimos, nadie lo “vive” ni “lo sufre” de la misma forma<sup>1</sup>. Era nuestro propósito incluir de alguna manera este significado cotidiano y singular de esta enfermedad, porque sabíamos que era parte sustancial de la complejidad que el “cáncer” entraña en su significado, pero ni el tiempo ni la capacidad nos permitió llegar a ese nivel de comprensión, que hubiera requerido quizás, otro lenguaje y otro modo pensarse.

Nuestro objetivo fue el de comprender la enfermedad desde el espacio de problematización científica, y aunque en ello sacrificamos gran parte de esa *complejidad vivencial*, nos encontramos con la complejidad físico, biológica y social del cáncer que si bien se expresa en un lenguaje poco cotidiano (como todo trabajo científico), aborda igualmente cuestiones profundas y enigmáticas y afecta sin lugar a dudas el modo cómo se piensa cotidianamente la enfermedad.

Pero comprender la complejidad del cáncer desde una visión científica es ya un reto sumamente pretencioso y riesgoso, y más si se parte de un trabajo individual y de licenciatura de por sí limitado. Los efectos se hicieron notar en este trabajo, cuando mientras más se ampliaba el espacio de problematización, más se perdía precisión en el alcance específico de las aseveraciones.

A pesar de esta inmanente limitación, consideramos que hemos planteado los suficientes argumentos y retomado las suficientes pruebas experimentales para proponer 10 niveles jerárquicos de complejidad, que resumen gran parte de los retos y debates intra, intra y transdisciplinarios que se abordaron en este trabajo y que pueden ser el punto de partida para una nueva visión de la complejidad del cáncer.

## 1 La complejidad molecular del cáncer.<sup>2</sup>

Con el aumento en el alcance de las metodologías experimentales (escala genómica) se ha mostrado el carácter sistémico de las interacciones, mecanismos y genes que actúan simultáneamente en una célula y que la hacen tener un estado celular específico. Esta enorme cantidad de información, hace palpable los límites de las metodologías mecanicistas que se enfocaron y abstrayeron en vías y genes específicos del cáncer, y que llegaron a plantear incluso que el cáncer podía entenderse con la mutación de uno o más genes, reduciendo y definiendo su complejidad a una interacción abstracta y lineal de componentes moleculares intracelulares.

Para poder integrar esta enorme cantidad de información del sistema molecular de la célula y superar la abstracción metodológica que hizo el reduccionismo mecanicista, se ha planteado la Biología sistémica como una alternativa para interpretar e integrar la información experimental específica mediante algoritmos computacionales. Sin embargo, la construcción e interpretación de estos algoritmos, no se deduce de las descripciones moleculares *per se*, sino de nuevos conceptos y categorías como los emanados de la física de los sistemas complejos (autoorganización, redes complejas y no linealidad), que mediante principios organizativos articulan la lógica de la totalidad de las interacciones.

En este trabajo usamos el modelo de redes complejas como un esqueleto conceptual en la articulación y comprensión de la información experimental del cáncer. Y aunque el estudio aún requiere un desarrollo mayor, pudimos ver que los efectos de daños en genes (como p53) se comprenden al ubicarlo en la estructura topológica y en las propiedades emergentes (como robustez y jerarquía modular) de estas redes.

<sup>1</sup> Sontang Susan. *Illness as metaphor*. McGraw Hill. New York. 1977.

<sup>2</sup> Cfr. Conclusiones parciales en el capítulo 8, para un balance más detallado de las propuestas físico-biológicas de este trabajo.

## 2 La complejidad histológica del cáncer.<sup>3</sup>

Pero la célula no está en un ambiente abstracto ni experimental (transformación). Los estudios sobre el microambiente celular y las interacciones mesénquima-epitelio en el origen y desarrollo del cáncer<sup>4</sup> confirman que el mínimo nivel para comprender la emergencia del fenotipo celular canceroso (como propiedad emergente de los sistemas moleculares de la célula) es el nivel histológico<sup>5</sup>. Así mismo tanto la constitución de un tumor como los procesos metastáticos sólo pueden explicarse dentro de dinámica de citodiferenciación e histogénesis, donde las células cumplen o no, un papel sistémico en la formación de estructuras funcionales y tridimensionales dentro del organismo multicelular.

La complejidad de las dinámicas celulares en la arquitectura histológica ha sido abordado por los estudios ontogénicos y morfogenéticos, usando comúnmente conceptos y metodologías sistémicas que trascienden los límites de las descripciones mecanicistas e incluso genómicas. En este trabajo se enfrentó este reto con la utilización teórica del modelo de tensegridad, como una propiedad que permite explicar la concatenación biomécanica y jerárquica de la forma celular (citoesqueleto) con el microambiente (matriz extracelular), el tejido y la estructura de la que forma parte, donde el cáncer emerge como una pérdida de la regulación y control bio-mecánico del tejido y de su forma celular.

## 3 La complejidad físico-biológica del cáncer.

Las estructuras funcionales y tridimensionales que forman los tejidos, son a su vez parte de niveles y sistemas superiores de organización celular, donde el cáncer evoluciona hacia su metástasis. El estudio general de estos niveles resultó en la construcción teórica de una visión del organismo como un proceso constructivo: desde el componente molecular (parte) hacia el desarrollo metastático (todo). En este proceso pudo verse que la construcción de la complejidad del organismo incluye las propiedades emergentes de cada sistema de interacciones y nivel de organización, proceso que se asemeja al concepto sistémico del desarrollo del organismo, y que nos hace concebir al cáncer como una **disrupción jerárquica de los mecanismos físico-biológicos de organización y desarrollo del sistema multicelular**.

Pero el cáncer aparece<sup>6</sup> en un organismo adulto, que no está viviendo una construcción ontogénica de su cuerpo. El estudio del organismo multicelular adulto, refiere a otros dos procesos sistémicos esenciales en su sobrevivencia: la adaptación inmediata a los cambios del ambiente (homeostasis) y el mantenimiento de sus estructuras celulares tridimensionales (morfostasis)<sup>7</sup>. Sólo desde esta perspectiva del todo a las partes, (someramente planteada en este trabajo), será posible comprender las formas en que las acciones y los hábitos del organismo (como fumar) influyen jerárquicamente en los procesos y estructuras celulares para causar un cáncer. Desde esta visión “deconstructiva” concebimos al cáncer como una **disrupción jerárquica de los procesos de adaptación y mantenimiento físico-biológico del sistema multicelular**.

Ambas visiones (de la parte al todo y viceversa) se refieren a un organismo donde los procesos ocurren simultáneamente. Aunque la unidad conceptual de estas visiones trascendía nuestras capacidades, su planteamiento diferenciado en un marco conceptual común nos permitió proponer una historia natural “compleja” del cáncer, así como ubicar dos de las principales disciplinas que definen tales enfoques: la genómica-funcional y los sistemas complejos. Es así que el reto de unir ambas visiones se presentaba como un reto interdisciplinario que aunque no se resolvió, si pudo ubicarse una

3 Ídem.

4 Carcinomas para el caso de la relación epitelio-mesénquima, que es el más común de los cánceres.

5 La reducción de estos niveles de organización en la categoría abstracta de “ambiente”, ha significado la concentración de la investigación en el individuo celular como si fuera el único sistema realmente existente.

6 Con algunas excepciones.

7 Tanto el concepto de homeostasis como el de morfostasis se refieren a procesos no erigidos desde las cualidades de sus componentes sino de principios de autoorganización y retroalimentación de sistemas.

posible salida: conciliar dos de sus principios organizadores, donde el **todo es más que la suma de sus partes** (propiedades emergente de sistemas complejos) y que el **todo es menos que la suma de sus partes** (donde las cualidades de un todo no explican los mecanismos que lo constituyen). Ambas cualidades se conservan en el uso de los modelos de redes y tenseguridad, y por lo tanto son ya un paso en la comprensión interdisciplinaria de la complejidad físico-biológica del cáncer.

## Ínter: cáncer humano.

La complejidad del cáncer no termina en el nivel del organismo abstracto que interacciona con un ambiente abstracto también: La última y quizás más importante propiedad emergente del organismo multicelular es la de la mente humana que hace de este organismo abstracto, un organismo humano, parte de una especie humana que ha transformado y evolucionado con su ambiente. El problema que nos interesa en este trabajo es pues, el del cáncer en el cuerpo de un humano, y no sólo en el de un “organismo multicelular” o animal en general.

## 4 La complejidad del ambiente y temporalidad del cáncer.

Se ha definido al cáncer como una enfermedad compleja porque interaccionan en su causalidad múltiples factores no sólo internos sino externos al organismo mismo. En este trabajo organizamos tales factores en 5 niveles que representan espacios de causalidad (ambiental y temporal) y modos de comprensión distintas. Así pudimos ubicar al organismo enfermo (con cáncer) dentro del ambiente y temporalidad de millones de años (nivel evolutivo de la enfermedad); dentro del espacio y temporalidad social (nivel histórico); dentro del espacio y temporalidad tecnológico (nivel médico-tecnológico) y dentro del espacio y temporalidad cotidiano (nivel ético-político).

Cada uno de estos espacios y tiempos, definen al organismo como individuo de un todo social diferenciado que va desde la población de su especie, hasta la comunidad familiar y política del enfermo. La comprensión de los modos en que cada ambiente y todo social está condicionando, causando o determinando la enfermedad requiere una investigación más extensiva y transdisciplinaria de lo que se hizo en este trabajo, pero el ordenamiento realizado, plantea ya un plano (horizontes y cuestiones) lógico (concatenación de temporalidades) para la construcción de nuevos puentes de comprensión que trasciendan el planteamiento abstracto de los “factores” cancerígenos.

## 5 La complejidad del cáncer como individuo y social.

Al abordar el reto interdisciplinario entre la física de los sistemas complejos y la biología genómico funcional, pudimos ver que las “disciplinas” no eran unidades coherentes y absolutas, sino enfoques que históricamente habían respondido tanto a la crisis de metodologías, supuestos ó paradigmas anteriores, como a los modos y la gravedad con que la enfermedad se presentaba en cada época y contexto de investigación. Es decir, el cáncer como problema social no sólo hace referencia al estudio epidemiológico de la enfermedad (sus factores “ambientales”), sino al problema de la “ciencia del cáncer” también como un problema social.

Lo que tenemos entonces es que con la consideración de lo social en el cáncer, emerge el “enfermo como sujeto con un organismo físico-biológico” como problema, esto es, lo social como objeto de estudio; pero también emerge el sujeto de ese estudio, es decir, la comunidad científica y el “Investigador” que estudia tal enfermedad.

Aunque gran parte de la ciencia omite o abstrae metodológicamente el problema de su subjetividad, la complejidad social del cáncer se presenta como una unidad indisoluble e irreductible entre el objeto y sujeto del cáncer, es decir, el cáncer como un problema **físico-biológico** (enfermo e investigador) y **epidemiológico** (ambiente), de la mano del cáncer como problema **histórico de la enfermedad** (el sujeto del organismo enfermo) y **de la ciencia que lo estudia** (el sujeto de la ciencia). Nace así la complejidad social del cáncer.

## 6 La complejidad objetiva de la dimensión social del cáncer.

Pudimos ver en este trabajo que los estudios epidemiológicos y estadísticos sobre el cáncer se comprenden en relación con los estudios y definiciones sobre el “desarrollo” humano que indica ya el espacio geopolítico y cultural donde el cáncer existe.

Sin embargo el estudio estadístico del “desarrollo” que muestra las desigualdades y contradicciones que rodean y determinan su problematización social, es incapaz de explicar por sí mismo las causas de esta situación histórica que vive la humanidad y de plantear alternativas de transformación social.

Al poner como “objeto” de estudio esta situación social (de educación, salud, democracia y trabajo<sup>8</sup>) las ciencias sociales abordan ya la investigación de lo político, económico y social desde metodologías no reducibles a las de las ciencias naturales, que marcan por lo tanto no sólo un cambio en el objeto de estudio sino en los mismos criterios de científicidad. Esta amplitud de los criterios de demarcación de la ciencia, no ha significado que presenten formas totalmente distintas de “ver” la complejidad de los procesos, ya que la visión que generaliza y busca leyes de lo social (método nomotético) como la física lo hace en la naturaleza, camina de la mano de la visión que asume sus eventualidades y sucesos históricos (ideográfico) como lo hace la biología en la naturaleza.

La comprensión de esta historicidad y sistematización de lo social, ha planteado al mundo actual como el resultado de sucesivos procesos económicos, políticos y sociales<sup>9</sup> que lo han constituido como un sistema mundo capitalista, es decir, como una totalidad social histórica de individuos cuya producción, reproducción y desarrollo de su vida se ve “gobernada” por la dinámica de acumulación del capital donde *“libres productores” utilizan el “libre” trabajo en la producción de “libre” mercancía* y donde *“libre”* significa estar disponible para su compraventa en un mercado que tiende a absolutizarse. Esta sistematización de la economía capitalista, es abstracta sino se ubica con respecto a la emergencia histórica de la Modernidad donde el trabajo, el lenguaje y la vida de los países periféricos (hoy llamados en-desarrollo) dependerán geopolíticamente del centro de esta economía mundo, que antes era sólo Europa y hoy es principalmente Estados Unidos. Así pues, las dos caras de la modernidad: la destrucción sistemática de la vida y de la humanidad que ya se muestran indirectamente en las estadísticas sobre el cáncer, cobran desde esta perspectiva histórica y social, su verdadera dimensión y gravedad sistémica.

## 7 La complejidad subjetiva de la dimensión social del cáncer.

El carácter subjetivo del estudio del cáncer emerge desde varios momentos de su investigación. En primer cuando le damos al cuerpo enfermo un carácter subjetivo, es decir, cuando consideramos al organismo como una persona concreta que piensa, siente y muere.

En segundo lugar al darle a la razón y la ciencia una corporalidad, hacemos que el estudio del cáncer sea el de un sujeto científico existente (con cuerpo), a veces explícitamente presente, como en los cuadros de la objetividad de Humboldt, pero la gran mayoría de las veces oculto y abstraído de las metodologías científicas.

En tercer lugar el sujeto emerge cuando se comprende el carácter intersubjetivo de la objetividad científica, es decir, el hecho de que los principios ontológicos que guían la empresa científica y que ponen al objeto como un determinado problema de comprensión, fueron constituidos desde la comunidad de comunicación que a su vez constituye la subjetividad científica y que se manifiesta socialmente como instituciones de investigación y docencia. El cáncer aparece como problema científico inter o transdisciplinario, precisamente desde los espacios de una subjetividad científica diferenciada que ve de manera distinta una realidad aparentemente unívoca y objetiva.

<sup>8</sup> Variables del “desarrollo” y problema por autonomasia de las ciencias sociales.

<sup>9</sup> Mini-sistemas, imperios-mundo, economías mundo.

## 8 La complejidad del cáncer en su concreción histórico-social.

La totalidad histórica y el sujeto convergen en una realidad concreta y cotidiana. El problema del cáncer se diferencia ahora de sus universalismos, para mostrar la especificidad de un sujeto concreto.

La gran mayoría de los enfermos del cáncer son y serán pobres, excluidos, y explotados, por un sistema mundo capitalista, donde la vida del sujeto concreto está supeditada a su lógica sistémica.

El sujeto concreto del cáncer, está también en las estadísticas de exclusión sanitaria y cultural, es también el sujeto explotado que se enferma por su misma ocupación, es también el consumidor que reproduce hábitos y costumbres impuestos. Los enfermos de cáncer y los científicos libres de estas condiciones de exclusión no son la regla sino la excepción. El cáncer será la segunda causa de muerte, para más de 7 mil millones de personas que no pueden gozar de los frutos de la ciencia, la tecnología y la producción humana. Quizás en el algún futuro el cáncer sólo será un problema del cuerpo, pero en la situación actual, el cáncer debe asociarse con la injusticia de un sistema histórico: la víctima de la enfermedad es también la víctima de la Modernidad.

Es desde esta situación del sujeto concreto, desde donde se legitima y funda una ética y ciencias críticas que enmarca su comprensión en la lucha por la producción reproducción y desarrollo de la vida de los sujetos concretos, y por lo tanto en el interés de justicia y de lucha contra la penuria concreta y nunca más desde el contexto de estadísticas y cuerpos “injustamente” abstractos.

## 9 La complejidad del cáncer como reto político.

Aunque el cáncer se relaciona con hábitos, y con situaciones de exclusión social, la responsabilidad y solución de este problema se ha delegado y abstraído al ámbito de la investigación científica, para rodear los retos históricos que plantea su componente social.

Pero cuando se incluye la subjetividad y totalidad concreta dentro de una comprensión crítica del cáncer, se hace un deber ético darle a la comprensión científica un sentido transformador y no meramente instrumental y al servicio de una sociedad éticamente irresponsable. La desfetichización de los sistemas conceptuales que se muestra en el debate interdisciplinario, va de la mano de una desfetichización de la totalidad concreta: el mundo puede cambiarse, tanto como los modos de comprenderlo, porque el mundo lo creamos nosotros desde nuestra corporalidad intersubjetiva. La comprensión crítica de esto deviene en la responsabilidad teórico práctica con respecto a las víctimas de la enfermedad y de la modernidad.

Sin embargo, la acción del cambio de la totalidad concreta se realiza en el ámbito político de las instituciones donde se realizan social y prácticamente nuestra comprensión de un problema como el cáncer. Es así que el reto de enfrentar la complejidad del cáncer se plantea concretamente como el reto político de transformar (deconstructivamente) y/o crear (constructivamente) las instituciones necesarias para la efectiva resolución de su complejidad.

Las responsabilidades son diversas, e incluyen por supuesto a la macro-institución que representa el Estado de cada país y de México en particular. Este trabajo dimana de la conciencia de esa responsabilidad para la institución inmediata de donde emerge: la UNAM y para el espacio pedagógico que aún no cubre.

## 10 La complejidad del cáncer como complejidad de lo real.

Desde estos niveles de complejidad relacionados con la comprensión y resolución del problema del cáncer, podemos plantear al cáncer como un modelo de realidad, es decir, como un proceso que en su complejidad específica recorre jerárquicamente los diversos campos de la realidad humana, convirtiéndolo así en un problema idóneo para comprender y transformar los puentes que unen los diversos campos de la complejidad humana.

Este trabajo representa una metodología de problematización que tuvo un suceso teórico común: la complejidad de un sistema físico-biológico y social emerge como una crisis en los paradigmas ó

disciplinas que lo estudian, cuando la abstracción que hacen (ya sea por cuestiones metodológicas o ideológicas) de los contextos y sistemas superiores, ó de la especificidad e historicidad de sus componentes, se vuelve el impedimento de su comprensión y transformación.

Es precisamente por estas crisis y limitaciones que surgen nuevas o renovadas propuestas teóricas, experimentales, sociales y políticas que buscan ampliar el margen de concreción (y disminuir el de abstracción) de las disciplinas o paradigmas y de la misma vida humana.

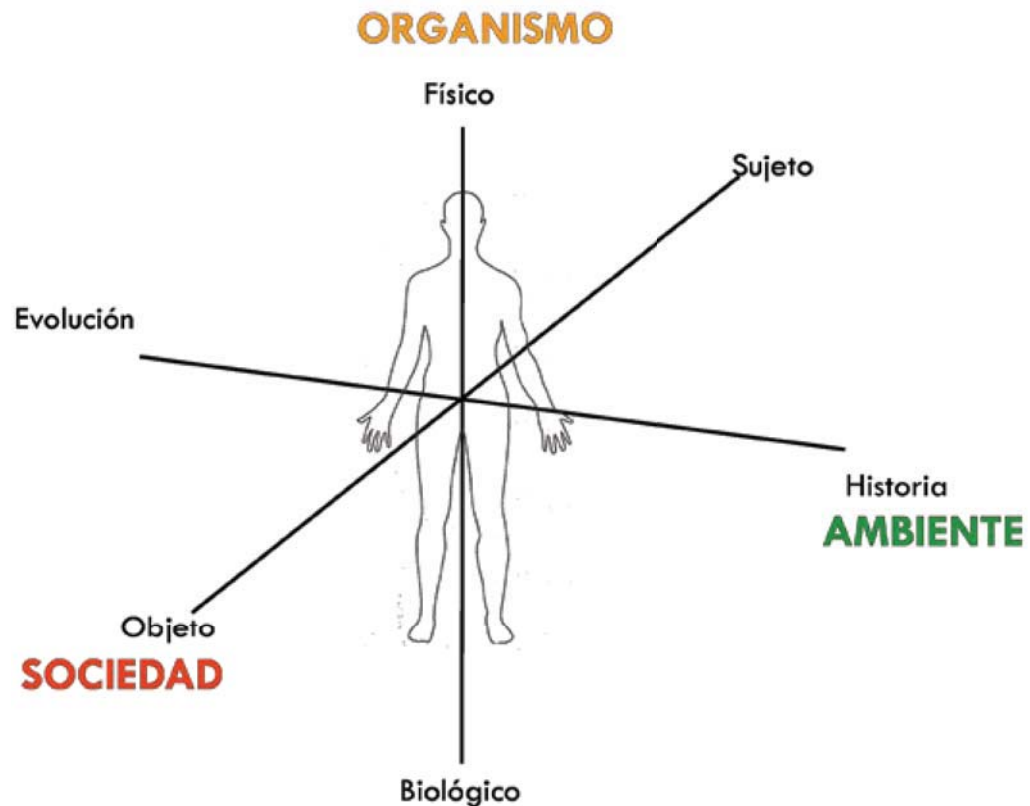
Con esta metodología no buscamos excluir al proceso de abstracción de la investigación, lo cual no sólo es imposible sino obtuso, sino que, como diría Hegel, no dejar que las ramas nos impidan ver el árbol, ni olvidar que ese árbol es parte de una selva en algún país, donde quizás esté un pueblo construyendo con su madera, nuevas formas de pensar y de habitar el mundo.

Es decir, tener conciencia siempre del sistema social, biológico y físico del que se forma parte, aunque lo abstraigamos para estudiar transformar uno de sus procesos resume la intención y el recorrido utilizado en este trabajo.

Si con esta metodología reprodujéramos y reconstruyéramos teórica y prácticamente otros fenómenos como el cáncer, quizás podríamos avanzar en la comprensión y transformación de la complejidad histórica, el cual parece ser el postulado que guiará toda investigación y sistema futuro que defienda y ame la vida y la humanidad, tanto como el enfermo defiende hasta el último momento la posibilidad de respirar y de .

# Propuesta Metodológica.

## 1 El espacio de complejidad.



**Todo estudio del cáncer debe comenzar por considerar al menos 3 campos o dimensiones teórico-prácticas donde el organismo y la enfermedad se encuentran:**

1) Desde las ciencias biomédicas se comienza por la dimensión físico-biológico que constituye al organismo en cuanto tal, recordando que los procesos biológicos no están sobre las restricciones físicas, ni tampoco son reducibles a ellas.

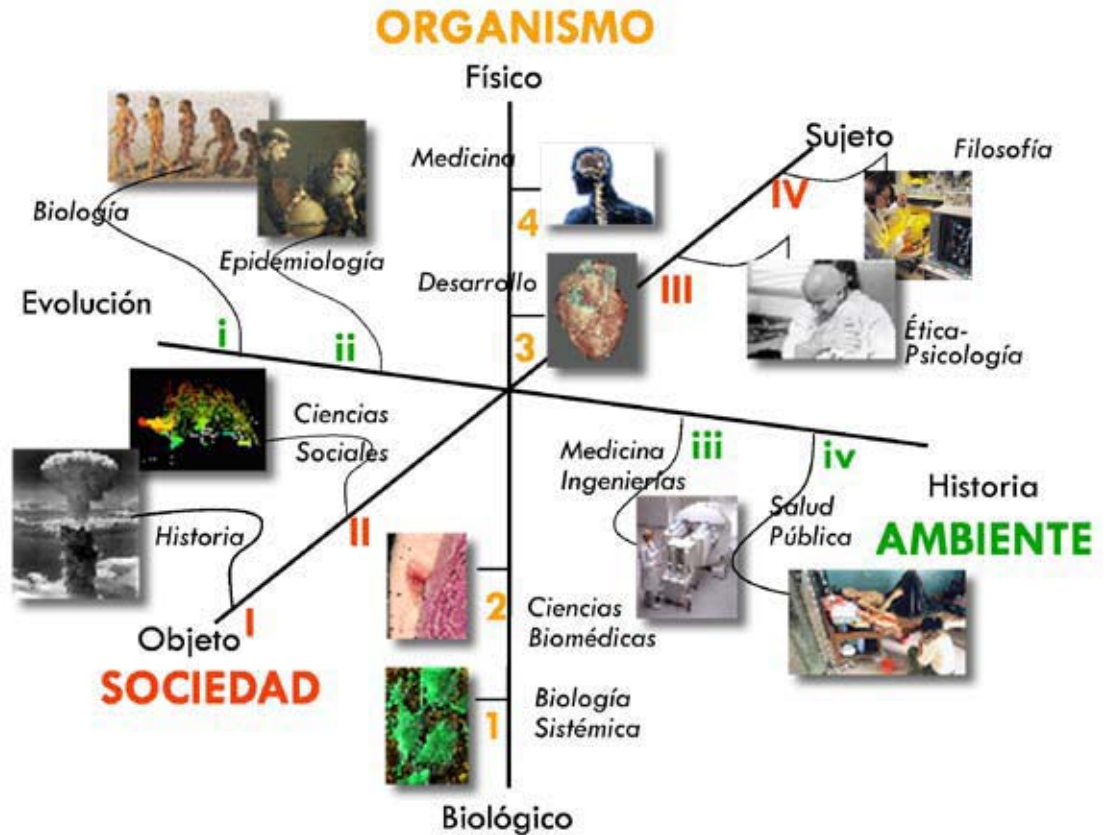
2) Atravesando temporalmente se encuentra la dimensión ambiental donde los diversos espacio-temporales y contextos agrupan los momentos donde el organismo se desarrolla, manifiesta, y existe, recorriendo desde los procesos evolutivos hasta los procesos históricos que han determinado y determinan los modos de manifestación de enfermedades como el cáncer.

3) En otro plano se encuentra la dimensión social del cáncer como objeto y como sujeto de estudio, que nos recuerda el carácter ético y humano del enfermo y de la misma investigación sobre la enfermedad.

Estas tres dimensiones representan tanto el espacio de complejidad que el cáncer atraviesa en sus diversos momentos de aparición, estudio y tratamiento, como los procesos “normales” que no son exclusivos de la enfermedad.



## 2 Principales problemáticas-disciplinas.



Una vez considerados los campos o dimensiones de complejidad es necesario ubicar en ellos los principales problemas relacionados con la enfermedad, acotando de este modo el espacio de complejidad general a lo que concierne a la enfermedad en cuanto tal.

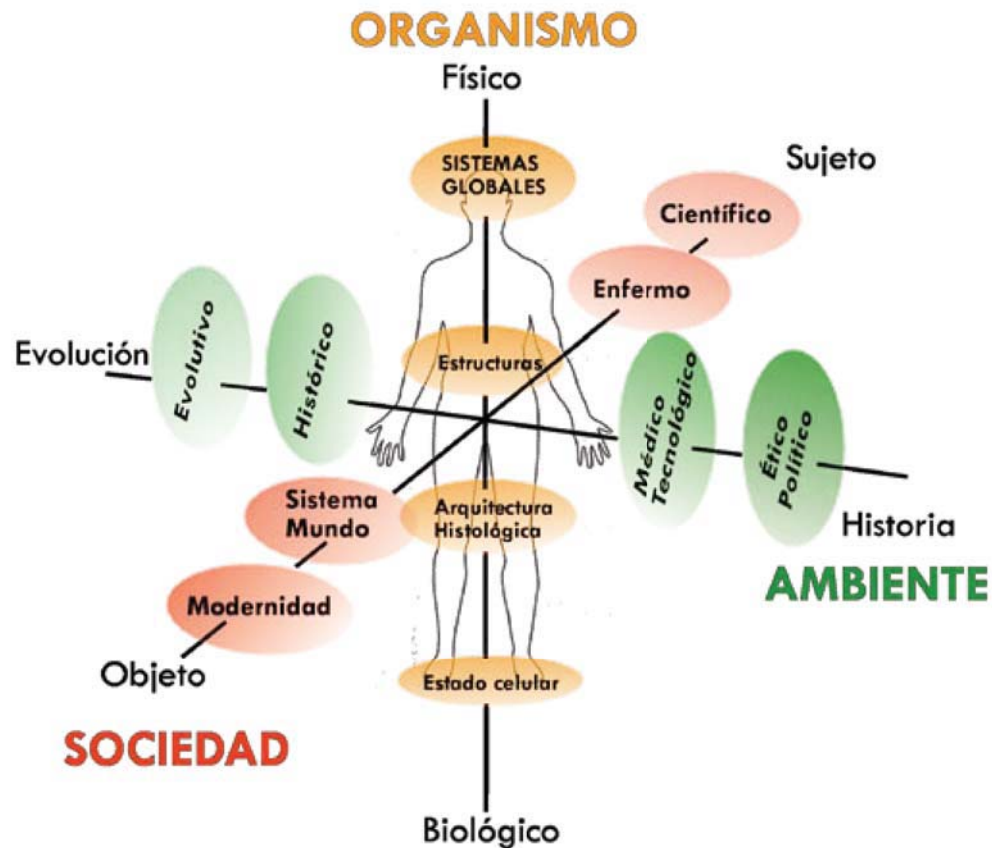
Un ejemplo de esto puede ser lo siguiente:

Los componentes y mecanismos moleculares que incluyen los oncogenes, los genes supresores de tumor y los procesos bio-mecánicos representan un campo de estudio propio de la Biología sistémica que integra la información y experimentos a escalas genómicas (1). El cáncer implica también procesos que trascienden el nivel intracelular y que van desde alteraciones histológicas (2) donde emergen los tumores hasta el proceso de metástasis que implica la alteración de órganos (3) y sistemas globales de regulación (4), todos estos procesos son estudiados por las ciencias biomédicas y médicas, así como por investigaciones interdisciplinarias sobre el desarrollo de las formas vivas.

En la dimensión ambiental podemos ubicar los procesos evolutivos y las restricciones ambientales involucrados en el origen y desarrollo de la enfermedad (i); los cambios en la incidencia y gravedad del cáncer en diversas etapas y contextos históricos (ii) que han llevado al establecimiento de líneas de investigación que a su vez se han manifestado en diversos modos de aplicación tecnológica (iii) y en el establecimiento de políticas y estrategias de salud en todos los niveles sociales (iv), todo ello se relaciona con los campos de estudio de las ciencias biológicas, físicas, así como de la epidemiología, la medicina, las ingenierías, la política y la psicología.

En su dimensión social el cáncer se manifiesta estadística y específicamente como un problema dentro del contexto histórico donde se ha desarrollado y cuyo estudio muestra el espacio geopolítico estructuralmente desigual y contradictorio (I) que determina la salud mundial. El estudio de las causas de estas contradicciones como la creciente industrialización y expansión de hábitos como el de fumar tabaco, nos llevan a considerar las implicaciones del sistema capitalista sobre los diversos momentos de aparición, tratamiento, estudio y establecimiento de políticas sobre el cáncer (II). La dimensión social del cáncer se manifiesta también como la complejidad de los procesos psicosociales que vive el enfermo como sujeto y no sólo como objeto de la enfermedad (III). El sujeto de investigación es también la comunidad intersubjetiva que piensa de modos específicos al cáncer y que pueden estar generando una idea falsa, imprecisa o errónea de la enfermedad.

### 3 Principales sistemas y categorías.



Una vez que se ha realizado el planteamiento del problema en su complejidad físico-biológica, ambiental y social, se pueden **distinguir y organizar las problemáticas relacionadas con el cáncer en sistemas y categorías específicas** con el objetivo de distinguir ahora los diversos procesos generales relacionados con el cáncer. Se avanza así del plano general y los problemas abstractos a niveles y procesos más concretos.

1) En la dimensión físico-biológica se pueden establecer 4 grandes sistemas: **el estado celular**, como síntesis de múltiples procesos intracelulares, genéticos y epigenéticos, así como procesos bio-mecánicos; **la arquitectura histológica** donde se llevan a cabo procesos de citodiferenciación e histogénesis; **el nivel de las estructuras tridimensionales** con funciones sistémicas dentro del organismo y el de **los sistemas globales** que permiten al organismo responder estructuralmente al ambiente.

2) En la dimensión ambiental, podemos ubicar al menos 5 niveles: el nivel **evolutivo**, en procesos de adaptación y/o variación en escalas de tiempo amplias, el nivel **histórico**, en el espacio social cambiante de lo humano como ambiente causal y como contexto de investigación, el nivel **médico-tecnológico** como espacio de realización del conocimiento sobre el cáncer para su prevención, diagnóstico, y tratamiento, y por último el nivel **ético-político** con los procesos cotidianos, psicológicos, existenciales, económicos y políticos en el enfermo y su familia, como en la sociedad en general.

3) En la dimensión social del cáncer existen procesos globales que pueden acotarse con la categoría de **“modernidad”**, donde el **“sistema mundo capitalista”** adquiere su significado complejo en las múltiples relaciones intersubjetivas y productivas. Así mismo es necesario ubicar al menos dos rostros subjetivos del cáncer: el del **enfermo**, no sólo como cuerpo, sino como sujeto concreto, vivo, y el de nosotros mismos como **sujetos de investigación científica**, no separados de una determinación corporal ni social, aunque así se presente en toda “objetividad” de las investigaciones.

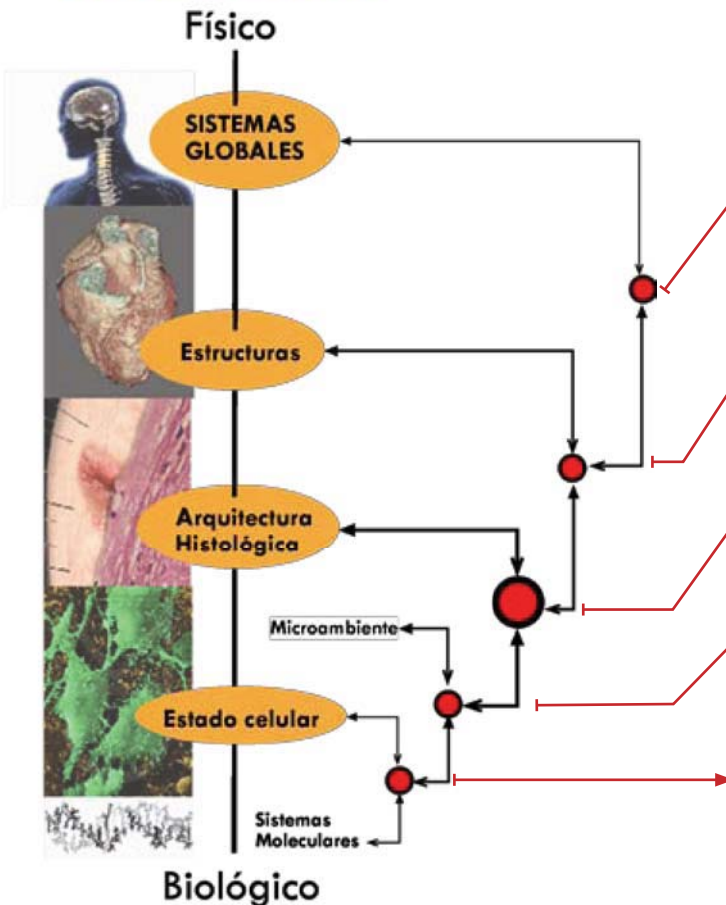
# 4

## Retos-Prioridades-Modelos-Investigaciones.

### I

## RETOS

### ORGANISMO



### Generales

Los principales retos del cáncer implican la resolución y comprensión de procesos "normales" y genéricos de organización del cuerpo humano.

**Procesos sistémicos.**  
¿Cómo las estructuras celulares e histológicas determina y son determinados por procesos y sistemas globales de mantenimiento y adaptación?

**Estructuras-funcionales.**  
¿Cómo los tejidos determinan y son determinados por estructuras tridimensionales?

**Arquitectura histológica.**  
¿Cómo el microambiente y la célula determinan y son determinados por la arquitectura histológica?

**Microambiente histológico.**  
¿Cómo el estado celular determina y es determinado por el microambiente?

**Estado de celular de diferenciación.**  
¿Cómo los sistemas moleculares y mecánicos determinan y son determinados por el estado celular de diferenciación, proliferación o apoptosis?

### Específicos

Comprensión de procesos y etapas en el desarrollo general del cáncer y sus diversas manifestaciones.

**5 Metástasis.**  
Emergencia de cualidades celulares e histológicas para la invasión en nichos distantes.

**4 Tumor-angiogénesis.**  
Microevolución y organización del tumor en el ambiente histológico.

**3 Tumor.**  
Ruptura de la arquitectura y restricciones histológicas en la emergencia de tumores cancerígenos.

**2 Microambiente canceroso.**  
El papel de la matriz y procesos extracelulares en origen y retroalimentación de neoplasias.

**1 Célula Cancerosa**  
Emergencia de estados discretos de comportamiento canceroso desde daños a sistemas moleculares y biomecánicos.

Los sistemas y categorías generales deben articularse con investigaciones que organicen y jerarquicen los principales procesos de cada sistema involucrado, plantear los retos (I), priorizando los trabajos (II) y realizando investigaciones y discusiones intra e interdisciplinarios (III).

“Encontrar al culpable” tendrá que hacerse en cada nivel y dimensión del cáncer, ya que todo parece indicar que no habrá una sola causa o mecanismo (culpable) para la comprensión y resolución de esta enfermedad. Sin embargo la organización de los conocimientos puede guiarnos para encontrar los posibles principios, mecanismos y componentes que cumplan funciones relevantes, como nodos jerárquicos, dentro de los principales procesos relacionados con la enfermedad. Es decir, cada nivel debe ser problematizado y organizado de acuerdo a niveles superiores y el punto donde ambos niveles se unen representan los puntos nodales prioritarios donde deberíamos concentrar la investigación.

Para los objetivos de esta tesis, solamente se pudo avanzar en la jerarquización de los procesos y problemáticas de la dimensión física-biológica del cáncer.

Podemos ubicar en el desarrollo de este nivel cinco grandes retos que siguen un orden de construcción de la parte al todo, de la célula cancerosa (1) a la metástasis (5), del sistema molecular a los sistemas globales. Los retos se hacen evidentes cuando intentamos articular un proceso canceroso con una etapa ulterior o más compleja de la enfermedad, y que coinciden con procesos que articulan a los subsistemas dentro de sistemas mayores de organización y regulación dentro del organismo multicelular.

Cada reto plantea cuestiones no exclusivas de la enfermedad, sino procesos normales que aún se desconocen del todo.

## II

## PRIORIDADES

Cada reto adquiere su relevancia e importancia de acuerdo al papel que cumplen sus procesos dentro de la articulación jerárquica de la dinámica sistémica de la enfermedad.

- 5** **Relación entre procesos y estructuras globales de adaptación y mantenimiento con el origen y desarrollo del cáncer.**  
Síntesis conceptual y metodológica de los procesos, mecanismos y sistemas globales relacionados con el cáncer.

- 3** **Relación entre micro-sistemas cancerígenos con el contexto estructural-funcional de los órganos del cuerpo.**  
Síntesis de procesos de invasión y constitución de nuevos sistemas celulares en estos ambientes.

- 1** **Relación entre Mesénquima- Epitelio en el origen y desarrollo del cáncer.**  
Síntesis de procesos de histogénesis y citodiferenciación, así como de regulación morfo-homeostática.

- 2** **Relación entre estado celular y procesos de regulación extracelular.**  
Síntesis conceptual y metodológica de los componentes y procesos que constituyen el microambiente canceroso.

- 4** **Emergencia de estados celulares.**  
Síntesis conceptual y metodológica de las interacciones moleculares, bio-mecánicas, fisiológicas escalas genómicas en la regulación y emergencia de estados celulares en condiciones específicas.

## III

## PUENTES

Para abordar cada reto y prioridad se requiere la discusión de los planteamientos intra-disciplinarios así como la utilización de nuevos conceptos y metodologías inter-disciplinarios que incluyan procesos singulares con principios de organización sistémicos.

→ **“Disrupción jerárquica de procesos de adaptación (homeostasis) y mantenimiento (morfostasis)”.**

E.g. Estudios de osciladores sobre procesos circadianos en la desregulación de la dinámica de citodiferenciación e histogénesis, como respuestas biológicas a acciones y cambios culturales.

→ **“Morfogénesis Patológica”.**

E.g. Estudios de los tumores como sistemas que recapitulan procesos morfogenéticos dentro de estructuras histológicas tridimensionales.

→ **Control biomecánico jerarquizado.**

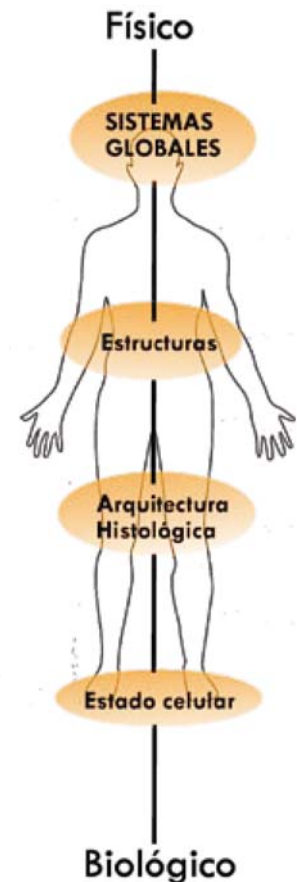
E.g. Usando modelos jerárquicos como el de tensegridad integrar la regulación biomecánica de la matriz extracelular-membrana basal en la constitución del microambiente de proliferación cancerígena.

→ **Articulación de 3 dominios: Célula-Matriz-Célula.**

E.g. Acoplar estudios de redes complejas de interacción sistémica-molecular (como las vías de señalización y regulación interna) con procesos y mecanismos extracelulares (como la forma celular regulada por la matriz extracelular) mediante propiedades emergentes como la tensegridad.

→ **Experimentos genómicos desde y hacia conceptos sistémicos celulares: redes complejas.**

E.g. Utilización de conceptos y propiedades de las redes complejas en la utilización de modelos experimentales y teóricos que permitan organizar y jerarquizar los componentes y procesos moleculares implicados en el cáncer.

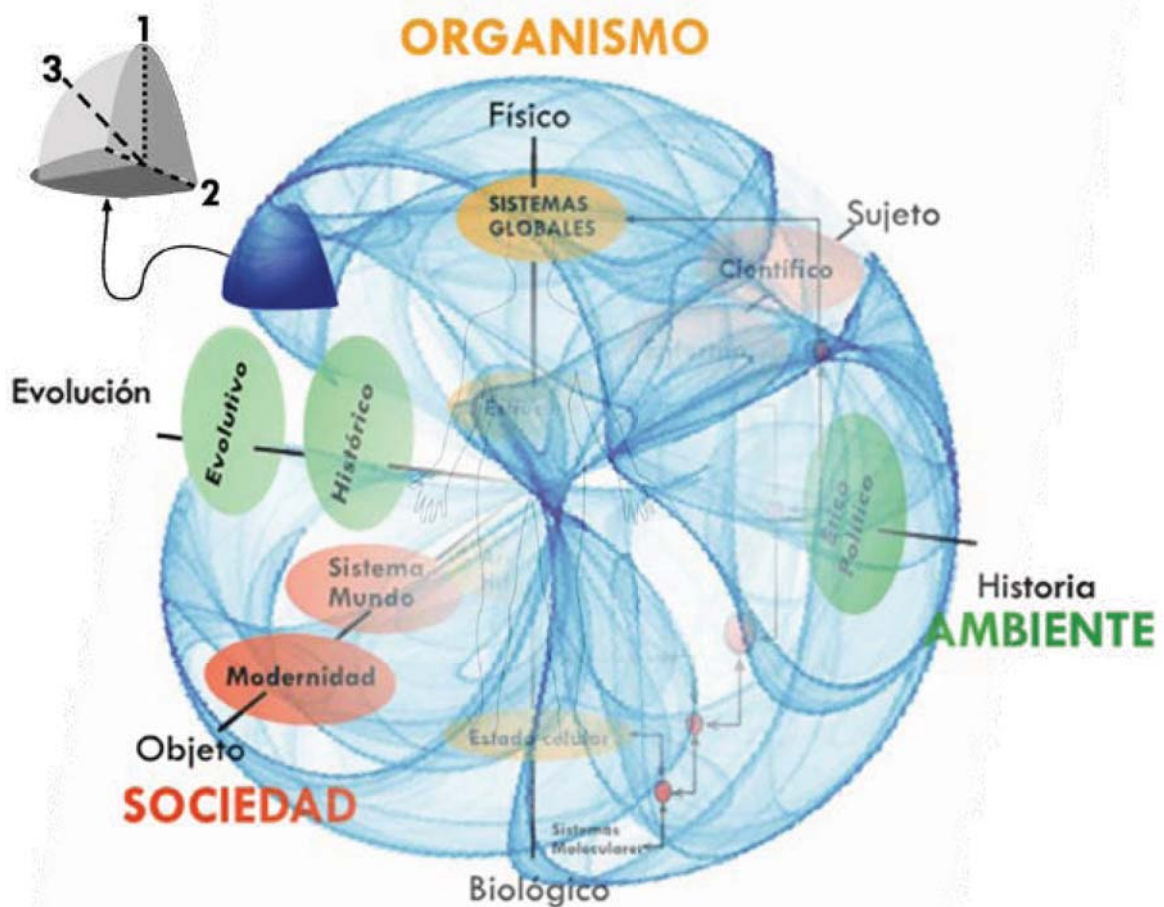


Una vez que hemos planteado los retos, no necesariamente debemos seguir el orden que implica la re-construcción del organismo. Aunque la mayoría de las investigaciones parten del sistema molecular, trabajos como este muestran que quizás el reto más importante, es el de comprender los procesos de regulación epitelio-mesénquima, donde convergen gran parte de los retos de la complejidad físico-biológica del cáncer. Partiendo de este nivel, es decir de la interacción entre tejidos deberemos ir hacia niveles inferiores (2, 4) y superiores (3,5) para comprender su articulación dentro del enfermo.

Para cada reto y prioridad deberá desarrollarse un modelo de investigación que permita explicar los mecanismos, procesos y principios que sirven como puentes entre los diversos niveles y estados del cáncer. El desarrollo de estos puentes de investigación implica la discusión de los diversos marcos conceptuales de una misma disciplina y la construcción de puentes conceptuales y metodológicos con otras disciplinas, como el que se hizo con la ciencia de los sistemas complejos. Para el caso de la prioridad histológica, pudimos ver en este trabajo que los conceptos y modelos de redes complejas y tensegridad permiten explicar posibles mecanismos que articulan jerárquicamente el estado biomecánico de un tejido, con la forma y estado de proliferación de las células. Así pues las investigaciones sobre el cáncer en este nivel podrían abordarse experimental y teóricamente con modelos sistémicos como estos, los cuales serían un ejemplo de lo que podría hacerse en niveles superiores o interiores de organización celular. El reto será converger estas piedras angulares en la re-construcción de la complejidad de la enfermedad tanto en los procesos constructivos (de la parte al todo) como de-constructivos (del todo a las partes) del cáncer.



# 5 Horizontes de comprensión.



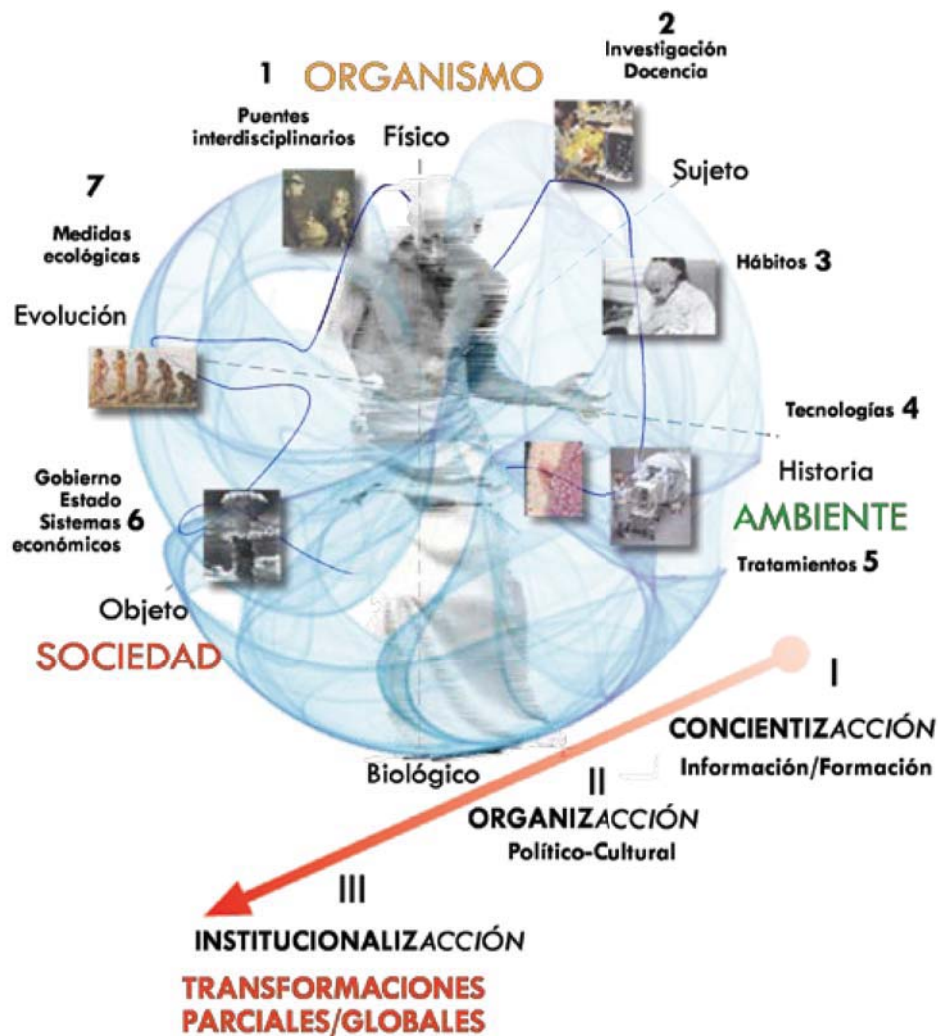
Las investigaciones sobre cada sistema y dimensión del cáncer deberán articularse entre ellos no de manera lineal sino dentro del espacio de complejidad integral. Para esto se requiere de al menos tres horizontes de investigación: el intra-disciplinario (1), el inter-disciplinario (2) y el transdisciplinario (3).

Individualmente este horizonte se podría abordar desde el nivel licenciatura (1), el de la maestría (2) y el del doctorado (3), que requerirían (académicamente) que dentro de los planes de estudio se incorporen elementos, temáticas, cursos para comprender cada espacio de complejidad, de tal modo que los puentes entre ellos sean el criterio fundamental de las evaluaciones de grado. Estos procesos de formación académica deberán ser articulados con nuevas políticas institucionales e incluso con la creación de nuevos institutos de investigación inter (2) y transdisciplinaria (3) donde puedan crearse estas unidades de comprensión transdisciplinaria y los modos para poder articularlas dentro múltiples investigaciones, y de este modo re-construir la complejidad de procesos como el cáncer en su dimensión social, físico-biológica y ambiental.

Desde estas líneas de investigación podrán establecer los principios, mecanismos o procesos que unen diversos niveles de complejidad y poder diseñar de este modo programas de lucha contra la enfermedad que ataquen los nodos articuladores de cada sistema.

Aunque el trabajo de integración representa un postulado común en las grandes universidades y sistemas de investigación, el horizonte de síntesis se desdibuja fácilmente. Con la consideración de la dimensión social, ambiental y físico-biológica del cáncer podemos ubicar ya un horizonte de comprensión más concreto que puede servir de guía para las investigaciones y discusiones de enfoques y trabajos especializados, como un paso en la re-construcción de la complejidad sistémica del cáncer. El componente social de un proceso físico, el componente ambiental de un proceso social, el componente biológico de la sociedad humana, son sólo algunos de los retos que emergen ante este horizonte de comprensión.

# 6 Horizonte de transformación.



Al ser no sólo un problema teórico, sino sobre todo ético y social, el cáncer implica la consideración de los modos cómo poder realizar y accionar cambios, mejoras o transformaciones en los sistemas y horizontes en los que se desarrolla.

Los sistemas físico-biológicos, los ambientes evolutivos e históricos, y los procesos sociales objetivos y subjetivos no son sistemas absolutos, ni cerrados. La comprensión crítica de la complejidad del cáncer plantea en su esencia la comprensión de las contradicciones históricas que están provocando la destrucción de la vida humana y de los ecosistemas. La posibilidad de una transformación en cualquiera de los planos y dimensiones del cáncer, implica la transformación de los paradigmas y espacios académicos (1,2), de los hábitos tanto de los enfermos como de los posibles enfermos (que somos casi todos) (3), la aplicación efectiva de los conocimientos para una distribución justa de tecnologías de prevención y tratamiento (4,5), la generación de estrategias estatales en materia de salud pública y su relación con la cultura, la educación y la economía (6,7). Cualquier estrategia contra el cáncer implica por lo tanto que la sociedad, el estado, la universidad, es decir la comunidad intersubjetiva de una nación, asumamos nuestra responsabilidad ética y nuestra capacidad inmanente de transformar los sistemas que nosotros mismos construimos y reproducimos.

Pese a esta diversidad de espacios de transformación, en todas se pueden plantear tres horizontes de acción concreta: el de la toma de conciencia de los sujetos responsables directos de cada espacio a través de procesos de formación e información sobre las causas e implicaciones del cáncer (I); el de la organización de estos individuos para la creación de tácticas y estrategias (II) tanto para transformar las instituciones con las que se trabaja (como la UNAM) o trata ineludiblemente (Estado), o incluso para la creación de nuevas instituciones que dirijan esta conciencia hacia objetivos de transformación parcial o global del espacio de complejidad (III). Existen varias experiencias históricas para cada una de estas acciones que se pueden retomar críticamente, e.g. las redes de información para la defensa del petróleo ó las células de organización de la Otra Campaña, que aunque responden a objetivos distintos, se relacionan con la necesidad de crear una sociedad gradualmente organizada y consciente que pueda tomar las riendas de su propia nación, de su propia salud, de su propia educación dentro del contexto histórico y sistema en el que se encuentra.

# 11. Apéndice.



*Amargo el encuentro del mal, de su gente, de su espacio. Evidentemente uno nació para otra cosa, fuera de su tiempo, y sin sentido. Uno hubiese querido amar, sollozar, bailar, en otro tiempo y otro planeta.(...) pero todo está prohibido, el cielo, la tierra. No quieren que seamos habitantes, somos sospechosos de ser intrusos en el planeta. Nos persiguen por eso por parir, por amar, por desplazarnos sin órdenes ni cadenas. Quieren capturar nuestras voces, que no quede nada de nuestras manos, de los besos, de todo aquello que nuestro cuerpo ama. Está prohibido que nos vean. Ellos persiguen toda dicha. Ellos están muertos y nos matan. Nos matan los muertos. Por esto viviremos.*

*José Revueltas. México: juventud y revolución. Octubre 1968.*

# 11.1 Balance histórico del estudio sobre el cáncer

*(...) estos episodios muestran de qué tratan todas las revoluciones científicas (...) Todas ellas produjeron un consiguiente desplazamiento en los problemas susceptibles de examen científico y en las normas con las cuales la profesión determinaba qué habría de contar como un problema admisible o como solución legítima a un problema. Thomas Kuhn. La estructura de las revoluciones científicas.*



© A. Barrington Brown/Photo Researchers, Inc.

## Breve panorama de la estructura conceptual del cáncer.

### i. El cáncer más allá del gene.

Desde el concepto de célula hasta el arreglo molecular del ADN (ácido desoxirribunucleico) la estructura conceptual del cáncer (sintetizada en la definición anterior) está inundada de ideas, categorías y metodologías propias de los avances que se han hecho en la Biología Molecular en el último medio siglo.

*Pero ¿cuál es el origen de estos conceptos? , ¿Cómo se ha formado la idea molecular de la enfermedad que hoy parece ser algo tan normal y absoluto? ¿es vigente?*

### ii. El cáncer como proliferación celular: Evolución y estructuras funcionales.

Si bien la investigación sobre el cáncer se remonta a los egipcios, los diversos estudios sobre esta enfermedad y sobre el cuerpo humano en general no cobraron fuerza sino hasta el siglo



### Cuadro 12.1 El cáncer en el siglo XIX: comprensión básica del proceso.

Los patólogos ya consideraban a los tumores como de naturaleza celular, originados en células normales y tejidos de tipos característicos, y manteniendo muchas de las habilidades de las estructuras originarias.

Los tumores estaban conformados de células tumorosas que se multiplicaban por división mitótica.

En esta visión, los tumores eran sostenidos generalmente por vasos sanguíneos y tejido conectivo y eran nutridos por la sangre del cuerpo.

Podían ser tanto malignos como benignos. Los neoplasmas malignos eran caracterizados por su capacidad invasiva en tejidos cercanos así como por la colonización de sitios distantes después de haber sido transportados por la sangre o la linfa. Los tumores benignos tenían un crecimiento local, eran derivados de tejido epitelial y conectivo y eran incapaces de invadir o de metástasis.

Ambos malignos y benignos eran clasificados de acuerdo a su derivación de las 3 capas embrionarias (ectodermo, mesodermo y endodermo) y de células epiteliales y no epiteliales. Los neoplasmas malignos epiteliales se les nombro carcinomas y sus no-epiteliales anóloaos, sarcomas.

XIX con las crecientes investigaciones paralelas hechas en la teoría de la evolución y en la naciente biología celular<sup>1</sup>.

Es interesante resaltar como el “*Origen de las especies*”, icono de la Biología del siglo XIX, no repercutió grandemente en los estudios de estructura-función que habían venido haciéndose desde siglos antes y que procedía de la tradición médica que buscaba entender y descubrir las estructuras biológicas y su respectiva función dentro del esquema de la vida. Y esto es porque la biología no era una ciencia consolidada en una estructura conceptual común, sino que representaba una serie de disciplinas con tradiciones y ámbitos psicosociales distintos.

Por su parte, el trabajo de Mendel, hecho casi paralelamente al de Darwin, reducía el alcance de la pregunta sobre la vida a modelos individuales, organismos en cuanto tal y no en cuanto especies. Mendel no era la continuación lineal de la pregunta biológica evolutiva sino que su trabajo seguía una tradición que se enfocaba más en la experimentación<sup>2</sup>, es decir, en la utilización de

<sup>1</sup> Es también el siglo del positivismo formulado por A. Comte y que hoy sigue teniendo implicaciones trascendentales en la práctica científica y filosófica.

<sup>2</sup> A diferencia de Darwin cuya práctica científica la fundamentó en sus observaciones y sus interpretaciones subsecuentes sobre el origen de la vida, es decir, un trabajo más teórico-histórico que propiamente experimental. Cfr. Metodología y discusión de este trabajo.

modelos –pluricelulares., que permitieran entender los mecanismos de la herencia de caracteres en los individuos. Sería esta teoría genética y no la evolutiva, el hilo conductor por el que los estructuralistas se unirían al debate evolutivo y biológico.

En el caso del cáncer, fueron los estudios analíticos los que permitieron comprender más su fenomenología, ya que mientras la teoría darwiniana se preguntaba por cuestiones generales y amplias como lo es la diversidad y la adaptación de los seres vivos, el cáncer se nutría de disciplinas que abordaban el problema desde un enfoque más mecanicista: desentrañando y dilucidando los mecanismos funcionales y estructurales de los seres vivos.

Así pues, con los avances hechos por la teoría celular (1837), que planteaba a la célula como la unidad fundamental de la vida, comenzó una nueva etapa para la comprensión del cáncer. Desde su inicio, su fundador, Theodor Schwann, proponía dos actividades esenciales que llevaban a cabo estas unidades celulares: *plástica* –relativa al crecimiento-, y *metabólica* –responsable de los cambios químicos como la respiración<sup>3</sup>. Resulta interesante que Schwan pensaba que las células se generaban a través de un proceso espontáneo similar a la formación de cristales.

Fue Rudolph Virchow el primero que derribara el origen espontáneo de células al afirmar, en su *Cellular Pathology* (1858) que todas las células provenían de otra célula (*omnis cellula e cellula*). Virchow propuso además, que las células no sólo eran la unidad estructural sino la reproductiva de la materia viva y logro relacionar en una hipótesis (hipótesis de irritación) la inflamación y el cáncer.

Es hasta la configuración y preponderancia de este pensamiento celular que la pregunta – hoy común- ¿porqué las células proliferan?, podía responderse. Varios biólogos ya habían descrito la metafase durante la primera mitad del siglo XIX, pero no fue sino hasta 1870s que la mitosis fue considerada como parte del mecanismo de la división celular.

Wilhelm Waldeyer (1836-1921) fue uno de los principales fundadores de la visión actual del cáncer al unir todos los descubrimientos en una idea global de la enfermedad. En 1869 sugirió que el cáncer se generaba por la transformación de células normales a células malignas debido factores externos. El mecanismo del esparci-

<sup>3</sup> Sonnenschein C y Soto AM. *The society of cells*. Bios scientific Publisher limited. New York. 1999.

miento local involucraba el movimiento activo o pasivo de células cancerosas en tejidos adyacentes, mientras que el mecanismo de esparcimiento metastático involucraba el transporte de células a lugares lejanos a través de la sangre o de la linfa<sup>4</sup>.

### iii. Establecimiento de la concepción moderna del proceso canceroso.

Con el descubrimiento de sustancias típicas de ciertos tipos de cánceres<sup>5</sup>, para mediados del siglo XIX ya se había desarrollado una histopatología capaz de enriquecer la teoría general del cáncer con mecanismos más precisos.

Para la segunda parte de ese siglo la mayor parte de la estructura de la oncología ya había sido establecida. (Cuadro 4.4)

Como podemos ver, este marco teórico hecho en la segunda mitad del siglo XIX es muy similar a la definición contemporánea del cáncer; sin embargo, pese al gran avance en la descripción de la enfermedad, poco se sabía de las causas biológicas y de los mecanismos de la enfermedad, aunque ya se intuía con desde esta perspectiva la necesidad de comprender los mecanismos de la herencia para comprender los mecanismos del cáncer.

### iv. Causa del cáncer y mecanismos de la herencia.

Al iniciar el siglo XX, el problema del cáncer se centraba fundamentalmente sobre dos preguntas: ¿Cuáles son las estructuras de la herencia celular, y cuáles son las causas del cáncer?

Ambas preguntas eran abordadas por diversas disciplinas pero eran fuertemente influenciadas por la naciente genética moderna que priorizaba el problema de la mutación y de la herencia en el estudio de la vida. El problema del cáncer fue mayoritariamente retomado por metodología analíticas que buscaban encontrar y dilucidar las partes constituyentes de los fenómenos de la herencia para poder explicar su desarrollo.

Los biólogos razonaban que el número de células en un órgano determinado dependía de las tasas de proliferación celular y de muerte. Sin embargo, para principios del siglo XX no habían suficientes conocimientos y técnicas para poder

estudiar la proliferación celular en cuanto tal, ya que no era posible discernir entre aquellas células recientemente divididas de aquellas que no.

Los estudios giraban en torno a la causalidad del cáncer partiendo de los crecientes descubrimientos de la época, ya que los estudios sobre la proliferación celular se iban modificando conforme los descubrimientos de las estructuras de las células.

Fue así que la comprensión del cáncer pronto se vio encaminada a la dilucidación de la causalidad de la enfermedad. El problema era entender qué causaba el cáncer.

Para inicios del siglo XX había dos explicaciones generales para la etiología del cáncer, por un lado aquella que favorecía la acción de factores externos como virus, ambientes químicos, o agentes químicos como la radiación, y por el otro aquella que proponía agentes endógenos como las mutaciones genéticas<sup>6</sup>.

Por un lado los crecientes avances en la microbiología, patología y en la radiología argumentaban un cáncer causado por agentes externos y por el otro la gran ola de la genética moderna le daba un carácter esencial a las mutaciones como proceso generadores de nuevos fenotipos.

En 1914, la teoría de la mutación somática de Theodor Boveri, establecía que el cáncer era causado por aberraciones cromosomales en células individuales o por agentes que las producían. Esta visión fue reforzada en 1927 por H. Muller quien demostró las propiedades mutagénicas de los rayos X.

Fue con el descubrimiento del ADN en 1953 que se clarificaron muchas de las teorías sobre el cáncer, que se habían formulado durante casi un siglo. La estructura del ADN mostraba las bases de la replicación genómica. Los avances tecnológicos en el desarrollo de marcadores radioactivos en 1940s, permitieron a su vez el estudio de la síntesis del ADN y por lo tanto evaluar cuando el ADN fuera replicado durante el ciclo celular<sup>7</sup>, es decir el entendimiento del ciclo celular (proliferación celular) como la entendemos hoy. Howard y Pelc en 1953 describieron el ciclo celular en las raíces del frijol (Vicia fava), lo que generó una ola de investigaciones sobre la cinética del ciclo celular en tejidos normales y cancerosos, así como en células mamíferas en cultivo. El ciclo celular fue entonces definido por dos eventos mensurables, Síntesis del ADN (fase S) y mitosis (fase M), así como en dos intervalos

4 Stone, Marvin. Op. Cit.

5 Henri Bence Jones (1813-1873) encontró en 1845 la inusual proteína urinaria, que fue ampliamente usada para el diagnóstico de mielomas. Ídem.

6 Ídem.

7 Sonnenschein C y Soto AM. Op. Cit.

“silenciosos”, llamados fase G1 (el periodo entre la terminación de la mitosis y el inicio de la síntesis del ADN) y la fase G2 (el periodo entre el final de la síntesis del ADN y el comienzo de la mitosis)<sup>8</sup>.

## v. El cáncer como enfermedad genética.

Con el descubrimiento y estudio del ADN, las teorías virales como causa del cáncer, fueron atractivas otra vez, especialmente con los estudios fundamentales del virus de la polio. Se mostró que tanto los virus de ADN como los de ARN eran la causa de varios tipos de neoplasmas en animales, especialmente de leucemias y linfomas en gallinas, gatos y el ganado.

En 1960, la primera aberración cromosomal en cáncer, el cromosoma Philadelphia (Ph1), fue identificado en leucemia miceloide<sup>9</sup>.

En 1970, Howard Temin y David Baltimore reportaron independientemente el descubrimiento de una enzima, reversa transcriptasa. Esta enzima se encontró en varios virus responsables de varios tipos de tumores animales y algunas formas de leucemias y linfomas.

La teoría del virogeno-oncogene de Robert Huebner y George Todazo, se convirtió en el paralelo moderno de la teoría de Boveri sobre los cambios cromosomales como causantes del cáncer. Esta teoría postulaba que en el curso de la evolución, partes del ARN virales habían sido incorporados en el genoma y que existían ahí como una infección silenciosa previa al nacimiento. Estos fragmentos de genes virales eran normalmente suprimidos pero podían ser activados por varios carcinógenos. Tales fragmentos de genes fueron denominados oncogenes.

Genes normales potencialmente carcinógenos fueron llamados a su vez *proto-oncogenes*. Después pudo demostrarse que estos proto-oncogenes podían ser activados no solo por retrovirus sino también por mutaciones somáticas que involucraban sustituciones de base, amplificación de genes o traslocaciones cromosomales<sup>10</sup>.

Pero ¿por qué estas aberraciones en los proto-

<sup>8</sup> Ídem.

<sup>9</sup> Luego se mostró que el cromosoma PH1 es producido por una translocación de los cromosomas 9 y 22. Esta traslocación potenciaba la formación de un gene híbrido (*bcr/abl*), que codificaba para una proteína híbrida que predisponía a las células hacia el cáncer.

<sup>10</sup> Stone, Marvin. Op. Cit.

oncogenes son tumorigénicas?

La respuesta vendría con el descubrimiento de que los proto-oncogenes codificaban varios componentes de vías de señalización por medio de las cuales las células recibían y ejecutaban comandos para proliferar.

Para 1983, estos oncogenes habían sido identificados como alelos mutantes de la familia de proto-oncogenes *ras*, que fue primero descubierta a través de su incorporación por retrovirus.

De este modo se lograba unir los estudios sobre la causalidad por agentes externos con los internos, ya que en última instancia todo carcinógeno debía de manipular la maquinaria que regulaba la proliferación de las células humanas.

Este tipo de investigaciones dio un acceso sin precedentes a los detalles de las vías de señalización que operan dentro de las células.

Rápidamente el repertorio total de proto-oncogenes descritos (muchos de los cuales no eran activados por virus sino por aberraciones cromosomales) llegaba a su actual número de más de 290<sup>11</sup>.

En primera instancia, la teoría de los proto-oncogenes parecía ser suficiente para explicar todas las formas de tumorigenesis, sin embargo hubo una observación que detuvo esta extrapolación. Cuando células tumorosas eran fusionadas con células normales, las células híbridas resultantes perdían muchas de sus propiedades malignas. En otras palabras, el fenotipo maligno resultó ser genéticamente recesivo y reversible por elementos encontrados en células normales.

Los resultados de fusiones celulares aumentaron la posibilidad de que otros tipos genes, con mecanismos y funciones distintas a los oncogenes, estuvieran implicados en el cáncer.

Las representaciones de este tipo de genes, eventualmente se les conoció como *tumor supresor genes* porque eran imaginados como los responsables de la supresión del fenotipo neoplástico observado en los experimentos de fusión<sup>12</sup>. *Tumor supresor genes* como el gene retinoblastoma y el p53 han sido ampliamente estudiados. El gene p53 es frecuentemente mutado en tumores de colon, pulmón, seno, esofago, y cerebro, así como en leucemia, es decir, cerca del 50 % de todos los tumores humanos<sup>13</sup>. Este tipo de genes trabajan de manera opuesta al de los oncogenes: previenen el

<sup>11</sup> Futreal A, et al. **A census of human cancer genes**. Nature Reviews Cancer. Vol. 4. March 2004.

<sup>12</sup> Bishop M, and Weinberg R. **Molecular Oncology**. Scientific American Inc. New York. 1996.

<sup>13</sup> Stone, Marvin. Op. Cit.

cáncer en vez de activar su desarrollo.

Estos 2 tipos de genes controlan el ciclo celular de las células del siguiente modo:

1. Proto-oncogenes controlan el crecimiento celular y la diferenciación y
2. tumor supresor genes codifican para enzimas que controlan la transcripción y reparación del ADN, y otras funciones.

Algún daño sobre estos genes, ya sea por agentes químicos, por virus o por radiación puede generar nuevas mutaciones y potenciar la malignidad.

Así pues, la elucidación de estos genes durante los últimos 30 años ha iluminado muchos aspectos de la tumorigenesis. Como la acumulación de mutaciones en el ADN ocurre a lo largo de años, se ha propuesto una visión de la enfermedad como un proceso carcinogénico de múltiples fases o pasos, donde los cambios hacia un progreso canceroso se dan de manera gradual.

## 11. 2 Otros modelos de redes complejas.

### A) El modelo de gráfica azarosa.

#### i. Consideraciones generales.

Una forma simple de esquematizar este tipo de fenómeno es haciendo un experimento en el que se recogen dos botones de  $n$  tirados y se les pone un hilo entre ellos para conectarlos, y volverlos a tirar; se hace este paso  $m$  veces. Si  $m$  es muy grande: uno tomará botones que ya habían sido seleccionados; el resultado es un ejemplo físico de gráfica azarosa con  $n$  nodos y  $m$  uniones<sup>1</sup>.

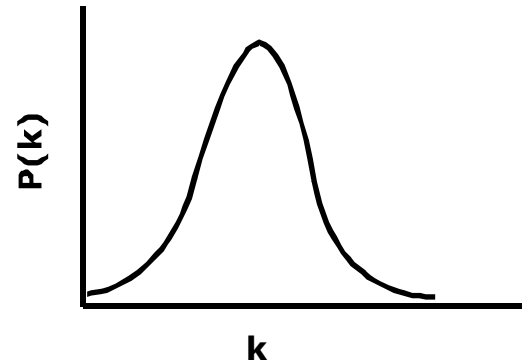
En la literatura matemática la construcción de una gráfica azarosa es llamado una evolución: empezando con un juego de  $N$  vértices aislados, la gráfica se desarrolla por la sucesiva adición uniones azarosas.

Las gráficas obtenidas en diferentes estados de este proceso corresponden a una probabilidad de conexión  $p$  cada vez más grande, obteniendo eventualmente una gráfica totalmente conectada (con el máximo número de uniones:  $n=N(N-1)/2$  para  $p=1$ ). El principal objetivo de la teoría de gráfica azarosa es determinar a qué probabilidad de conexión  $p$ , se podría desencadenar una propiedad particular del sistema: como la emergencia de subgráficas (ciclos y arboles). Fig 12.1.

Erdős y Rényi fueron los primeros en estudiar los aspectos estadísticos de redes azarosas por métodos probabilísticos. Estudiaron la topología de la red variando  $m$  (que sería el número uniones) y vieron que para  $m$  pequeñas existen varios grupos de nodos, mientras va aumentando el número de enlaces y de probabilidades de uniones van creciendo los componentes y se van uniendo nodos aislados.

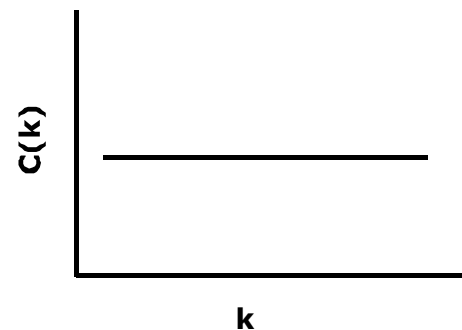
Cuando  $m$  alcanza  $m=n/2$ , existe una fase de transición donde una propiedad emerge en el sistema: se forma un componente gigante.

<sup>1</sup> Strogatz. 2001. Op. Cit.



**Fig. 12.1 Distribución de grado de una red azarosa.**

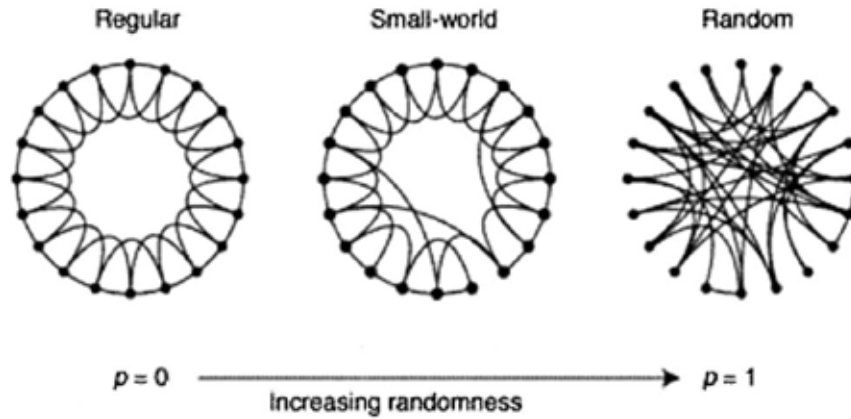
El valor más alto de  $k$  en la distribución  $P(K)$  decrece exponencialmente, lo que indica que los nodos que se desvían significativamente del promedio son extremadamente raros.



**Fig.12.4 Coeficiente de Agrupamiento de una red azarosa.**

Se muestra la independencia que hay entre el grado del nodo con respecto al coeficiente de agrupamiento.

#### ii. Propiedades.



**Fig.12.3 Entre el orden y el desorden.**

Proceso de recableado azaroso para interpolar un enrejado regular y una red azarosa, sin alterar el número de vértices o conexiones en la gráfica. Empezamos con  $N=20$  nodos, cada uno conectado con sus 4 vecinos más cercanos. Para  $p=0$  el anillo original esa inalterado, al incrementar  $p$  la red empieza a hacerse cada vez más desordenada, hasta que cuando  $p=1$  todas las conexiones son recableadas al azar. Watts y Strogatz, 1998.

Para una gráfica azarosa sus propiedades generales son las siguientes:

**1) Distribución de Grado:**

Uno de principales limitaciones que presenta este modelo es que cada nodo está presentado sin una probabilidad independiente de los demás (es decir, la probabilidad de que un evento ocurra es la misma en una unidad dada). El número de enlaces alrededor de un determinado vértice o nodo (grado del nodo: degree node,  $z$  ó  $k$ ) está distribuido como una gráfica tipo Poisson; es por eso que una gráfica azarosa puede ser completamente especificada por su promedio de número de conocidos o número de coordinación:  $z$  ó  $\langle k \rangle$ , y se determinaría bajo la función:

$$P(k) = \frac{e^{-pN} (pN)^k}{k!} = \frac{e^{-\langle k \rangle} \langle k \rangle^k}{k!}$$

Así que a pesar de que la posición de las uniones es azarosa, una gráfica azarosa típica es homogénea: la mayoría de los nodos tienen el mismo número de uniones, cercano al promedio de grado  $\langle k \rangle$ .

**2) Coeficiente de agrupamiento:**

Para una gráfica azarosa la probabilidad de que B y C sean amigos entre ellos no cambia mucho del de cualquier otro para de personas

, es decir su

$$C_{ran} = p = z/(N).$$

Esto quiere decir que el coeficiente de agrupamiento es independiente del grado de su nodo, por lo que  $C(k)$  aparece como una línea horizontal si se gráfica como una función de  $k$ . Fig.7.15

**3) La trayectoria mínima y la distancia promedio.**

El promedio de la distancia entre dos nodos, es proporcional al logaritmo del tamaño de la red, lo que indica que una red azarosa tiene las características del mundo pequeño.

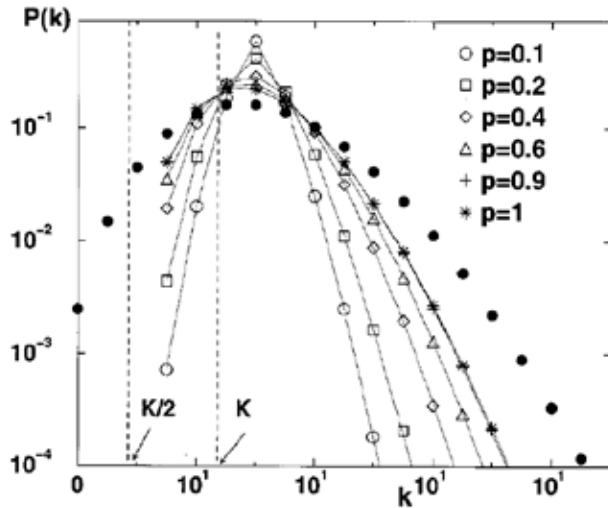
**F) El modelo de redes de mundo pequeño: entre el orden y el azar<sup>2</sup>.**

**i. Consideraciones generales.**

Lo opuesto a una gráfica azarosa es un enrejado (lattice) ordenado completamente; la forma más simple de esta gráfica es un enrejado de una dimensión (one-dimensional-regular lattice).

Algoritmo para construir el modelo de mundo pequeño fue el siguiente:

<sup>2</sup> Watts D and Strogatz. *Collective dynamics of "small-world" networks.* Nature 393.1998



**Fig.12.4 Distribución de grado del modelo Watts-Strogatz**

para una  $K=3$  y  $p$  variada. Podemos ver que sólo los valores  $k \gg K/2$  están presentes, y el promedio de grado es  $\langle k \rangle = K$ . Los símbolos fueron obtenidos de simulaciones numéricas del modelo WS con  $N=1000$  y las líneas corresponden a la función  $P(k)$ . Como comparación esta representado la distribución de grado para una gráfica azarosa con símbolos llenos. R.Albert 2002.

1) *Iniciar con orden*: Empezar con un anillo enrejado con  $N$  nodos en donde cada nodo está conectado a sus primeros  $K$  vecinos. Considerando  $N \gg K \gg \ln(N) \gg 1$ , para tener una red dispersa pero conectada en todo momento.

2) *Azar*: Se recablea azarosamente cada vínculo del enrejado con probabilidad  $p$ ; lo que significa que se mueve el extremo de una unión a otra posición escogida al azar del resto del enrejado, de tal modo que son excluidas las autoconexiones y uniones duplicadas. Variando  $p$  uno puede monitorear la transición entre el orden ( $p=0$ ) y el azar ( $p=1$ ). Fig 12.3

## ii. Propiedades.

### 1) El coeficiente de agrupamiento

Para éste modelo (a  $p$  pequeñas) tiene un valor muy cercano al del enrejado perfectamente ordenado que es de  $\frac{3}{4}$  para  $d$  pequeñas y  $K$  grandes.

### 2) La distribución de grado.

En el modelo de W-S, para  $p=0$  cada nodo tiene el mismo grado  $K$ . Un número distinto de cero introduce desorden en la red. La figura 12.4 muestra que la forma de la distribución de grado es muy similar a la de la gráfica azarosa. Tiene un pico pronunciado en  $\langle k \rangle = K$  y decae exponencialmente para  $k$  grandes. Por lo que la topología de la red es relativamente homogénea, todos los nodos tienen aproximadamente el mismo número de conexiones.

### 3) Implicaciones generales.

Dentro de los resultados más importantes del modelo de mundo pequeño está el hecho de que el modelo se comporta de una manera muy distinta a como lo hace una gráfica ordenada y una gráfica azarosa. Entre estos comportamientos están:

1.-Muestran una transición incrementando el número de nodos: de un “mundo grande” en donde la distancia promedio entre dos nodos se incrementa linealmente con el tamaño del sistema, a un “mundo pequeño” donde éste incremento es logarítmico. En otras palabras siempre hay un camino corto entre dos nodos<sup>3</sup>.

2.-Esto implica que la dispersión de la información o la enfermedad en un mundo pequeño alcanza un número de personas que inicialmente se incrementa en base al tiempo, luego cambia a un incremento exponencial y luego va disminuyendo al saturarse la gráfica.

3.-Sistemas dinámicos como los juegos o los autómatas celulares muestran comportamientos cuantitativamente diferentes para gráficas de “mundo pequeño” que de los enrejados regulares<sup>4</sup>.

<sup>3</sup> Kleinberg, JM. *Navigation in a small world*. Nature, Vol. 406.2000.

<sup>4</sup> Newman,2000.Op. Cit.

## 11.3 El cáncer como interacción de niveles de organización.



*El paradigma de complejidad no “produce” ni “determina” la ininteligibilidad. Únicamente puede incitar a la estrategia/inteligencia del sujeto investigador a considerar la complejidad del problema estudiado. Incita a distinguir y a hacer comunicar en lugar de aislar y poner en disyunción, a reconocer los rasgos singulares, originales, históricos del fenómeno en lugar de unirlos pura y simplemente en determinaciones o leyes generales, a concebir la unidad/multiplicidad de toda entidad en lugar de heterogenizarla en categorías separadas o de homogenizarla en una totalidad indistinta. Incita a dar cuenta de los caracteres multidimensionales de toda realidad estudiada.*

*Edgar Morin. Ciencia con Conciencia.*



## La complejidad del cáncer: interacción de niveles de organización y de estudio.

Aunque la concepción genocéntrica del cáncer que lo considera como una enfermedad genética sigue siendo dominante dentro de los campos de investigación científica<sup>1</sup>, existe una tendencia cada vez más común de considerar al cáncer como una “enfermedad compleja” por el hecho de ser multifactorial<sup>2</sup>, o porque no puede ser comprendido a partir de una causa única, sea ésta genética o ambiental<sup>3</sup>. Desde esta perspectiva la fenomenología del cáncer se reduciría a dos grandes campos “causales”: el genético y el ambiental, mismos que se encontrarían relacionados de manera intrincada o “compleja”.

Sin embargo, la investigación documental realizada en este trabajo muestra que el cáncer no es una enfermedad compleja únicamente por la gran cantidad de factores genéticos y ambientales que determinan el origen de la enfermedad, sino que es una enfermedad compleja porque atraviesa distintos niveles de organización de la materia, de la cultura y de la ciencia misma. La prueba inmediata de esto son los miles de artículos que abordan la enfermedad desde muy distintos puntos de vista y todos ellos relevantes para la comprensión de la enfermedad, ya sea en su aspecto etiológico, médico, cultural o científico.

Aunque existen estudios que han tratado de comprender esta enorme e intrincada cantidad de información que existe sobre la enfermedad, pocos son los que han propuesto un mínimo de niveles de jerarquía que trasciendan los aspectos biológicos o epidemiológicos<sup>4</sup> y que puedan

describirlos sintéticamente en un mismo espacio.

La investigación documental realizada en este trabajo, nos llevó a establecer los siguientes niveles o categorías generales para la comprensión del cáncer:

- Evolutivo.
- Histórico
- Físico-Biológico.
- Médico-Tecnológico
- Ético-Político.

Estos niveles no sólo pretenden abarcar la totalidad de los factores y problemáticas implicados en la complejidad del cáncer, sino que contienen dentro de ellos y entre todos ellos un orden lógico por el que se plantean distintas problemáticas de la realidad desde y para distintas disciplinas del saber humano.

Por ejemplo, empezamos por el nivel evolutivo porque éste constituye el ámbito propio de la vida en escalas de tiempo que trascienden por mucho la aparición de la especie humana y nos recuerdan el carácter transhistórico de los procesos biológicos.

El nivel histórico le sigue porque si bien el cáncer no nace con el ser humano, si adquiere una relevancia biológica y sobre todo emerge como un problema humano que en los albores del siglo XXI estallaría como uno de sus principales dilemas.

En la discusión de este trabajo mostraremos otras implicaciones que tiene el orden y los niveles propuestos. Sin embargo independientemente de su orden, y a diferencia de otros estudios, en este trabajo se hace una síntesis de los estudios que se han hecho en cada nivel para poder tener una perspectiva global del cáncer, y poder comprender a que se refiere el adjetivo “complejo” que se le ha puesto al proceso canceroso.

Desde el planteamiento de estos niveles podemos decir que el cáncer es una enfermedad compleja no porque existan diversos factores involucrados en su origen, sino porque sus procesos atraviesan distintos modos de organización y de comprensión de la realidad (transdisciplinarios), podríamos incluso decir que atraviesa distintos mundos, o totalidades.

---

cal level, where neoplastic cells are operationally defined as cells that have been derived from an actual neoplasia present in either a patient or an experimental animal.” Somenschein Carlos y Soto AM. *The society of cells. Control of cell proliferation and cancer*. Bios Scientific Publisher Limited. 1999.

1 Cfr. *Balance epistemológico y Fundamentos Biológicos* de este trabajo.

2 “Cancer is a complex disease. Enormous heterogeneity in the genetic changes and the context in which they affect cancer development and progression makes it difficult to design effective treatments.” Marte, Barbara. *Cell division and cancer*. Nature Vol.432, 18 Nov, 2004.

3 “The most common disease are the toughest to crack. Heart disease, cancer, diabetes, psychiatric illness: all these are “complex” or “multifactorial” disease, meaning that they cannot be ascribed to mutations in a single gene or to a single environmental factor. Rather they arise from the combined action of many genes, environmental factors, and risk-conferring behaviors.” Kiberstis P. *It’s not just the genes*. Science. Vol. 296.2002.

4 “In our view, four major hierarchical levels encompass the diverse domains inherent to cancer. These levels are first, a social level which includes the patient’s relationship with his/her family, doctors, and social contacts. This level also encompasses cancer epidemiology and the bureaucracy that deals with cancer research. Second, an organism level, in which cancer represents the complex disease at the level of the individual (human or experimental animal). Third, an organ/tissue hierarchical level, where the pathologist defines the neoplastic state by describing the characteristics of the affected tissue under the magnifying power of the light microscope. Finally, a cellular/subcellular hierarchi-

# I. NIVEL EVOLUTIVO

- **Horizontes:** Cáncer en la historia evolutiva de la vida, sentido biológico de la enfermedad.
- **Disciplinas:** Evolución, Paleontología, Arqueología.

## A) Registros interespecíficos.

Existen muchas referencias científicas que dan por hecho que el cáncer se presenta en todos los organismos multicelulares. Sin embargo, el diagnóstico y las evidencias de cáncer en otras especies son muy limitadas y las pruebas concluyentes son muy pocas<sup>5</sup>.

Con estas consideraciones se ha establecido un panorama evolutivo de la enfermedad.

Ninguna evidencia ha demostrado claramente que el cáncer está presente en las plantas ni en los invertebrados modernos<sup>6</sup>.

El organismo más simple donde se ha encontrado esta enfermedad es en un pez, una laprea (jawless hagfish). De hecho, el cáncer es frecuente en los animales vertebrados como la raya y varios tipos de pescados.

En pájaros, por su parte, los neoplasias son relativamente comunes, sin embargo están estrictamente limitados a aquellos que viven en cautiverio; no hay ningún caso reportado de neoplasias en aves salvajes ni en anfibios.

En animales mamíferos sólo hay información epidemiológica clara para chimpancés, ya que los neoplasias en mamíferos salvajes son muy raros. Sólo el 1.8 % de las muertes en las comunidades de chimpancés se debieron a neoplasias<sup>7</sup>. Dentro de este estrecho rango de aparición, el Osteoma (hiperostosis focalizada)<sup>8</sup> es la formación tumoral más frecuente.

<sup>5</sup> Halperin Edward. *Paleontology: the role of ancient remains in the study of cancer*. Perspectives in Biology and Medicine. Vol. 47. No. 1; 1-14. Invierno 2004..

<sup>6</sup> Capasso, Luigi. *Antiquity of Cancer*. International Journal of Cancer. 113, 2-23 (2005)

<sup>7</sup> Ídem.

<sup>8</sup> Este tipo de neoplasias produce botones de hueso compacto en la bóveda craneal y botones más subordinados en las superficies de los huesos largos.

Como podemos ver, la aparición del cáncer es un fenómeno muy raro entre la gran diversidad biológica de animales. Es por esto que resulta intrigante la alta frecuencia de esta enfermedad en las poblaciones humanas modernas. Este hecho es una excepción y no la regla al observar los resultados de la patología comparada de los neoplasias. La altísima incidencia de esta enfermedad en nuestras sociedades modernas, resulta similar a la también altísima frecuencia de neoplasias en la población doméstica de perros o en las aves que viven en cautiverio.

## B) Cáncer pre humano.

Pese a la dificultad para establecer una clara formación neoplásias, el registro más antiguo de una formación tumoral, data de hace unos 300 millones de años, en la era Paleozoica, y se trata de un Osteoma encontrado en el esqueleto de un animal acuático (*Phanerosteon mirabile*<sup>9</sup>). Esto indica que este tipo de neoplasias, los de huesos, fueron de las primeras enfermedades neoplásicas en aparecer en el planeta.

Los registros indican que en animales acuáticos los neoplasias son muy raros. Es en los animales terrestres donde la frecuencia se incrementa considerablemente. El fósil más antiguo de este tipo de animales es de un Osteoma de una vértebra de un mosasaurus (un gran reptil marino) que habitaba la tierra en el período Jurásico de la era Mesozoica (hace unos 200 millones de años).

El primer registro claro de una metástasis también es un fósil del Jurásico. Se trata del hueso (Húmero) de un dinosaurio terópodo, *Allosaurus fragilis*. Las pruebas de la metástasis consisten en múltiples lesiones líticas con invasión cortical del hueso que fueron observados histológicamente y radiográficamente del hueso fosilizado<sup>10</sup>.

En el período Mesozoico la incidencia del cáncer sigue siendo rara, pero se incrementa un poco con respecto a los periodos anteriores, quizás por la aparición de los primeros animales

<sup>9</sup> Ídem.

<sup>10</sup> Ídem.

terrestres como los reptiles.

Existen muchos casos de osteomas en fósiles de peces del periodo Terciario y Cuaternario de la Era Cenozoica (últimos dos millones de años). Recientes observaciones muestran que algunos organismos presentan neoplasias comúnmente, por ejemplo los ancestros Terciarios del extinto *Sireniidae* muestran hiperostosis regional. Este tipo de neoplasias podrían ser adaptaciones fenotípicas en las partes de estas especies acuáticas que les permitiría incrementar su peso corporal y facilitar de este modo el nado (en los peces) o el arrastre (*Sireniidae*) en el fondo marino de aguas hipersaladas.

Sin embargo en términos generales las neoplasias son extremadamente raras en los periodos Terciario y Cuaternario, mostrando sólo un incremento en la incidencia en los mamíferos, que eran los vertebrados más comunes de estos periodos.

El registro fósil muestra que el cáncer fue una enfermedad muy rara, lo cual puede explicarse también por la alta actividad depredadora: los animales enfermos eran más vulnerables y por lo tanto menos probables de ser fosilizados, ya que al comérselos los predadores destruyeron los rastros de las patologías que sufrieron.

### C) Cáncer en el ser humano.

Aunque aún hay mucho debate sobre el tema, todo parece indicar que el primer tumor maligno de un homínido, es el de un fragmento mandibular Kanam encontrado en 1932 en Kenya al este de África. Tal fragmento perteneció a un *Homo erectus* que vivió en la época del Pleistoceno hace un millón de años<sup>11</sup>.

Esto quiere decir que las neoplasias han afectado al hombre desde que apareció en la Tierra.

Sin embargo la incidencia de esta patología fue “extremadamente rara” durante cientos de miles de años, hasta convertirse en una enfermedad “rara” en la época premoderna, como lo muestran la escasez de todo tipo de tumores en miles de momias humanas<sup>12</sup>.

Sólo después de la Edad Media hubo un incremento significativo en el número de neoplasias malignas observadas.

Pese a estas diferencias claras de la incidencia

11 No hay una distancia temporal fija, pero los artículos mencionan entre 500 mil años y 1.5 millones de años de antigüedad.

12 Son muy pocos los casos de neoplasias encontrados en las momias de Centro y Sudamérica ( Siglos XII y XIII). Capasso. Op. Cit.

del cáncer a lo largo de la historia, los casos reportados de neoplasias malignas en materiales óseos no están distribuidos homogéneamente a lo largo de las diferentes épocas.

En Europa, por ejemplo sólo el 13.6 % de las neoplasias malignas reportadas pertenecen a la era pre cristiana, mientras que el 38.6 % data del primer milenio después de Cristo y el 47.7% al segundo milenio. Un cuadro totalmente opuesto parece emerger al examinar (diacrónicamente) las neoplasias malignas reportadas del antiguo Egipto. En éstos el 71, 2 % de los casos reportados son del período pre cristiano y sólo el 18.8 % son de los siglos después de Cristo a pesar de que la esperanza de vida en el antiguo Egipto era de 39 años<sup>13</sup>. Esta distribución parece estar relacionada con la densidad y la riqueza de la población, el número de casas, el tamaño de las ciudades. Así mismo estos datos se relacionan con el estado de agregación o organización y expansión de cada cultura, que fue alto en la era precristiana en el Noreste de África, elevado en la era posmedieval en Europa, y limitado en la América precolombina<sup>14</sup>.

Toda la información reportada indica que sólo los tres siguientes tipos de neoplasias fueron relativamente más frecuentes en las poblaciones humanas pasadas: osteomas craneales, carcinomas nasofaríngeos y mielomas múltiples.

El osteoma craneal (ivory osteoma) es la lesión neoplásica más común. Cerca del 1% de todas autopsias modernas muestran la presencia de al menos un osteoma craneal, mientras que el examen de varios miles de cráneos egipcios fechados entre los tiempos previos a las dinastías hasta la conquista romana ha mostrado una incidencia de osteomas de hasta un 2.5%<sup>15</sup>.

Por su parte, el carcinoma nasofaríngeo, está bien documentado en fósiles humanos, y se calcula que el 15% de todos las neoplasias malignas

13 Halperin. Op Cit.

14 Capasso. Op Cit.

15 Pthor ordenó que atasen más sólidamente al esclavo. Le cortó el cuero cabelludo y esta vez evitó cuidadosamente la hemorragia. Después de haber limpiado el cráneo, Pthor mostró a todos los asistentes el sitio donde el hueso había sido hundido. Utilizando el trépano, la sierra y las pinzas, levantó un trozo de hueso grande como la mano y mostró a todo el mundo cómo la sangre coagulada se había adherido a los pliegues blancos del cerebro. Con una prudencia extrema, retiró los coágulos de sangre uno a uno y una esquirla de hueso que había penetrado hasta el cerebro. Enseguida Pthor cerró el agujero con una placa de plata que se había preparado entre tanto con el modelo del hueso retirado y la fijó con unos pequeños garfios. Waltari Mika. Sinuhé el egipcio. Editores mexicanos unidos. 2003.p43.



**Figura 11.1 Osteoma craneal típico** sobre la superficie externa del hueso parietal izquierdo, en un sujeto de Toscana, fechado hacia la edad de bronce. Foto tomada de *Capasso, Luigi. Antiquity of Cancer. International Journal of Cancer. 113, 2-23 (2005)*.

nas del Egipto de las dinastías, fueron de este tipo. Esta alta incidencia en el Egipto antiguo contrasta con la extremadamente rara incidencia del carcinoma nasofaríngeo que se presenta en la actualidad y que es de sólo un 0.25% de todas las neoplasias malignas a nivel mundial.

Esta incidencia relativamente alta del carcinoma nasofaríngeo puede estar relacionada a la presencia de áreas donde la infección por el virus Epstein Barr era común y con el uso frecuente de ácidos grasos de cadena corta derivados de plantas *Euphorbiacea*.<sup>16</sup>

Los mielomas múltiples son muy frecuentes en la antigüedad<sup>17</sup>, lo cual puede estar relacionado con la dispersión global de la malnutrición y la inanición, así como la alta frecuencia de infecciones crónicas (tesis fortalecidos por análisis óseos y dentales) que pueden provocar una respuesta excesiva del sistema inmune.

## D) La rareza del cáncer.

Como podemos ver, el cáncer es una enfermedad muy poco frecuente en el amplio espectro de la diversidad de los organismos, y en la mayor parte de la historia de la humanidad.

De hecho, lo que es raro no es la poca inci-

<sup>16</sup> Capasso. Op. Cit.

<sup>17</sup> Presentes desde el antiguo Egipto hasta la América precolombina, donde el caso más antiguo es fechado en el 3,300 antes de Cristo.

dencia del cáncer en otros tiempos y en otras especies, sino el abrupto y voraz aumento de la frecuencia de esta enfermedad en los tiempos modernos. Por ejemplo, en la Alemania de 1900, la mortalidad por el cáncer era de 3.3% mientras que en 1970 se disparó hasta un 20%.

Este fenómeno ha sido inmediatamente relacionado el envejecimiento prolongado de la población moderna. Hemos visto en el capítulo primero, el aumento progresivo de la esperanza de vida mundial, y es claro esto se vuelve un factor determinante en la incidencia de enfermedades relacionadas con la edad como lo es el cáncer.

La mayoría de los cánceres ocurren después de los 55 años. En los tiempos antiguos y en varias regiones del mundo moderno, el 90 % de los humanos mueren antes de cumplir los 55 años.

Sin embargo no debemos obviar y reducir la explicación a estas causas.

Hay países africanos, por ejemplo, que han incrementado la incidencia del cáncer en su población, sin haber aumentado su esperanza de vida. Así mismo la incidencia más alta del cáncer no se da en las poblaciones de los países más longevos, por el contrario, la esperanza de vida es más alta en países donde hay una incidencia menor del cáncer (como Japón Suiza).

Es por esto que el envejecimiento de la población humana no es suficiente por si misma, para explicar el tremendo incremento en la incidencia del cáncer en humanos a lo largo del siglo pasado. Hay que recordar que las poblaciones antiguas no se expusieron a muchos de los modernos carcinógenos sintéticos, incluyendo aquellos factores físicos, que como la radioactividad provocada por pruebas nucleares, empezaron a incidirnos hasta el siglo pasado (para el caso de las pruebas nucleares fue en 1950).

El incremento abrupto en la población humana, ha traído también un aumento en el sedentarismo. Algunos investigadores proponen que el sedentarismo ha provocado que la gente esté más expuesta a la contaminación interior, como al gas radón, el uranio y metales pesados. Así mismo el humo por leña, el uso de lámparas de aceite para alumbrar, y por cocción mediante la incineración de materia orgánica.

Sin lugar a dudas el número de agentes contaminantes en interiores y la exposición a éstos, se ha incrementado desde los inicios de la Modernidad, y del así denominado “progreso de la civilización”. Esto puede ayudar a entender el incremento de la incidencia del cáncer tanto en los humanos, como en los animales domésticos

como los perros y gatos, y los animales que viven en cautiverio.

Las paleopatología, y sus disciplinas especializadas como la paleoncología, se plantean de este modo preguntas biológicas determinantes para la comprensión de la enfermedad. Estos estudios buscan encontrar (si es que lo hay) el significado biológico del cáncer considerando a la vida en general, sobre el planeta y en intervalos amplios de observación.

Existen posturas que plantean al cáncer, o las neoplasias como una estrategia biológica que dieron ventajas adaptativas a organismos como los ya mencionados sirenídeos. Además hay tipos de neoplasias desconocidas en los pacientes modernos; la posible existencia de otras formas de cáncer que se extinguieron a lo largo del tiempo, nos hace pensar en el cáncer como un fenómeno de la vida que evoluciona en estrecha relación al organismo que la padece.

## II. NIVEL HISTÓRICO

- **Horizontes:** Causas del cáncer, Historia del estudio de Carcinogénesis. Relación ambiente- sociedad humana.
- **Disciplinas:** Historia (Ciencia, Medicina, Mundial), Etiología, Epidemiología, Epistemología, Filología, Economía.

### A) Evidencias históricas.

#### Antigüedad.

El estudio de las causas del cáncer ha sido una pauta constante a lo largo de la historia de la humanidad, ya que a diferencia de otras enfermedades como el SIDA, el cáncer no es una enfermedad nueva.

El papiro egipcio “Edwin Smith” (siglo XVIII aC) describe 8 casos de tumores o úlceras del seno que fueron tratados por cauterización, con una herramienta llamada el “taladro de fuego”. El escrito refería a la enfermedad como “incurable”<sup>18</sup>.

Hipócrates (460-377 aC) uno de los más famosos médicos del esplendor de la Polis griega, considerado por algunos como el padre de la medicina, parece haber sido el primero en usar el término *carcinosis* y *carcinoma* (en griego: cangrejo), para describir la formación de tumores ulcerosos y no ulcerosos. Probablemente usó esta palabra por el modo en que se esparce la enfermedad a través de proyecciones, que tienen la forma de un cangrejo. El sufijo *-oma* se interpreta como origen neoplástico o tumoral, aunque no siempre tenga un significado de tumor maligno.

Los escritos de Hipócrates y algunos colegas, en el *Corpus Hippocraticum* recopilado en la Biblioteca de Alejandría, describen temas relacionados con enfermedades en la mama, en el estómago y en la piel. El médico griego creía que el cuerpo contenía 4 humores (fluidos corporales): sangre, flema, bilis amarilla y bilis negra. El estado saludable resultaba del balance de estos

fluidos. Cualquier exceso o deficiencia causaba enfermedad. Pensaba que un exceso de la bilis negra acumulada en varios sitios del cuerpo era la causa del cáncer.

Esta teoría fue heredada a los Romanos y adoptada por Galeno (años 131 a 203) que potenció su trascendencia por casi 1300 años<sup>19</sup>, hasta que en el Renacimiento fue puesta en cuestión. Galeno se apoyaba en la teoría hipocrática, en cuanto que había cuatro humores, pero introdujo uno nuevo, regulador de los anteriores y que era el *pneuma*. Cuando el equilibrio *pneumico* se veía alterado, se producía una elevación de la bilis negra, que no se podía eliminar y que se almacenaba sobre todo en las mamas, cara y labios, dando lugar a la enfermedad.

Durante la edad media, la medicina árabe participó activamente no sólo en lo político -como el gran imperio que representaba-, sino en todas las áreas del conocimiento. Así hasta mediados del siglo XVII las universidades del mundo cristiano basaban su enseñanza en los textos del médico árabe Avicena (persia 980-1037), autor del **Libro del Canon de la Medicina**, el cual recoge entre otras muchas cosas temas sobre tumores gástricos y pacientes terminales.

La peste negra que sacudió Europa en los siglos XIV y XV, coincidió con el cambio de la configuración geopolítica que traía la conquista de América y trajo consigo un estancamiento en el desarrollo de nuevas formas médicas<sup>20</sup>.

#### Primeras evidencias.

Las primeras observaciones etiológicas sobre el cáncer humano son atribuidas a los reportes de la enfermedad de los mineros de Schneeberg que hicieron Agricola (circa 1494-1555) y Paracelso (1493-1541)<sup>21</sup>. Aunque proveyeron una

<sup>19</sup> Idem.

<sup>20</sup> Se empleaban laxantes, emetizantes y diuréticos, siendo los barberos la representación más genuina de la Medicina de ese tiempo.

<sup>21</sup> Paracelso fue muy crítico con las teorías de Galeno. Es muy interesante el modo en que concibe y describe cinco entidades fundamentales que interactuaban a modo de microcosmos para formar el cosmos total. Esos microcosmos son: *Ens astrale*, causantes de las epidemias, *Ens veneni*,

<sup>18</sup> “American Cancer Society Inc. *The History of Cancer*. ”. 2002.

excelente descripción sobre una enfermedad ocupacional, no fue sino hasta el siglo XVIII cuando esta enfermedad de mineros fue considerada como una neoplasia<sup>22</sup>.

Bernardino Ramazzini, un médico italiano, reportó en 1713 la ausencia virtual de cáncer cervical y una incidencia relativamente alta de cáncer de seno en monjas y se preguntó si esto estaba relacionado a sus vidas célibes. Esta observación fue un paso importante para identificar y entender la importancia de factores hormonales como el embarazo y las infecciones relacionados con el contacto sexual en la aparición del cáncer<sup>23</sup>.

En 1761 el inglés John Hill fue el primero en reportar la causalidad del cáncer por agentes ambientales. Sólo habían pasado unas décadas que el tabaco se había vuelto popular en Londres cuando Hill escribió un libro titulado "*Caution against the immoderate Use of Snuff*" advirtiendo que los tumores nasales estaban asociados con el uso del tabaco<sup>24</sup>.

Percival Pott de Londres, observó en 1775 que con frecuencia los jóvenes deshollinadores se veían afectados por un cáncer de escroto y lo relacionó con el hollín<sup>25</sup>. Esta investigación trajo consigo muchos estudios adicionales que identificaron un número de carcinógenos expuestos

---

causantes de las enfermedades post ingesta, *Ens naturales*, en relación a las condiciones endógenas (sexo, herencia...) de las personas y cuyo cambio daría lugar a enfermedades, *Ens spirituale*, en donde el estado anímico es factor fundamental y desencadenante de enfermedades y *Ens dei*, que representa el origen sobrenatural de las motivaciones de las enfermedades. El arqueo sería el factor equilibrador y coordinador de estos distintos elementos. Moyano Jato, Alfredo José. *Historia de la Oncología*. Fundación para la Investigación en Oncología Médica (FIOMEDI-CA). www.oncymed.com

22 Descrita inicialmente como linfosarcoma fue finalmente diagnosticada como un carcinoma broncogénico por Karring y Hess en 1869. La relación causal entre el cáncer de pulmón y la exposición ocupacional de los mineros a altas concentraciones de radón fue establecida hasta 1940. Tomatis Lorenzo and Huff James. *Evolution of research in cancer etiology*". En *The Molecular Basis of Cancer* (Coleman, J) Human Press Inc..

23 American Cancer Society. Op. Cit.

24 *Ibidem*.

25 140 años después, dos investigadores japoneses, Yamagiwa e Ichikawa, demostraron que el alquitrán de hulla provoca cáncer en los conejos si se les unta constantemente en las orejas. Entre 1924 y 1932, Kennaway y su grupo de investigadores aislaron productos cada vez más eficaces a partir de dos toneladas de extracto de hollín. De este modo identificaron la primera molécula carcinógena conocida, el 1,2-5,6 dibenzantraceno. Un miligramo de esta sustancia es suficiente para provocar cáncer. Tubiana, Maurice. *El cáncer*. FCE. México. 1985. p41.

laboralmente, lo que provocó la implantación de algunas medidas para reducir los riesgos<sup>26</sup>.

Estas importantes observaciones hechas durante el siglo XVIII impulsaron la epidemiología del cáncer. Fue así que desde esa época, el tabaco y el hollín se convirtieron en las dos principales categorías de factores de riesgo en cánceres humanos, una relacionada a un hábito personal y la otra relacionada a una ocupación.

John Hunter (1728-1793) considerado por muchos como el padre de la moderna Cirugía, especialmente en cáncer, estimaba que el cáncer era una enfermedad local, mostrándose preocupado por los efectos constitucionales o generales que tanta repercusión tenían en el paciente. Sus escritos consideraban que los elementos esenciales de la enfermedad son la edad del paciente, la parte afecta, la influencia de la herencia y por fin la disposición geográfica. Hunter consideraba con escepticismo la posibilidad de que pudiera curarse el cáncer.

En el siglo XIX, las teorías celulares sufrieron una transformación a partir de los descubrimientos de Rudolf Virchow (1821-1902) en materia de patología celular. Virchow hablaba de células tumorales como de células degeneradas. Este autor facilitó el conocimiento de los linfomas y las leucemias al reconocer el fluido blanco.

Poco después del descubrimiento de los rayos X en 1895 por Roentgen y del radium por los esposos Curie en 1896 se comprobó la posibilidad de introducir radiación ionizante a la práctica médica y a la investigación científica. Ésta fue reconocida como una causa de tumores humanos siete años antes de su utilización artificial. Sin embargo 40 años hubieron pasar para que la radioactividad natural presente en las minas de Uranio fuera aceptada como carcinógeno<sup>27</sup>. Este es un ejemplo pertinente de la distancia y la progresión que existen desde la evidencia científica de la carcinogénesis de un agente ambiental hasta el reconocimiento oficial como un riesgo de cáncer.

## B) Investigaciones modernas sobre las causas del cáncer.

Actualmente algunos estudios han dividido las causas de cáncer en dos grandes categorías: exógenos (o ambientales) y endógenos (o

26 American Cancer Society; Tubiana; Tomatis. Op Cit.

27 Tomatis. Op Cit.

genéticos).

Sin embargo casi todos coinciden en que sólo en un número muy limitado de casos una alteración genética heredada es suficiente para causar tumores. A pesar de estas limitaciones, la clasificación ha sido muy útil ya que ha permitido concentrar y fundar los esfuerzos con la tecnología y métodos dispuestos en cada época.

Durante muchos años esto significó que las investigaciones sobre las causas exógenas del cáncer humano se incrementaran, ya que los medios y los conocimientos disponibles hasta hace apenas unas décadas, no permitían profundizar en los estudios endógenos. El crecimiento de estas investigaciones sobre las causas exógenas, potenciaron una continua preocupación por la relación entre las condiciones socioeconómicas y la incidencia del cáncer, propugnando muchos de estos estudios, una mayor equidad en los servicios de salud.

Y aunque sólo en lo siglos XVII y XVIII el cáncer llegó a ser considerado como una enfermedad contagiosa<sup>28</sup>, la hipótesis de un origen parasitario exógeno tuvo también un período de celebridad en 1926, cuando el científico danés Fibiger recibió el premio Nobel por mostrar que el cáncer gástrico en ratas era causado por un nematodo. Aunque estos resultados nunca se pudieron reproducir y la legitimidad de los jueces del Nobel se tambaleara, se debe rescatar el gran debate que se inició, el cual llegó a ser una batalla entre aquellos que veían al culpable del cáncer como virus (posición molecular) y aquellos que lo veían como Químico<sup>29</sup>.

Las investigaciones sobre los componentes endógenos de la carcinogénesis tuvieron revuelo cuando los métodos de biología molecular, potenciados por el descubrimiento del ADN en 1953, fueron aplicados para el estudio del cáncer.

Con la declaración de guerra contra el cáncer hecha en 1971 la virología del cáncer creció exponencialmente. Desde esa época el gobierno federal de Estados Unidos ha gastado más de 46 mil millones de dólares en estudios sobre el cáncer y aunque no produjo la cura esperada, el apoyo legal y económico contribuyó al desarrollo de científicos con nuevas herramientas e

intereses, quienes se convirtieron esenciales para el rápido desarrollo de la biología y la genética molecular.

En gran parte es por este impulso en la biología molecular, que ha habido un gran avance en las investigaciones sobre las principales enfermedades, incrementando de este modo la esperanza de vida mundial notablemente (véase capítulo uno). Sin embargo en las últimas décadas, ha habido también un fuerte aumento en la frecuencia de enfermedades crónico degenerativo, incluyendo el cáncer. El incremento de estas enfermedades coincide con el incremento en el número y la concentración de agentes tóxicos y carcinógenos en el ambiente.

Así pues, con el paso avasallador de la industrialización, se han incrementado nuevos agentes carcinógenos. Entre estos se incluyen químicos sintetizados de novo por la industria así como agentes naturales que entraron en nuestro ambiente en grandes cantidades, sólo después de que fueron explotados masivamente de sus reservorios naturales. Es el caso de asbestos y ciertos metales como el Niquel, Cromo, Cadmio, y arsénico.

Esto se aplica también para el tabaco, ya que a pesar de que sus plantas son un producto natural sumamente viejo, el consumo de cigarros y el tabaco dista mucho de ser considerado natural. La producción de cigarros y la progresiva expansión de los hábitos de fumar empezaron a mediados del siglo XIX, en paralelo con el desarrollo de la industria química y manufacturera en general. De hecho la primera gran producción industrial de cigarros comenzó en Cuba en 1853, Londres en 1856 y en EU alrededor de 1860<sup>30</sup>.

Frente a este aumento en la exposición a nuevas sustancias, la Agencia Internacional para la investigación sobre el cáncer (IARC, por sus siglas en inglés) ha hecho una clasificación de los nuevos agentes potencialmente carcinógenos.

Según ésta institución actualmente existen 91 agentes que son carcinógenos, 64 probables, 238 posiblemente<sup>31</sup>. Estos agentes pueden ser químicos, mezclas complejas, exposiciones ocupacionales, tratamientos farmacéuticos, hábitos culturales o estilos de vida, agentes físicos y biológicos.

Esta Agencia ha establecido cuatro grupos de clasificación de los carcinógenos con base en su

28 Hospitales especiales fueron creados en varios países de Europa donde se aislaban a las personas con cáncer, casi del mismo modo que se hizo con las personas leprosas. Idem

29 "The rivals, between proponents of chemical and viral carcinogens was based in part on different schools of thought but was also related to competition for research funds. Idem.

30 Idem.

31 IARC. *Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans*, 2003.



estudio epidemiológicos y en las pruebas experimentales para demostrar su potencial patológico.

Por ejemplo, en el grupo 1, agentes carcinógenos, están micotoxinas como Fumonisina B1 que induce carcinomas hepáticos. En el grupo de agentes posiblemente carcinógenos, está el Naftaleno, un hidrocarburo aromático presente como intermediario industrial en el cigarro<sup>32</sup>.

La IARC ha clasificado un sin número de sustancias en categorías como las siguientes: agentes químicos exógenos y endógenos, microorganismos como el virus del papiloma y la bacteria *Helicobacter pylori*, factores físicos como los rayos X y exposiciones prolongadas al calor, factores inmunológicos, genéticos, y aquellos relacionados con la edad.

La IARC también ha enfocado sus análisis a los agentes carcinógenos que están expuestos a través de la dieta y la nutrición. Ya que un efecto biológico leve en la incidencia del cáncer, tanto preventivo como causativo, relacionado con comidas ampliamente consumidas o a características metabólicas comunes, como estar en sobrepeso y llevar una vida sedentaria, puede provocar un impacto poblacional de grandes magnitudes.

A pesar de estas continuas investigaciones, sólo unos pocos factores han sido establecidos como causas inequívocas de cáncer.

La dificultad para establecer criterios sobre los agentes que son cancerígenos, trasciende las fronteras de la investigación biológica: aunque existe un gran avance en la comprensión molecular del cáncer, aún no hay acuerdo sobre el potencial carcinógeno de muchos agentes ambientales.

La evidencia epidemiológica y la experimental son usadas como argumento y contrargumento para determinar el potencial carcinógeno de muchas sustancias.

Las pruebas epidemiológicas, por definición, pueden contribuir a la prevención primaria solo después de que las exposiciones dañinas han ejercido sus efectos por un tiempo considerable. Es por esto que la última palabra en la clasificación de los agentes estudiados está ahora determinada por las pruebas experimentales, que tienen

la capacidad o al menos el potencial para predecir los efectos adversos de sustancias en humanos, antes de que estos ocurran y se vuelvan un daño social.

Y aunque los logros de estas nuevas metodologías han sido numerosos, tales protocolos de clasificación implican que la observación clínica tiene que ser confirmada experimentalmente para poder ser aceptada, lo cual ha devaluado el gran aporte que dan estas pruebas en el estudio del cáncer.

Por otro lado las implicaciones políticas y económicas de los análisis experimentales, han llevado a la industria a poner en tela de juicio la credibilidad de las predicciones hechas a partir de este tipo de pruebas. No hay que olvidar que los cánceres provocados por agentes expuestos en la profesión y la ocupación de las personas representan más del 50 % de todos los cánceres<sup>33</sup>, por lo que la evaluación negativa de sustancias por pruebas experimentales puede disminuir gravemente la producción y la ganancia en amplias esferas de la industria.

Varios científicos coinciden con el punto de vista de la industria, ya sea porque trabajan por o para la industria, o porque de buena fe desean mayor certidumbre que los métodos actuales no pueden dar. Como consecuencia de estos puntos de vista encontrados, las agencias han preferido considerar para algunas sustancias las pruebas epidemiológicas dudosas, sobre los estudios experimentales.

Así a lo largo de las últimas décadas la balanza entre el peso epidemiológico y el experimental en la evaluación de las causas del cáncer, ha cambiado de acuerdo a los contextos socioeconómicos y políticos que prevalecen en cada época. Por un lado la IARC establece criterios y clasificaciones sobre los agentes carcinógenos que deben ser considerados en el grupo I, y por otro lado la agencia de protección ambiental de los Estados Unidos refuta tales criterios con pruebas experimentales<sup>34</sup> o con pruebas epidemiológicas.

La IARC en su último informe plantea la eficiencia de una “epidemiología molecular”, que estudie la distribución y las determinantes de

32 De hecho el Tabaco ha sido ubicado en el grupo 1, ya que actualmente hay suficiente evidencia para establecer una asociación causal entre fumar cigarrillos y la aparición de cáncer de las cavidades nasales, esófago, estómago, hígado, riñón, cervicouterino y leucemia mieloide.

33 Trabajadores empleados en la fabricación manual de fibra de vidrio: cáncer de pulmón; en la industria papelera: cáncer de pulmón, tracto gastrointestinal y tejido linfático; en la industria de asfalto, cáncer de pulmón y otros órganos; producción de asfalto: cáncer de pulmón. Ídem.

34 La relevancia de los resultados obtenidos en pruebas de largo alcance con animales, han sido cuestionados por la EPA (US environmental protection agency). Tomatis et al. Op Cit.

la enfermedad en las poblaciones humanas con marcadores internos, sin embargo los criterios de clasificación sobre las causas del cáncer siguen siendo polémicos.

### C) Causas y mecanismos.

Detrás de estas riñas metodológicas, se encuentra un problema epistemológico importante: no existe una definición de lo que un carcinógeno es.

La convicción comúnmente aceptada de que la mayoría de los carcinógenos son mutágenos ha sido forjada a través de los cambios en los marcos teóricos de las investigaciones sobre las causas del cáncer.

El auge de la investigación experimental del cáncer vino de la mano con el desarrollo incesante de la biología molecular. Las metas y prioridades de investigación de la etiología fueron cambiadas por este nuevo paradigma molecular.

En 1941 surge la hipótesis del doble estado de la carcinogénesis que propone la existencia de sustancias que actúan como promotores y otras como iniciadores del proceso canceroso<sup>35</sup>. Poco a poco se fue gestando la idea de que los agentes carcinógenos lo eran porque alteraban el material genético de las células.

En la década de los setenta, los peligros ambientales cobraron auge y las exigencias de pruebas que midieran y establecieran estos peligros se incrementaron. La prueba de Ames/Salmonella se volvió un procedimiento común para determinar el potencial mutagénico de las sustancias<sup>36</sup>. Y aunque muchas de estas pruebas no son pruebas contundentes, hoy es aceptado que la mayoría de los carcinógenos son mutágenos y que sus mecanismos de acción implican necesariamente una alteración en el ADN nuclear. Es así que la patogénesis molecular de la enfermedad ha cobrado un mayor peso sobre los procesos etiológicos que la provocaron.

Sin embargo, cada vez se hace más palpable que el conocimiento en los mecanismos que gobiernan la progresión tumoral no clarifica las causas que provocaron tales alteraciones.

Es por esto que la definición de carcinógeno es un tema abierto ya que el criterio mutagénico de los agentes no basta para hallar las relaciones causales entre las sustancias y la enfermedad.

A pesar de esta poca claridad en el estudio, clasificación y definición de los carcinógenos, hemos visto que a lo largo de la historia no ha sido imprescindible demostrar la causalidad para establecer medidas preventivas; es decir, no hace falta clarificar todos los detalles de los mecanismos oncogénicos para establecer acciones sociales, económicas y políticas que coadyuven a una prevención de enfermedades.

No hay que olvidar además, que la absoluta certidumbre de que la exposición a un agente es la causa de un determinado tipo de cáncer es imposible y que tendremos que tomar acciones aún en este margen inexorable de incertidumbre.

<sup>35</sup> Con base en la cinéticas de la formación de papilomas con bezpyrene, Charles y Luce- Clausen propusieron en 1942 que el primer paso en crecimiento neoplásico es la mutación de

<sup>36</sup> La prueba consiste en buscar los agentes que provoquen la transformación de cepas auxótrofas para Histidina, de tal modo que puedan sobrevivir en medios de cultivo sin este aminoácido.

### III. NIVEL FÍSICO-BIOLÓGICO.

- **Horizontes:** Historia natural del cáncer. Relación ambiente-célula-tejido-órgano.
- **Disciplinas:** Biología Molecular, Celular, Inmunología, Genética, Ciencias Genómicas, Química, Física, Matemáticas.

Pese a que en los últimos años ha habido un gran debate en torno al proceso de carcinogénesis, la gran mayoría de los discursos científicos sobre el tema acepta que el cáncer es en última instancia una enfermedad que se origina a partir de daños en el material genético de las células normales<sup>37</sup>.

El 90% de los tumores cancerígenos son carcinomas<sup>38</sup>, es decir se originan en tejidos epiteliales que están comúnmente expuestos a las inclemencias del ambiente y al contaminado contexto ecológico de los organismos. Así mismo, la gran mayoría de los agentes carcinógenos son mutágenos, por lo que la relación entre el ambiente y el cáncer parece ubicarse en el daño que éstos provocan en el nivel genético. Es así que un agente ambiental expuesto macroscópicamente tiene efectos en el nivel microscópico (atómico de las células) sobre la estructura atómica<sup>39</sup> del material genético de las células de los organismos, que pueden causar aberraciones fisiológicas como el cáncer<sup>40</sup>.

Sin embargo no todos los carcinógenos afectan directamente el material genético. Los agentes más potentes como la Aflatoxina B1<sup>41</sup> (que

puede contribuir al cáncer de hígado en regiones tropicales) actúan toxicamente sólo como agentes secundarios, es decir una vez que han sido transformados metabolitamente a agentes más reactivos. Estas transformaciones son hechas a través de complejos enzimáticos que comúnmente ayudarían a convertir toxinas ingeridas a compuestos menos dañinos y más fácilmente desechables; sin embargo enzimas oxidasas como el citocromo P-450<sup>42</sup>, al reaccionar con Aflatoxina produce carcinógenos que se unen directamente a las guaninas en el ADN de las células hepáticas<sup>43</sup> provocando aberraciones.

Pero no todos los daños genéticos inducidos por agentes producen comportamientos carcinógenos. En algunos tipos de cáncer, es necesario además la promoción de los daños, es decir, la activación de vías metabólicas que desencadenen el daño que inicialmente se había hecho. A estos agentes se les ha llamado iniciadores y promotores que respectivamente generan y activan el daño genético. Por ejemplo el cáncer de piel de ratones puede ser provocado por la exposición prolongada a carcinógenos químicos como el benzopireno; sin embargo la aplicación aislada de esta sustancia no es suficiente para provocar un tumor, sino que sólo provoca un daño latente, que será desencadenado por promotores. Los promotores no son mutágenos pero pueden provocar cáncer en la piel anteriormente expuesta a iniciadores<sup>44</sup>. Es así que los factores ambientales han de atravesar diversas barreras espacio temporales, antes que sus efectos se realicen biológicamente en procesos cancerosos.

El cáncer es un evento raro en la difícil dinámica de los seres humanos. Entre el momento en que actúa el agente carcinógeno y el momento en que se manifiesta el cáncer puede transcurrir

37 Gibbs Way. *Roots of Cancer*. Scientific American. July 2003.

38 Alberts, Bruce, et al. *Molecular Cell Biology of de Cell*. 4<sup>th</sup> ed. Garland Publishing Inc, New York. (2002).

39 Por ejemplo, los rayos UV activan el enlace covalente entre dos timinas contiguas en el ADN, provocando un cambio en la conformación química de la cadena, potenciando un posible error de lectura tanto en la traducción como en la replicación del DNA.

40 Este fenómeno de ruptura de niveles de interacción y organización de la materia, tiene implicaciones epistemológicas sobre la especialización y separación del conocimiento de la realidad en ciertas disciplinas científicas.

41 Toxina producida por el moho que crece en las semillas del cacahuate cuando son almacenados en condiciones tropicales de humedad.

42 Esta familia de enzimas es responsable del metabolismo oxidativo de la mayoría de los fármacos y hormonas utilizados hoy en día.

43 Albert, B. Op Cit.

44 Los promotores más estudiados son los esteroides forboles, como el acetato de tetradecanoilforbol TPA, que actúa como un activador artificial de proteínas cinasas C activando la vía de señalización del fosfatidilinositol, relacionada a la regulación del ciclo celular. Ídem.

un período de entre 10 y 30 años. Entre los supervivientes de Hiroshima y Nagasaki, las leucemias y los cánceres aparecieron de 10 a 35 años después de la explosión de la bomba. Entre los fumadores, el período promedio entre el principio de la intoxicación por tabaco y la aparición de un cáncer es de 20 a 30 años. Cuando a principios del siglo los obreros de algunas fábricas de colorantes presentaron cánceres de la vejiga, el periodo entre el principio de la intoxicación (los obreros en aquella época trabajaban sin ninguna medida de protección) y la aparición del cáncer era de por lo menos 10 o 15 años<sup>45</sup>.

### ¿Pero qué es lo que ocurre a lo largo de este lento proceso? Figura 12.1

Obviamente no todos los daños al ADN provocan un fenotipo canceroso. Los genes dañados han sido clasificados en dos grandes categorías: los protooncogenes y los tumor supresor genes. Ambas categorías corresponden a diversos marcos teóricos sobre los mecanismos del proceso canceroso, y proponen un esquema donde alteraciones en la inhibición (tumor supresor) de los mecanismo tumorígenos y la activación de genes (oncogenes) involucrados en el comportamiento proliferativo y metastático de las células, resultan en el fenotipo canceroso.

En términos generales podemos decir que ambas categorías se refieren a genes que codifican para componentes de las vías que regulan el comportamiento social de las células en un contexto histológico. Son genes involucrados en mecanismos de señalización mediante los cuales las células individuales y sus vecinas activan o inhiben la división, la diferenciación y la muerte celular<sup>46</sup>.

Como resultado de estas alteraciones genéticas se obtiene un comportamiento canceroso que se hereda a los descendientes y que potencia la irrupción evolutiva de una masa de células malignas.

Desde este punto de vista, un tumor es una población de células anormales caracterizadas por un crecimiento temporalmente ilimitado y por la habilidad para crecer en al menos tres diferentes compartimentos histológicos: el compartimiento original; el mesénquima<sup>47</sup> del sitio

primario (tumor invasivo) y en el mesénquima distante (tumor metastático).<sup>48</sup> Esta definición enfatiza la naturaleza progresiva del crecimiento del tumor, el origen común de los tumores como crecimientos benignos, la adquisición gradual de autonomía, y su habilidad para crecer en nuevos tejidos alejados de su sitio de origen, es decir, su habilidad para la metástasis.

Si bien existen diferencias importantes en los tumores que crecen como células en suspensión (como las leucemias), la mayoría de los tumores crecen como una masa sólida de tejido.

Las características patológicas de un tumor son la velocidad de crecimiento en su estado primitivo, su tamaño en el momento de la metástasis, la velocidad del crecimiento de éstas y la masa que alcanza la totalidad de los tejidos cancerosos (tumor y metástasis) en el momento en que sobreviene la muerte del paciente. En cerca del 90% de los pacientes el crecimiento es regular y se efectúa de manera exponencial<sup>49</sup>.

Para mantener este ritmo de proliferación, las células cancerosas de un tumor, deben estimular su crecimiento con la ausencia (o presencia) de estímulos y regulaciones efectuadas por vía paracrina. Para ello las células malignas se estimulan autocrinamente<sup>50</sup>.

Así mismo las células dañadas genéticamente tienen que haber superado los procesos de reparación y de muerte celular programada (apoptosis).

Las células cancerosas deben romper las restricciones de crecimiento que imponen las uniones a otras células por medio de las CAM's (cellular adhesión molecules) y de las caderinas<sup>51</sup>.

Como podemos ver, las células cancerosas desarrollan mecanismos que les permite constituir una dinámica de proliferación a pesar de todas las restricciones moleculares impuestas por las mismas células y los tejidos. Logran esto a través de lentos procesos de alteraciones funcionales, que se van dando con la retroalimentación de nuevas

48 Connolly, James, et al. *Principles of Cancer pathology*. Cancer Medicine.

49 Tubiana. Op Cit. p 81.

50 La respuesta a varios factores de crecimientos sistémicos y parácrinos y sus inhibidores determina el crecimiento de células malignas en sitios particulares de los órganos. Esto lo logran estimulando el crecimiento en ciertas zonas y potenciado su habilidad para sintetizar y secretar factores de crecimiento autócrinos. Haier Jorg. *Models for tumor cell-endothelial cell interactions*. En The Cancer Handbook. Nature Group Ed.Londres 2001.p1012.

51 Boerner Julie, et al. *Overview of Oncogenesis*. En Alison Malcom, The Cancer Handbook. Nature Group Ed.Londres 2001.p26.

45Tubiana. Op Cit.p 77.

46 Albert B. Op Cit.

47 Células mesodermas indiferenciadas y organizadas que dan lugar a estructuras como el tejido conectivo, sangre, hueso y cartílago.

**Tabla 11.1. Jerarquía de aberraciones biológicas en carcinogénesis\***

| Nivel    | Aberraciones Estructurales   | Aberraciones funcionales   |
|----------|--|--|
| ADN      | Separación<br>Mutación<br>Minutos dobles<br>Translocaciones<br>Hipo/hiper metilación<br>Hipo/hiper ploidia                           | Sobre / infra expresión transcripcional.<br>Transcripción errada<br>Inestabilidad genómica   |
| ARN      | Copias inadecuadas<br>Copias excesivas<br>Copias alteradas   | Sobre /infra expresión traduccional<br>Traducción corrompida   |
| Proteína | Inadecuada<br>Exceso<br>Corrupción<br>Estructura primaria<br>Estructura secundaria<br>Estructura terciaria<br>Estructura cuaternaria | Sobre/infra / inactivo<br>Aberraciones en la función enzimática<br>Mal-Reparación del ADN<br>Mal-reparación del ADN -ARN<br>Mal-acoplamiento postraduccional<br>Daño en funciones regulatorias<br>Daño en señales de traducción<br>Daño en la maduración celular<br>Daño en el metabolismo |
| Organelo | Morfología nuclear aberrante<br>Incremento en la proporción núcleo/<br>citoplasma  | Sobre/ infra/ inactivo   |
| Célula   | Atipia   | Sobre/ infra/ inactivo<br>Inmadurez funcional<br>Sensibilidad aberrante a estímulos ex-<br>ternos de crecimiento   |
| Tejido   | Displasia<br><br>Carcinoma in situ<br>Incremento en la densidad de micro-<br>vasos<br>Invasión de sub-mucosas<br>Reacción estromal   | Dinámica de poblaciones desregulada (<br>incremento de proliferación y/o reduc-<br>ción de apoptosis)<br><br>Pérdida de adhesión celular<br>Migración celular<br><br>Neoangiogenesis<br>Degradación de la matriz celular   |
| Órgano   | Invasión local<br>Metástasis   | Trasgresión funcional<br>Efectos masivos   |

\*Viner Jaye, et al. Chemoprevention. En Alison Malcom, The Cancer Handbook. Nature Group Ed.Londres 2001.p1419

alteraciones genéticas<sup>52</sup>.

Sin embargo estos mecanismos no son suficientes para que un tumor crezca al ritmo observado en el cáncer. Cuando un tumor llega a un tamaño promedio de 1mm , necesita forzosamente alterar el microambiente del estroma<sup>53</sup>. Esta es la distancia máxima en la que el oxígeno y los nutrientes son capaces de difundirse al in-

terior del tumor<sup>54</sup>. Es por esto que la extensiva vascularización del tumor se incrementa conforme el tumor crece.

El estroma tiene una participación dual, ya que por un lado restringe estructuralmente el crecimiento del tumor, y por otro lado alimenta y provee de elementos necesarios para la expansión del mismo<sup>55</sup>. El microambiente celular está influenciado también por factores que afectan la totalidad de la dinámica celular<sup>56</sup> y que son

52 Alberts B. Op Cit,

53 Compuesto por agua, proteínas, proteoglicanos, glicosaminoglicanos, colágenos intersticiales, fibronectina, fibroblastos. Connolly J. Op Cit.

54 Boerner. Op Cit.

55 Connolly. Op. Cit.

56 Factores citolíticos, citostáticos, mutagénicos, de creci-

liberados por las mismas células tumorosas, por las células endoteliales, las células parénquimas y los leucocitos.

Es así que el tumor primario se constituye como una entidad autorregulable que incrementa permanentemente su tamaño y adquiere nuevas cualidades fenotípicas que lo hacen auto-determinarse en el área afectada.

El momento en que el tumor se disemina metastáticamente es sumamente importante pues en él la enfermedad loco-regional, curable mediante un tratamiento local, se extiende a todo el organismo. El tamaño del tumor en el momento en que se efectúa la diseminación varía particularmente con el tipo de tumor, pero por lo general es de un centímetro.

La diseminación de las células cancerosas implica la utilización de mecanismos moleculares sumamente complejos. La capacidad invasiva y migratoria requiere el rompimiento de las uniones que mantienen a las células juntas, requiere que las células tumorosas produzcan proteasas específicas que degraden la matriz extracelular y la membrana basal de los vasos sanguíneos. Las células trascienden entonces las fronteras del tumor primario y comienzan a migrar adhiriéndose al tejido conectivo e invadiendo el tejido dérmico. Las células entran después al sistema vascular moviéndose entre las células endoteliales y a través de los vasos sanguíneos. Estas células deben escapar a la vigilancia del sistema inmune y las fuertes condiciones biofísicas<sup>57</sup> del flujo sanguíneo. Deben adherirse efectivamente a las paredes de los vasos, secretar enzimas degradadoras, penetrar en la matriz extracelular del tejido invadido, reorganizar su citoesqueleto para moverse entre el órgano y proliferar autócrinamente hasta formar un tumor en otras regiones del cuerpo<sup>58</sup>.

---

miento, citocinas, de coagulación, de movilidad, de permeabilidad, enzimas de degradación, hormonas, nutrientes, factores fibrinolíticos y de invasión. Haier J. Op cit. p1013.

57 Las fuerzas del fluido de la microcirculación, la velocidad del flujo, la viscosidad del fluido y el torque celular son fuerzas que contrarrestan la adhesión de células tumorosas en condiciones vasculares. Haier Jorg. *Models for tumor cell adhesion and invasion*. En Alison Malcom, The Cancer Handbook. Nature Group Ed.Londres 2001.p986.

58 Ídem. P987.

## IV. NIVEL MÉDICO-TECNOLÓGICO.

- **Horizontes:** Fisiología del proceso canceroso. Relación Célula-tejido- homeostasis Diagnóstico, tratamiento y tecnologías médicas para el cáncer.
- **Disciplinas:** Biología Sistémica, Fisiología Medicina, Patología, Biología Molecular, Ingeniería Biomédica, Biotecnología.

### A) Sintomatología.

Mientras estos fenómenos celulares ocurren en el interior del enfermo, éste puede vivir sin darse cuenta de la grave y fatal enfermedad que se desarrolla en su interior.

No es sino hasta los daños adquieren escalas superiores, cuando los síntomas comienzan a manifestarse.

En muchas ocasiones los síntomas del cáncer se confunden con otras enfermedades, ya que la mayoría de los cánceres ocurren después de los 50 años de edad, es decir, en etapas del desarrollo donde la incidencia de enfermedades crónicas aumenta drásticamente.

La mayoría de los síntomas se deben a obstrucciones producidas por masas tumorales, es decir, son los daños en la homeostasis propios de la enfermedad.

Algunos de esos daños y sus síntomas son:

#### i. Obstrucción de conductos:

El tumor crece hasta alcanzar un tamaño en el que obstruye parcial o totalmente un conducto vital.

En el Cáncer de bronquios, al ser obstruidos por masas tumorales se disminuye el movimiento ciliar de las mucosas, provocando una bronconeumonía.<sup>59</sup> En el esófago, la obstrucción puede provocar disfagia, y es frecuentemente confundido con otras causas benignas. Los

tumores gástricos casi nunca ocasionan obstrucción, pero dañan la movilidad del intestino, provocando una saciedad rápida, anorexia, indigestión y náusea. Masas tumorales en el intestino provocan un cambio en el calibre de los excrementos, estreñimiento y/o diarrea así como calambres periódicos por esfuerzos del intestino. Carcinomas en páncreas o en los conductos biliares pueden provocar ictericias. En la uretra, las masas retroperitoneales o de la vejiga, provocan hidronefrosis, con síntomas muy vagos como las molestias al orinar o la disminución del flujo de orina.

#### ii. Espacio ocupados :

Las masas tumorales pueden reemplazar la sustancia del parénquima, éste tipo de tumoración representa un subconjunto dentro de las diversas formas en que se presentan los tumores. El ejemplo más claro es el tumor metastático del cerebro que se identifica hasta que existen daños en la actividad cerebral. Parálisis y coordinación y sensibilidad anormal, fallas de memoria y cambios de personalidad pueden ser síntomas de espacios ocupados por tumores.

En el hígado la ocupación puede provocar desde una ictericia hasta un enorme crecimiento que provoca trastornos digestivos, dolor y abultación en el abdomen.

Cáncer de testículo puede manifestarse con un cambio en la masa, el peso y la densidad del mismo, lo cual se diagnostica con un examen manual.

Cualquier aparición de inflamaciones o masas celulares de novo debe ser analizado por imagenología médica o por biopsia para descartar posible cáncer.

#### iii. Ulceración

Cualquiera de los cánceres del tubo digestivo superior pueden provocar úlceras y sangrados. Usualmente el sangrado es lento e intermitente y puede conducir a una anemia por deficiencia de hierro. La mayoría de las ulceraciones son poco atendidas y frecuentemente se ignoran las ulcera-

<sup>59</sup> Holland , Games F. *Cardinal Manifestation of Cancer.* Cancer Medicine. 6 th Ed. Hamilton (Canada): BC Decker Inc.2003

ciones superficiales durante semanas. La anemia inexplicable es el principal síntoma clínico de un problema de cáncer. Carcinomas del endometrio se presenta frecuentemente en etapas postmenopáusicas sin embargo cualquier sangrado fuera del ciclo menstrual merece sospechas.

Sangrado durante las relaciones sexuales es síntoma de una ulceración cervical, causado mayoritariamente por cáncer.

#### iv. Dolor.

Aunque vulgarmente se asocia inmediatamente al cáncer con síntomas muy dolorosos, esto es un error. La mayoría de los cánceres se desarrollan sin dolor. El dolor ocurre sólo cuando un tumor invade, presiona o estira un nervio o cuando un músculo liso se contrae en un esfuerzo por desviar un conducto obstruido o dañado. Dolores nuevos, inexplicables, fuertes y persistentes deben ser cuidadosamente considerado.

#### v. Pérdida de peso.

La pérdida inexplicable de peso, combinada con síntomas de fatiga o malestar en general pueden ser síntomas de algún cáncer. Aunque hay una multitud de enfermedades que pueden provocar estos mismos síntomas el cáncer no debe considerarse como la última causa de éstos.

#### vi. Expansión pleural o pericardial.

La expansión pleural o pericardial causada por cáncer puede conducir a disnea. En el torax, el carcinoma broncogénico, el mesotelioma, el cáncer de seno y de ovario y el cáncer primario de membranas serosas causan frecuentemente efusiones malignas.

#### vii. Perforaciones.

La perforación de la pleura por un tumor metastático, es un evento raro. La penetración transversal del cáncer gástrico en el colon provoca incomodidad abdominal, que es comúnmente malinterpretada hasta que un ataque súbito de diarrea prominente se presenta.

#### viii. Fiebre.

La fiebre de origen desconocido que persiste por más de 1 semana puede tener al cáncer entre sus posibles causas. La enfermedad de Hodgkin,

ciertos linfomas, leucemia aguda, el cáncer del riñón, y los cánceres del hígado son los principales tipos en la lista de neoplasias que pueden causar la fiebre. Ciertos cánceres predisponen a las infecciones debido a ulceraciones, obstrucciones o leucopoesis desordenada.

#### ix. Hiperactividad endocrina.

Hiperadrenalismo, que algunas veces es síntoma de hirsutismo, puede indicar un cáncer adrenal. Hiperparatiroidismo puede provenir del cáncer de la glándula paratiroidea y puede imitarse por el cáncer ovárico y carcinomas escamosos.

#### x. Asintomatología.

Desafortunadamente la mayoría de los cánceres en los inicios de su patogénesis son casi siempre asintomáticos, por lo que sólo unos pocos son detectados por programas de detección y la mayoría siguen siendo encontrados sólo después que el paciente solicita atención médica para los síntomas relacionados con su tumor<sup>60</sup>.

## B) Detección precoz.

La detección precoz comprende tanto el diagnóstico precoz que se practica en la población que muestra síntomas como el tamizaje practicado en la población que no muestra síntomas, pero que corre riesgos. Es por esto que un mayor conocimiento de los signos y síntomas del cáncer facilita la detección precoz de la enfermedad<sup>61</sup>, antes de que el tumor alcance un tamaño suficiente (al menos 1g) para ser detectado en exámenes clínicos. El examen preventivo en una fase inicial ocasiona que el pronóstico sea mejor, pues en general la diseminación metastática se inicia al concluir la fase preclínica y al principio de la fase clínica.

Sin embargo la detección precoz sólo surte efecto si va acompañado de un tratamiento eficaz.

60 Poltis Sharon. *Introduction to the Diagnosis of Cancer*. En Alison Malcom, *The Cancer Handbook*. Nature Group Ed.Londres 2001.p463.

61 OMS. *Programas Nacionales de lucha contra el Cáncer*. Resumen de orientación. 2002. Ginebra.pag xiii.



## C) Diagnóstico.

Lamentablemente, la mayoría de los cánceres son detectados cuando han crecido lo suficiente para interferir con la función de un órgano específico o cuando causa dolor o cualquier otro síntoma. Sólo entonces el paciente reporta estas anomalías a un médico, el cual deberá de establecer el diagnóstico de la enfermedad.

Sin embargo el diagnóstico del cáncer no es un procedimiento simple. Exige una combinación de evaluaciones clínicas minuciosas e investigaciones diagnósticas que comprenden la endoscopía, la imagenología, la histopatológica, la citología y los estudios de laboratorio.

### i. Imagenaría médica.

#### 1) Radiodiagnóstico.

Este quizás es la técnica más barata y por lo tanto la más usada en la detección del cáncer. La sencillez y la calidad de sus imágenes, le ha convertido en el examen básico para explorar el pulmón, el esqueleto y tejidos blandos como el del seno.

Esta técnica se sirve de sustancias de contraste más densas (barita, yodo, etc) o menos densas (aire) que los tejidos, posibilitando el estudio del tracto digestivo, cavidad uterina, las cavidades renales, la vejiga, etc. Así mismo, es posible inyectar estas sustancias en torrente sanguíneo para ver la red arterial en órganos específicos.

#### 2) Tomógrafos.

En estos aparatos, la precisión de la visualización se incrementa gracias a la rotación del generador de rayos X en torno al enfermo, que hace desaparecer las imágenes que no se encuentran en el plano del corte transversal.

La imagen se reconstruye con la ayuda de una computadora, que hace la síntesis tridimensional de las imágenes obtenidas durante la rotación. Gracias a esta precisión, es posible descubrir y delimitar tumores en condiciones excelentes.

#### 3) Ultrasonidos.

Es una de las técnicas más baratas. Los ultrasonidos son vibraciones mecánicas (al igual que el sonido). Su velocidad de propagación de un medio está relacionada con el estado sólido, líquido o gaseoso del mismo. La propagación de

un haz de ultrasonidos en el organismo proporciona información sobre la forma y la dimensión de las viseras, es decir, sobre la posible existencia de heterogeneidad dentro de éstas.

Esta técnica es muy útil en tejidos cuyas densidades son muy parecidas a los tejidos contiguos como en el hígado, el bazo, la próstata, entre otros.

#### 4) Resonancia Magnética Nuclear.

En este examen, el organismo es sometido a un intenso campo magnético (de 0.2 a 0.3 teslas). Los núcleos de los átomos que contienen un número non de partículas (en particular el Hidrógeno) se orientan bajo la influencia de este campo. Esta orientación se modifica con un campo magnético complementario y se interrumpe bruscamente, los átomos recuperan entonces su orientación de equilibrio y emiten ondas electromagnéticas. La recepción de estas ondas permite construir diferentes tipos de imágenes que ponen de manifiesto no solamente las diferencias de concentración del átomo estudiado, sino también las fuerzas de enlace que a las que están sometidos.

Las imágenes del RMN pueden proporcionar informaciones más complejas que el tomógrafo sin la necesidad de exponer al paciente, (que muchas veces son niños), a rayos X, ni a sustancias densas que pueden dañar el organismo del mismo. Esta técnica es una de las más eficientes para establecer y delimitar ciertos tipos de metástasis, sin embargo los aparatos son demasiado costosos, por lo que su uso está sumamente restringido.

#### 5) Medicina Nuclear.

Se basa en el empleo de isótopos radioactivos y la captación de sus emisiones. Estos isótopos se introducen en las moléculas fijas en forma selectiva en tejidos tumorales que después pueden ser localizados, gracias a centellografías que proporcionan una imagen de sus distribución en el organismo estudiado o de la molécula marcada por ellos. De este modo, se obtienen informaciones de gran valor para el estudio de las lesiones de la tiroides (con yodo radioactivo), del esqueleto, del hígado y del cerebro. Estos estudios son muy valiosos ya que pueden proporcionar informaciones sobre la morfología y la actividad funcional de los tejidos a la vez.

**Tabla 11.2 Componentes histológicos de una displasia /atipia epitelial.\***

---

|   |
|---|
| Estado Nuclear.   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tamaño incrementado</li> <li>• Forma irregular</li> <li>• Teñido incrementado</li> <li>• Polimorfismo ( tamaño , forma y teñido variable)</li> </ul> |
| Estado del Nucleolo ( en glándula epitelial)  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tamaño incrementado</li> <li>• Forma irregular</li> <li>• Teñido incrementado</li> </ul>   |
| Maduración y Diferenciación celular   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anormal</li> <li>• Ausente</li> </ul>  |
| Mitosis Celular   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Número incrementado</li> <li>• Estructura anormal.</li> </ul>  |

---

\*Viner Jaye, et al. Chemo-  
prevention. En Alison Malcom, The Cancer Handbook.  
Nature Group Ed.Londres 2001.p1419

**6) Endoscopia.**

Mediante el uso de fibroscopios flexibles , en fibra de vidrio, de unos milímetros de diámetro y cuyo extremo está provisto de una cámara que permite ver las paredes del órgano, se ha aumentado las posibilidades de exploración en cavidades como la tráquea , bronquios , esófago , estómago , colón y vedija.

**ii. Patología.**

Hay más de 300 tipos de tumores, cada uno con una biología característica., además cada tumor tiene un desarrollo histórico y progresión particular. El tremendo avance en todos los campos de la oncología requieren de mucha información adicional y una comprensión cabal del tumor particular de cada paciente, que permite la clasificación más apropiada para la investigación, el pronóstico y la intervención terapéutica.

Detalles como: el tipo y origen de tumor, su diferenciación, grado de invasión, el número de nódulos linfáticos con o sin tumor metastático, su arquitectura, la presencia o ausencia de receptores para hormonas, la actividad de enzimas

específicas, la presencia de ploidias, la frecuencia de mitosis y el porcentaje de células en el fase S del ciclo celular, todos estos pormenores pueden ser relevantes en la valoración patológica de la neoplasia (Tabla 12.2).

El muestreo del tejido es una prueba determinante para el diagnóstico eficiente de la enfermedad. La histoquímica, inmunoquímica, y la microscopía electrónica son herramientas necesarias para el diagnóstico de un 10 y 15 % de los tumores sólidos. Así mismo, los patólogos quirúrgicos colaboran estrechamente con citopatólogos para diagnósticos que involucran células exfoliadas , así como con patólogos clínicos que hacen uso de otras técnicas como cultivo de microorganismos, citometría de flujo y pruebas especializadas de laboratorio de naturaleza bioquímica, inmunológica o molecular. El diagnóstico esperado de estas pruebas dependerá por lo tanto de la calidad de la muestra así como de la capacidad de síntesis que permita integrar cada uno de los resultados en un diagnóstico comprensivo cuya información es crucial para el cuidado clínico del paciente.

De todos los métodos disponibles para efectuar el diagnóstico del cáncer, sólo el examen del tejido al microscopio es confiable pues es sumamente difícil distinguir entre un tumor benigno y uno maligno con las técnicas de imagenaría.

**ii. Diagnóstico molecular.**

Este tipo de pruebas se encarga de investigar y detectar errores que causan enfermedades en el nivel del ADN. La mayoría de los métodos usados con este propósito son automatizados y requieren hallar y detectar alteraciones sumamente pequeñas (Tabla 12.3), por ejemplo mutaciones puntuales en el gen ras. Para este tipo de detecciones son necesarias pruebas génicas, ya que se tienen que encontrar una letra en una sola palabra (codon), dentro de un párrafo (exon), en un libro (gene), localizado en alguno de los estantes (cromosomas) del librero (genoma).

**iii. Citometría**

Esta es una técnica que permite hacer mediciones sobre células individuales. Hay dos tipos de citometría : de flujo y de imagen. En la de flujo las células se encuentran en suspensión y pasan una por una, a través de un orificio siendo detectadas por un láser, con base en su tamaño,

**Tabla 11.3. Escala del daño en el DNA en los diagnósticos moleculares.**

| Pares de bases afectados.         | Tecnología apropiada  | Ejemplos Clínicos.   |
|-----------------------------------|---|--|
| 1-10 <sup>6</sup>                 | Pruebas génicas <ul style="list-style-type: none"> <li>• Southern blot</li> <li>• PCR</li> <li>• Microarreglos</li> <li>• Secuenciación</li> <li>• Truncamiento proteico</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Linfoma , población clonal</li> <li>• Mutaciones puntuales en H-ras</li> <li>• Deleciones grandes en p53</li> <li>• Mutaciones en genes BRCA1</li> <li>• Otras mutaciones en BRCA1</li> </ul> |
| 10 <sup>6</sup> - 10 <sup>8</sup> | Análisis de cariotipo, FISH   | BCR/ABL t(9;22)<br>RARα/PML t(15;17)   |
| 10 <sup>9</sup>                   | Citometría , flujo, imagen  | Aneuploidias en carcinomas de colon y de seno.   |

estructura interna y la presencia de marcadores fluorescentes. En la citometría de imagen, las células son analizadas a través de un microscopio y una cámara que analiza sus características. Ambas técnicas pueden medir la cantidad de ADN marcado dentro de una célula. Varios tipos de cánceres presentan una ploidía en la que se incrementa considerablemente su cantidad de ADN. Algunas tienen el equivalente a 40 cromosomas de más. Este tipo de ploidías pueden ser detectados por citometría. Citometría de flujo produce una medida precisa de la fracción de células que se encuentran en fase S.

#### iv. Análisis cromosomal.

El cariotipo es el procedimiento que permite visualizar los cromosomas. El estudio se realiza con el cultivo de células, recolectándolas en el punto medio de la mitosis, y untando los cromosomas en un frotis. Las traslocaciones de los brazos de los cromosomas 9 y 22 son comunes en leucemias mieloides y pueden visualizarse con un estudio como éste.

#### v. Hibridización fluorescente in Situ (FISH).

Debido a que los cromosomas sólo emergen

en procesos mitóticos, el estudio de cariotipo no puede realizarse en células que estén en otro estado. El FISH usa sondas químicas que se unen a secuencias específicas de cada cromosoma, posibilitando la visualización de los defectos en cromosomas mediante el microscopio. La hibridación de sondas a cromosomas es una importante ayuda para producir un mapa físico del genoma humano y permite hacer análisis detallados de los cambios físicos en el genoma.

Combinando los estudios de cariotipo y FISH, un número de eventos cromosomales no azarosos han sido detectados en una variedad de cánceres. Cada tipo de aneuploidias en células cancerosa, tienen algún cromosoma roto, suprimido o duplicado. Sin embargo, cada célula es diferente en los fragmentos detectados. El interés está en aquellas anomalías idénticas que pueden ser vistos en todas las células. Estas marcas, establecen un linaje y una historia de los posibles eventos iniciales del tumor que permiten establecer un mejor diagnóstico y tratamiento.

#### vi. Pruebas Génicas.

##### 1) Southern Blot.

No fue sino hasta después de 1975 que los estudios genéticos comenzaron a trascender las pruebas de entrecruzamiento que se habían venido haciendo desde el siglo XIX. El Southern Blot (llamado así por su inventor Ed Southern) es un método para analizar el ADN, cortándolo en piezas con una enzima de restricción; separando las piezas de acuerdo al tamaño con una electroforesis y sondeando el ADN con hibridización para identificar segmentos de interés. El mismo procedimiento para el ARN es llamado Northern blot y cuando se aplica a proteína es Western Blot.

Estos métodos han sido usados para determinar genes que han sido traslocados en el linfoma de Burkitt de su sitio normal en el cromosoma 8 a un sitio adyacente al gene de la cadena pesada de la inmunoglobulina en el cromosoma 14. Se hace un Southern Blot a través de una sonda marcada del gen c-myc, para demostrar esta translocación. También se puede ver la expresión de este gene en las células tumorosas con un Northern Blot, y así valorar el grado en que la quimioterapia está afectando el tumor.

##### 2) PCR

Sin embargo la reacción en cadena de la polimerasa de ADN ha venido a reemplazar los estudios Southern. Esta técnica se ha automatizado y es usada para detectar genes dañados como el BCR/ABL con tan sólo unas cuantas células cancerosas. Esta técnica es muy útil también para detectar si el genoma de virus se ha insertado en el ADN celular, provocando la activación de oncogenes.

### 3) Microarreglos.

El método (desarrollado el 1997 por Fodor) usa la luz par dirigir la síntesis de fragmentos pequeños de ADN en un chip semiconductor. Sobre un sustrato de 10 mm, un arreglo de 32 por 32 sitios (o más) individuales es establecido. En cada sitio, un nucleótido es agregado a la vez y sondas de oligonucleotidos son construidas por síntesis química. El disfraz lumínico permite dirigir exclusivamente cada uno de los 1024 sitios. El resultado es un chip con 1024 sondas específicas de oligonucleotidos de ADN que pueden ser expuestas para hibridizarse con una solución prueba. El chip hibridizado es leído después con microscopio confocal. Esta técnica ha posibilitado el análisis de mutaciones en BRCA1 en diferentes procesos cancerosos.

### 4) Importancia del diagnóstico.

No hay que olvidar que los enfermos con un diagnóstico precoz de determinados tipos de cáncer, por ejemplo de cuello uterino, mama, testículo, o melanoma, que reciben un tratamiento óptimo tienen a los cinco años un índice de supervivencia del 75 % o superior. Aunque hay excepciones, como el índice de supervivencia de los enfermos de cáncer de estómago, páncreas, hígado, estómago y pulmón que no suele llegar al 15%.

## D) Tratamiento

Como hemos visto el primer tratamiento histórico para el cáncer fue la cirugía – y aún lo es-, pero la radioterapia y la quimioterapia también desempeñan un papel importante.

Todas las disciplinas terapéuticas tienen el mismo objetivo: eliminar la totalidad de las células cancerosas y dejar el menor número posible en los tejidos sanos contiguos ya que con un reducido número de ellas es posible causar una

recaída.

### i. Cirugía.

Su objetivo es extirpar la totalidad del tumor y sus posibles prolongaciones en los tejidos contiguos (debido a la infiltración). Es por esto que se da un margen de seguridad de 1 a 2 cm. siempre que no se dañe un órgano vital.

Para estudiar la posible metástasis del tumor extirpado, por lo general también se extraen los ganglios (ya que la migración de células cancerosas se efectúa fundamentalmente a través del sistema linfático) de los primeros plexos ganglionares.

Algunas metástasis pulmonares, si son únicas o poco numerosas, y las hepáticas, si están localizadas en un solo lóbulo, pueden retirarse quirúrgicamente posibilitando una curación más definitiva.

Así mismo la cirugía ha cobrado mucha importancia para los balances postoperatorios en la reconstrucción de los órganos después de la extirpación de tumores.

### ii. Radioterapia.

Al igual que la cirugía, la radioterapia es un tratamiento loco-regional. La acción de la radioterapia consiste en dañar el sistema de replicación de las células, lo que les imposibilita dividirse o propiciar la muerte de las células engendradas. Cuánta más elevada sea la dosis, mayor es el número de células que ataca. Es por esto que es necesario no dañar una proporción muy elevada de células sanas a fin de evitar complicaciones. El margen de seguridad entre las dosis necesarias para la curación y aquellas capaces de provocar complicaciones es limitado. La ventaja principal de este tratamiento es que permite evitar o limitar el uso de la cirugía. Sin embargo en los tumores en los que las células se dividen con frecuencia, el lapso entre la desaparición del total de la célula es sólo de algunos días, además no hay diferencia sistemática entre la radiosensibilidad de las células sanas y las cancerosas.

Las dosis necesarias para esterilizar un cáncer dependen del tipo histológico y del volumen del tumor. Son más elevadas cuando el tumor es más voluminoso.

Además es necesario vigilar y verificar la tolerancia local (piel mucosas, etc), y general (he-

matológica, intestinal) de la radiación. Si las reacciones son muy notorias (eritema, mucosidad, diarrea, vómito) se puede disminuir el ritmo de la radiación o el tamaño de volumen blanco.

Las combinaciones son útiles. El papel de la cirugía es extirpar el tumor mediante una operación limitada pues enseguida la radioterapia tiene que ayudar a esterilizar las propagaciones neoplásicas en los tejidos contiguos.

**Tabla 11.4 Clases de terapia molecular anticancer.**

| <b>Anticuerpos</b>                  |  |
|-------------------------------------|--|
| Anti-angione-<br>nesis              | Bloquea factores angiogénicos del tumor  |
| Anti-CD20                           | Identifica y destruye epitopos en células del linfomas                           |
| Anti-HER2                           | Bloquea receptores celulares de membrana   |
| Anti-MDR                            | Bloquea glicoproteínas g170 y disminuye resistencia a drogas                     |
| Anti-p53                            | Ataca células que sobreexpresan p53  |
| <b>Inhibidores Enzimáticos</b>      |  |
| Cinasas de tiro-<br>sinas<br>CDK    | Receptores de membrana celular<br>Ciclo celular                                  |
| Farnesil Transfe-<br>rasa           | Bloquea la unión con la proteína ras   |
| <b>Oligonucleótidos antisentido</b> |  |
| bcl-2                               | Restaura apoptosis   |
| p53                                 | Restaura checkpoints   |
| ras                                 | Inhibe la traducción de ras  |
| <b>Virus</b>                        |  |
| p53                                 | Restaura la secuencia original del gene supresor de tumores                      |
| O15                                 | Se replica en células deficientes de p53, causando la lisis de la célula tumoral |
| <b>Vacunas</b>                      |  |
| anti-HPV                            | Induce inmunidad celular mediada al virus HPV                                    |

### iii. Quimioterapia.

Existen varios productos químicos que pueden matar las células cancerosas y sanas, tal y como la radioterapia lo hace.

La quimioterapia se descubrió durante la segunda guerra mundial a consecuencia de un accidente de un barco que transportaba un gas asfixiante. Se detectaron fugas en los tanques y se observó una disminución en el número de glóbulos blancos en los sujetos contaminados. Un médico estadounidense, Gilman, usó estos productos (iperita) en el tratamiento del cáncer en los tejidos hematopoiéticos: leucemias y hematosarcomas<sup>62</sup>. Poco a poco se identificaron nuevas drogas citotóxicas eficaces. Algunas de ellas son: metotrezato (1948), actinomicina D (1952), 5-fluoro-uracilo (1957), ciclofosfamida (1958), bleomicina (1962), adriamicina (1973), derivados del platino (1976) y elipticina (1982).

Los agentes usados en la quimioterapia, tienen diversos mecanismos de acción. Algunos de ellos interactúan directamente con el DNA, deteniendo la replicación del mismo. Otros actúan como inhibidores de la topoisomerasa, provocando que los sistemas de replicación y de traducción se vean drásticamente afectados. Algunos interactúan con los microtúbulos deteniendo su polimerización y por lo tanto impidiendo el desarrollo de la mitosis celular.

Recientemente se han utilizado citocinas y anticuerpos que tienen efectos antitumorígenos, como la interleucina 12, 1 $\alpha$ , y el TNF.<sup>63</sup>

La quimioterapia actúa sobre todo el organismo y afecta a las células cancerosas dondequiera que se encuentren. Éstas es una de sus ventajas. Sin embargo tienen el inconveniente de actuar sobre los tejidos sanos, principalmente sobre los tejidos hematopoyéticos lo que aumenta la toxicidad y limita la cantidad de medicamentos que se pueden administrar. Debido a la gravedad de los efectos tóxicos, generalmente las sesiones se llevan a cabo cada cuatro semanas a fin de que los tejidos sanos tengan tiempo para repararse.

La concentración de medicamentos en los te-

<sup>62</sup> Tubiana, Op Cit.

<sup>63</sup> Siddik, Zahid. *DNA-interactive Alkylating agents and antitumor platinum-based drugs*; Koh, Yasuhiro, et al. *Topoisomerase inhibitors*; Blagosklonny Mikhail, *Antimicrotubule Agents*; Sznol Mario, et al. *Antibodies and recombinant cytokines*. Todos en The Cancer Handbook. Nature Group Ed. Londres 2001.

tidos es el resultado de fenómenos más complejos que varían de un paciente a otro: destino del medicamento una vez que ha llegado al torrente sanguíneo, velocidad de degradación, fijación relativa en los diferentes tejidos que se afectan, permeabilidad de membranas celulares. Además una misma concentración de medicamento actúan diferenciadamente sobre las células según sus características bioquímicas, el estado del ciclo celular. Cabe agregar que algunas células inicialmente sensibles al medicamento pueden tener como descendientes células resistentes, lo que no se observa con las radiaciones.

#### **iv. Terapia molecular:**

Los oligonucleótidos antisentido son piezas de ADN complementarios a ciertos ARN mensajeros de genes involucrados en el cáncer, como el c-myc. Este tipo de nucleótidos son llamados oligonucleótidos antisentidos por que la secuencia del ADN es la secuencia complementaria del ARN. Al entrar en la célula, estos oligos se enlazan con las cadenas de ARNm específicos para proteínas como las que se sobreexpresan en las células cancerosas, como a ras o myc..

Los anticuerpos son usados también para inhibir la actividad cinética de factores de crecimiento y para bloquear proteínas de membrana involucrados en procesos de angiogenesis. Figura 12.4.

## V. NIVEL ÉTICO-POLÍTICO

- **Horizontes:** Estado psicosocial del paciente, familia, sociedad. Sentido ético, político y filosófico de la enfermedad y de su trabajo de investigación, tratamiento y prevención. Dilema Moderno.
- **Disciplinas:** Psicología, Economía, Política, Filosofía, Ética,

En las últimas décadas y gracias al auge en todas las ciencias y tecnologías, hemos sido testigos de importantes progresos científicos en el diagnóstico y tratamiento del cáncer.

El conocimiento cada vez mayor de los síntomas y signos del cáncer es importante para facilitar la detección precoz de la enfermedad. Allí donde se dispone de pruebas y servicios apropiados, el cribado de los individuos aparentemente sanos permite revelar la presencia de cáncer en fases iniciales o precursoras, cuando el tratamiento puede ser más eficaz. Pero con demasiada frecuencia los limitados recursos disponibles se utilizan para tratar a pacientes que, con la enfermedad ya avanzada, no se benefician verdaderamente del tratamiento.

El tratamiento disponible para determinadas localizaciones es cada vez más eficaz, sin embargo el acceso insuficiente a los tratamientos y la demora en la búsqueda de atención médica contribuyen a reducir las tasas de supervivencia en la mayoría de los países en desarrollo.

Como vimos en el capítulo primero, el Mundo es estructuralmente desigual en todos los ámbitos del desarrollo de la vida humana. Mientras algunos países o sectores sociales, gozan con la posibilidad de atenderse médicamente y de resolver decorosamente la reproducción de su vida, otros apenas y tienen la suficiente energía para tratar de sobrevivir un día en un mundo con menores oportunidades laborales y sin prestaciones sociales.

Millones de personas en todo el mundo sufren no sólo de cáncer, sino también de otras dolencias

crónicas y potencialmente mortales en fases avanzadas. Tales dolencias pueden incluir desde desnutriciones, hasta enfermedades emocionales que arrastran a los pacientes o familiares a salidas adictivas. En estos casos en que las medidas de prevención han fracasado y se carece de acceso a tratamiento curativo, los pacientes y sus familiares caen en la desolación y desesperación total.

Estas dolencias afectan a la gente en todas las dimensiones de la vida humana: física, psicológica, económica, social y espiritual. La soledad y la estigmatización no hacen sino agravar el sufrimiento físico.

Es así que el sentido ético de la salud trasciende la relación inmediata entre el médico y el paciente, ya que incluye el ámbito propio de las políticas que en materia de salud toman los gobernantes para con la población de todas las naciones. La privatización de los sectores públicos de salud, ha generado una población creciente de excluidos sin acceso a las instituciones y medidas de salud, trabajo y cultura.

La asignación y distribución del gasto social en materia de salud requiere de un sentido y dirección política determinada. Así mismo el presupuesto destinado a la investigación global de la enfermedad está relacionado con un diseño a mediano y largo plazo de creación de tecnologías, que busquen resolver o al menos reducir la dependencia científico-tecnológica que tienen los países en desarrollo con respecto a las grandes potencias mundiales; sin embargo la dependencia sigue siendo abismal.

La adopción de medidas que garanticen la prestación de buenos cuidados paliativos es un componente esencial de cualquier programa de lucha contra el cáncer, sin importar el grado de “desarrollo” del país. Los cuidados paliativos permiten mejorar la calidad de vida de los enfermos de cáncer y de sus familiares, afectados por los problemas derivados de una enfermedad amenazadora de la vida, porque previenen y buscan aliviar el sufrimiento mediante la pronta identificación y la evaluación y el tratamiento

precisos de los dolores y otros problemas de orden físico, espiritual y psicológico<sup>64</sup>.

Sin embargo, en términos reales el progreso económico y tecnológico parecen estar lejos de realizarse en las mayorías humanas, y actualmente no sólo hay un acceso restringido a las mínimas medidas sanitarias y servicios de salud para los enfermos del cáncer, sino que incluso no hay suficiente interés real en proporcionar siquiera la morfina necesaria para sobrellevar la agonía de los pobres.

La muerte casi inminente de los enfermos del cáncer no es el tránsito de una individualidad viva a una estadística de muertes nacionales o mundiales. La muerte del paciente representa en la mayoría de los casos, el derrumbe de la economía y la estabilidad familiar, así como la incertidumbre para los seres que dependían del paciente.

Las instituciones y los gobernantes principales de la mayoría de los países, no han realizado programas de lucha contra el cáncer que tomen en cuenta la dimensión psicosocial de esta enfermedad. El dolor del paciente y de sus familiares debe ser resuelto o atendido por ellos mismos. Las responsabilidades mundiales sobre el cáncer y sobre los problemas socioeconómicos relacionados con esta enfermedad aún no han sido asumidas y la perspectiva en muchos países es negra, ya que los procesos político-económicos siguen siendo determinados por luchas de poder entre sectores minoritarios.

El panorama social del cáncer se ve absorbido por el horizonte bárbaro del mundo moderno, por lo que la concepción ético-filosófica del sentido de la humanidad es un tema tan importante como cualquier cura del cáncer u otros problemas mundiales.

El sentido social que se le da a la vida y a la muerte han sido subsumidos por una modernidad que empuja a los hombres a vivir al día, sin reflexionar y actuar sobre el Ser del Hombre en el Mundo. La muerte, como destino inexorable de todos los hombres ha dejado de ser un problema y se ha convertido en una más de las casualidades y determinaciones absurdas de nuestra vida. La consideración sobre la muerte y la enfermedad reflejan aspectos éticos sobre la forma en que los sujetos se consideran así mismos, y sobre las de-

cisiones políticas, económicas y espirituales que harán a lo largo de su corta y difícil existencia.

El trabajo intelectual, como el de la medicina y la ciencia, son alimentados por el trabajo bruto de miles de millones de seres humanos que esperan impacientemente los frutos de tales disciplinas. Sin embargo, la resolución efectiva de los principales problemas de salud que hoy aquejan a la humanidad, difícilmente podrán resolverse por estas disciplinas si no hay un cambio en el modo en que los hombres se relacionan entre sí, así como en el sistema de necesidades que activan el trabajo de todos los hombres. Los programas de estudio e investigación tendrán que generar y adaptarse a estos cambios si pretenden ser coherentes con el sentido crítico de todas las ciencias.

El problema del cáncer se convierte así, en una arista del dilema moderno de la humanidad como totalidad. Una modernidad sustentada por una lógica absurda de acumulación de riquezas, de guerras, injusticias y de una profunda incertidumbre histórica.

Así pues, la lucha esencial contra el cáncer considerado en su contexto social, también tendrá que sumarse a la lucha mundial por desvelar, erradicar y superar las causas esenciales (económicas, políticas, jurídicas y culturales) de la desigualdad, la enajenación, la explotación y la exclusión laboral; de la fetichización del lenguaje y la cultura de masas; de la destrucción de los ecosistemas y las relaciones alienadas entre los hombres y mujeres.

<sup>64</sup> OMS. *Programas Nacionales de lucha contra el Cáncer*. Resumen de orientación. 2002. Ginebra, pag xiii.



# 12. Bibliografía



*La escritura metódica me distrae de la presente condición de los hombres. La certidumbre de que todo está escrito nos anula o nos afantasma. Yo conozco distritos en que los jóvenes se prosternan ante los libros y besan con barbarie las páginas, pero no saben descifrar una sola letra. Las epidemias, las discordias heréticas, las peregrinaciones que inevitablemente degeneran en bandolerismo, han diezariado la población. Creo haber mencionado los suicidios, cada año más frecuentes. Quizás me engañen la vejez y el temor, pero sospecho que la especie humana —la única— está por extinguirse y que la Biblioteca perdurará: iluminada, solitaria, infinita, perfectamente inmóvil, armada de volúmenes preciosos, inútil, incorruptible, secreta.*

*Borges JL. La Biblioteca de Babel. Ficciones. Espasa, 1999.*

1. Aboelela S. et al. **Defining interdisciplinary research: conclusion from a critical review of the literature.** Health Research and educational trust. Vol. 42. Febrero 2007.
2. Abón Perez. **Nueva Geografía Universal.** Volumen VIII. Ediciones IBC.1980.
3. Abbot .Alson. **On the offensive.** Nature, Vol 416, 4 April 2002.
4. Alberts , Bruce, et al. **Molecular Cell Biology of de Cell.**4th ed.Garland Publishing Inc, New York.2002
5. Albert R. And Barabási Al. **Emergence of scaling in random networks.** Science, 286, 509.(1999).
6. Albert R. And Barabási Al. **Statistical mechanics of complex networks.** Review of Modern Physics, volume74, January 2002.
7. Albert R. H.Jeongs and Barabási A. **Error and attack tolerance of complex networks.**Nature, 406 ;378. (2000)
8. Albin Adriana y Sporn Mcihael. **The tumour microenvironment target for chemoprevention.** Nature Rev Cancer. Vol. 7. Feb 2007.
9. Alison Malcom, **The Cancer Handbook.** Nature Group Ed.Londres 2001
10. Amador Gonzalez. **La fortuna La fortuna de Slim creció 71% en sólo un año, reporta Forbes.** La jornada.11, Marzo,2005. www.jornada.unam.mx
11. American Cancer Society Inc. **The History of Cancer.** ". 2002.
12. Anderson A. **Integrative mathematical oncology.** Nature Reviews Cancer. Vol. 8. Marzo 2008.
13. Aristóteles. **Física.**UNAM.2001.
14. Aristóteles. **Metafísica.** Ediciones libertador. Traducción de Alex Shantytown. Argentina. 2003.
15. Bacon Francis. **Novum Organum.** Sarpe. 1984.
16. Balmain Allan, et al. **The genetics and genomics of cancer.** Nature Genetics Supplement. Vol 33 March, 2003.
17. Banco Internacional de Reconstrucción y Fomento/BANCO MUNDIAL. **Informe sobre el Desarrollo Mundial 2000/2001.** Lucha contra la pobreza. Washington.p 3
18. Barabási A. Oltavi Z. **Network Biology: Understanding the cells functional organization.** Nature Reviews Genetics. Vol 5. Feb. 2004.
19. Barabási A. y Bonabeau E. **Scale Free Networks.** Scientific American, Mayo,2003.
20. Barabási AL,et al. **Scale free and hierarchical structures in complex networks.** 2002.
21. Barabási Al ,Albert R. And H.Jeong. **Mean field theory for scale free random networks.** Physica A.272; 173-187.(1999)
22. Baylin Stephen B. and Schuebel Kornel E. **The epigenomic era opens.** Nature Vol.448. 2, August 2007.
23. Benjamín, Walter. **Tesis de filosofía de la historia.** Escritas entre 1940 y 1955. Folletos Etcétera.www.marxist.org
24. Bertalanffy, Ludwing Von. **Teoría General de los sistemas.** FCE. México.1968.
25. Beyer A, et al. **Integrating physical and genetic maps: from genomes to interaction networks.** Nature Review Genetics. Vol. 8 September, 2007.
26. Bishop M, and Weinberg R. **Molecular Oncology.** Scientific American Inc. New York. 1996.
27. Blagosklonny Mikhail, **Antimicrotubule Agents.** En The Cancer Handbook. Nature Group Ed.Londres 2001
28. Boerner Julie, et al. **Overview of Oncogenesis.** En Alison Malcom, The Cancer Handbook. Nature Group Ed.Londres 2001.p26

29. Borges JL. *Ficciones*. Espasa, 1999.
30. Borges, Jorge Luis. *Nueva Antología Personal*. Ed siglo XXI.1968.
31. Braun E. *Caos , fractales y cosas raras*. FCE.1996
32. Bray Dennis. *Molecular Networks: the top-down view*. Science, Vol 301, 2003.
33. Buchman T. *The community of the self*. Nature. Vol.420. 2002.
34. Canguilhem Georges *Lo normal y lo patológico*. Siglo XXI. 1984.
35. Cannon Walter. *The wisdom of the body*. New York. W.W.Norton.1932. p24.
36. Capasso, Luigi. *Antiquity of Cancer*. International Journal of Cancer. 113, 2-23 (2005).
37. Castañeda Fernando. *Las disciplinas modernas y el ideal interdisciplinario: estudio de 3 casos*. En *Irrupción del discuro inter y transdisciplinario*. Noé Jitrik. compilador. UNAM.1990.
38. *Castoriadis. Los dominios del hombre. Las encrucijadas del laberinto*. Gedisa.
39. Ciurana Roger. *Complejidad: elementos para una definición*. Instituto Internacional para el pensamiento complejo.
40. Cocho G, Martínez Mekler G. *Al borde del milenio: caos, criticalidad, complejidad*. En "Ciencias de la materia: génesis y evolución de sus conceptos fundamentales". México, Siglo XXI, CEIICH-UNAM, 1998.
41. Cocho G. y Miramontes P. *Patrones y proceso en la naturaleza ; la importancia de los protectorados*. Ciencias 59, julio-septiembre.2000
42. Cocho Gil. *Ernst Mayr, la teoría sintética de la evolución y una nueva visión del azar y la necesidad*. En Clásicos de la Biología Matemática. Ed Siglo XXI. 2002.
43. Cocho, J.L. Gutiérrez y P. Miramontes. *Ciência e humanismo, capacidade criadora e alienação*" En: "Conhecimento Prudente para uma Vida Decente: Um Discurso sobre as Ciências Revisitado". Ed. Boaventura de Sousa Santos. Afrontamento, Porto, Portugal. (2003).
44. Coffey, Donald. *Self-organization, complexity and chaos: The new biology for medicine*. Nature Medicine. Vol.4. 1998.
45. Connolly, James, et al. *Principles of Cancer pathology*. Cancer Medicine .
46. Curtis Helena y Barnes Sue. *Biología*. Ed Panamericana. 5ªed. Argentina 1994.
47. Chalmers A. *Qué es esa cosa llamada ciencia*. Siglo XXI
48. Chen Christopher, et al. *Geometric Control of cell life and death*. Science, Vol. 276. 1997.
49. Chicurel Marina. *En busca de vistas panorámicas de la Investigación Biomédica*. Gaceta Biomédica del IIB, UNAM .Septiembre 2002.
50. Darlington Ph. *Evolution: question for the modern theory*. PNAS. Vol 80. April 1983.
51. Darwin, Charles. *El Origen de las especies*. UNAM. 1997
52. De Sant-Exupery Anthony. *El Principito*. Editores Mexicanos 2002.
53. De Souza Santos, Boaventura. *A discourse on the sciences*. Review. XV.1992
54. Diccionario de la real academia Lengua española.,.( Madrid 1992.)
55. Dietrich Heinz. *Nueva guía para la investigación científica*. Planeta. 1996. México.
56. *Dorland's Illustrated Medical Dictionary*. Saunders Company. 29 ed. 2000.
57. Dupuy, D. et al. *Genome-scale analysis of in vivo spatiotemporal promoter activity in Caenorhabditis elegans*. Nature Biotechnology. Vol 25.

- No. 6 June 2007.
58. Dussel Enrique, *El programa científico de investigación de Carlos Marx (ciencia social, funcional y crítica)*. Revista Herramienta No. 9 Argentina.1999.
  59. Dussel E. *Filosofía de Liberación*. AFyL.1989.
  60. Dussel E. *La producción teórica de Marx. Un comentario a los Grundrisse*. Siglo XXI. México. 1985.
  61. Dussel Enrique. *Hacia una filosofía política crítica*. Desclée de Brouwer. Bilbao. 2001
  62. Dussel Enrique. *Ética de la liberación en la edad de la globalización y de la exclusión*. Trotta. Madrid. 1998.
  63. Dussel Enrique. *20 tesis de política*. Siglo XXI : CEPAL. México. 2006.
  64. Eccles, Suzanne. *Models for epithelial carcinomas*. En The Cancer Handbook. Nature Group Ed.Londres 2001
  65. Eco Humberto. *Cómo se hace una tesis*. Técnicas y procedimientos de investigación, estudio y escritura. Gedisa. 1977. México.
  66. Editorial. *All system go!*. Nature Cell Biology. Vol.8. No.11. November 2006.
  67. Evan Gerard, Vousden Karen. *Proliferation, cell cycle and apoptosis in cancer*. Nature. Vol. 411. 17 mayo, 2001.
  68. Fanjul María, et al. *Biología Funcional de los animales*. SigloXXI. 1998.
  69. Farrel, Alison. *Bloodlines*. Nature Milestones Cancer. April, 2006.
  70. Feinberg Andrew. *Phenotypic plasticity and the epigenetics of human disease*. Nature. Vol 447. 24 May 2007.
  71. Flores Olea, Victor. *Crítica a la Globalidad*.FCE.1999.
  72. Foucault Michel. *Las palabras y las cosas*.España.Siglo XXI ,1993.22º edición.
  73. Foucault, Michel. *El orden del discurso*. Barcelona, Tusquets, 1973.
  74. Freire Paulo. *Pedagogía del Oprimido*. Siglo XXI. 1970
  75. Fu Loning and Lee Cheng. *The circadian clock: pacemaker and tumour suppressor*. Nature Review Cancer. Vol. 3. Mayo 2003.
  76. Futreal A, et al. *A census of human cancer genes*. Nature Reviews Cancer. Vol. 4. March 2004.
  77. Futuyma D. *Stephen Jay Gould a la recherche du temps perdu*. Science. Vol. 296. April,2002.
  78. Futuyma, Douglas. *Evolutionary Biology*. Sinauer Associates, Inc. 3 ed. 1998.
  79. Galeano Eduardo.*Días y noches de amor y de guerra*.Era.2000.
  80. Gupta Gaorav y Massagué Joan. *Cancer metastasis: building a framework*. Cell 127, November 17, 2006
  81. García Azkonobieta, Thomas. *Evolución, desarrollo y (auto) organización. Un estudio sobre los principios filosóficos de la evo-devo*. Tesis doctoral.Universidad del País Vasco. 2005.
  82. Gerhart J, Krischner M. *Cells, embryos and evolution: towards a cellular and developmental understanding of phenotypic variation and evolutionary adaptability*. Blakwell Science. 1997.
  83. Gibbs Way. *Roots of Cancer*. Scientific American. July 2003.
  84. Gilbertson Richard y Rich J. *Making a tumor's bed: glioblastoma stem cells and the vascular niche*. Nature Review Cancer. Vol. 7. Oct 2007
  85. Goh K. et all. *The human disease network*. PNAS. Vol.104.No.21. 2007.
  86. Goodwin Brian. *How the leopard changed its spots. The evolution of complexity*. Charles Scribner's sons. 1994.

87. Gould SG. **Darwinian Fundamentalism**. NYT Book Reviews. Vol 44. No 10. Jun, 1997.
88. Gould. SG. **The Structure of Evolutionary Theory**. Harvard University Press, Cambridge, MA. 2002.
89. Greaves Mel. **Darwinian medicine: a case for cancer**. *Nature reviews cancer*. Vol.7. March 2007.
90. Gutiérrez Jose Luis. **Waddington, Thom y la Biología Teórica**. En Clásicos de la Biología Matemática. Ed Siglo XXI. 2002.
91. Gutiérrez Sánchez, José Luis. **"Teorías, sistemas y comprensión del mundo"** en Perspectivas en las teorías de los sistemas. CEIICH-Siglo XXI. México. p.93.
92. Guyton, Arthur. **Text book of medical physiology**. Ilthead. 2006.
93. Hahn W. y Weinberg R. **Modelling the molecular circuitry of cancer**. Nat. Rev. Cancer. May, 2002.
94. Hanahan D y Weinberg R. **The Hallmarks of cancer**. Cell Vol 100, 55-70, January 7, 2000.
95. Haier Jorg. **Models for tumor cell adhesion and invasion**. En Alison Malcom, The Cancer Handbook. Nature Group Ed. Londres 2001. p986.
96. Haier Jorg. **Models for tumor cell-endothelial cell interactions**. En The Cancer Handbook. Nature Group Ed. Londres 2001. p1012
97. Halperin Edward. **Paleoncology: the role of ancient remains in the study of cancer**. Perspectives in Biology and Medicine. Vol. 47. No. 1; 1-14. Invierno 2004.
98. Hardt. Y Negri. **Imperio**. Edición gratuita en Internet. www.rebellion.org. 2004
99. Hartwell, LH. Et al. **From molecular to modular cell biology**. Nature, Vol.402. 1999. Heidegger M. **Ser y tiempo**. FCE. 1971.
100. Heidemann SR, et al. **Opposing views on tensegrity as a structural framework for understanding cell mechanics**. J. Appl. Physiology. Vol.89. 2000.
101. Hemminki Kari et al. **The balance between heritable and environment aetiology of human disease**. *Nature Reviews Genetics*. Vol. 7 December 2006.
102. Holland, Games F. **Cardinal Manifestation of Cancer**. Cancer Medicine. 5 th Ed. BC Decker Ink.
103. Horkheimer Max. **Teoría tradicional y teoría crítica**. Paidós. Barcelona. 2000
104. Huang S., Ingber E. **The structural and mechanical complexity of cell growth control** *Nature Cell Biology*. Vol.1 Sep.1999.
105. Huang Sui, et al. **Cell fates as high dimensional attractor states of a complex gene regulatory network**. Physical Review Letters, Vol. 94 april 2005.
106. Hübner, Kurt. **La verdad del mito**. Ed siglo XXI. 1996.
107. IARC **Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans**, 2003.
108. INEGI. **Cuadro resumen de datos Demográficos**. www.inegi.org. Marzo, 2005.
109. INEGI. **Porcentaje de defunciones generales por sexo y causa, 1990-2001**. www.INEGI.gob.mx
110. Ingber DE. **Cellular mechanotransduction: putting all the pieces together again**. FASEB Journal. Vol.20 Mayo 2006.
111. Ingber DE. **Mechanical control of tissue morphogenesis during embryological development**. In. J. Dev. Biol. Vol. 50. 2006.
112. Ingber DE. **Mechanical controls of tissue growth: functional follows form**. PNAS. Vol.102. No.33. 2005.
113. Ingber DE. **Mechanosensation through integrins: Cells act locally**

- but think globally*. PNAS. Vol.100. No. 4. 2003.
114. Ingber Donald. Tensegrity ***I Cell Structure and hierarchical system biology***. JCell Sc. 116; 2003.
  115. Ingber Donald. Tensegrity ***II. How structural networks influence cellular information processing networks***. JCell Sc. 116;2003.
  116. Ingber Donald. ***Cancer as a disease of epithelial-mesenchymal interactions and extracellular matrix regulation***. Differentiation. Vol. 70:547-560. 2002.
  117. Ingber DE. ***The origin of cellular life***. Bioessays 22. 1160.2000.
  118. Ingber DE. ***The architecture of life***. Scientific American, 278. 1998.
  119. Ingber DE. ***The architectural basis of cellular mechano-transduction***. Ann. Rev. Physiology. Vol.57.1997.
  120. Jaenisch, Rudolf, et al. ***Epigenetic regulation of gene expression: how the genome integrates intrinsic and environmental signals***. Nature Genetics Supl. Vol.33. 2003
  121. Jeong H, et al. ***Lethality and centrality in protein networks***. Nature, 411;2001.
  122. Jeong H, et al. ***The large-scale organization of metabolic networks***. Nature 207;651.(2000).
  123. Jimenez- Sanchez, ***La Medicina Genómica como Instrumento Estratégico en el Desarrollo de México***. Consorcio Promotor del Instituto de Medicina genómica. Mexico 2003
  124. Jiménez-Sánchez Gerardo. ***Developing a Platform for Genomic medicine in Mexico***. Science Vol 300. 2003.
  125. Joyce Andrew, Palsson Bernhard. ***The model organism as a system: integrating 'omics' data sets***. Nature Reviews Molecular Cell Biology. Vol 7. March 2006.
  126. Kafatos Fotis. ***A revolutionary landscape . The restructuring of biology and its convergence with medicine***. JMB. Vol 319. Num4.
  127. Kalluri R. ***Basement membranes: structure, assembly and role in tumour angiogenesis***. Nature Reviews Cancer. Vol. 3, 2003.
  128. Kalluri Raghu y Eisberg Michael. ***Fibroblast in cancer***. Nature Rev Cancer. Vol. 6 May 2006.
  129. Kanehisa M, Peer Bork. ***Bioinformatics in the post-sequence era***. Nature Genetic Supp. Vol. 33. March 2003.
  130. Karsenti Eric et al. ***Modelling microtubule patterns***. Nature Cell Biology. Vol. 8. No.11. 2006.
  131. Kiberstis P. ***It's not just the genes***. Science. Vol. 296.2002.
  132. Kitano Hiroaki. ***Cancer as a robust system: implication for anticancer therapy***. Nature Reviews Cancer. Vol.4 2004.
  133. Kitano Hiroaki. ***Systems Biology: a brief overview***. Science . Vol 295,2002.
  134. Kitano Hiroaki. ***Computational system biology***. Nature. Vol.420.2002.
  135. Kleinberg. JM. ***Navigation in a small world***. Nature, Vol. 406.2000.
  136. Koh, Yasuhiro ,et al. ***Topoisomerase inhibitors***. En The Cancer Handbook. Nature Group Ed.Londres 2001.
  137. Kogevinas M et al. ***Social inequalities and cancer***. IARC Scientific publications. No. 138. Lyon 1997.
  138. Korol Claudia. ***Darío Santillán, Maxi Kosteki y la pedagogía del ejemplo***. Prensa de frente. Junio 2006.
  139. Krane, Kenneth. ***Modern Physics***. 2 ed. 1996. John Wiley Sash. Inc.
  140. Kuhn Thomas. ***La estructura de las Revoluciones científicas***. FCE 2 Ed.Mexico. 2004
  141. Kumar V. et al. ***Pathology basis of disease***. 7th ed. ElServier Saunders. 2005.
  142. Labastida Jaime. ***El edificio de la razón. El sujeto científico***. Siglo XXI editores. Seminario de Problemas

- científicos y filosóficos. UNAM. 2007
143. Lage, K. et al. **A human phenome-interactome network of protein complexes implicated in genetic disorders**. Nature Biotechnology. Vol. 25. No. 3. March 2007.
  144. Lao Tse. **Tao te King**. Diálogo Abierto.
  145. Laughlin RB. Et al. **The middle way** . PNAS. Vol97.no.1. January 4,2000
  146. Lazebnik Yuri. **Can a biologist fix a radio?-or what i learned while studying apoptosis**. Cancer Cell. Vol. 2. 2002.
  147. Lefebvre Henry, en Prologo a: de Revueltas José. **Dialéctica de la conciencia**. Editorial Era.
  148. Le Bras Herve. **Población Mundial y Medio ambiente**. En La Tierra Vista desde el Cielo. Editions de Le Martiniere. Paris.2002.p49.
  149. Levinás Emmanuel. **Humanismo del Otro hombre**. SigloXXI
  150. Lewin Benjamin . **Genes VIII**,. Pearson education Inc. 2004
  151. Lewontin RC. **Directions in Evolutionary Biology**. Ann. Rev. Genet. 2002
  152. Lewontin, RC. **La evolución**. La pensée. Num 223. Sept-Oct. 1981.
  153. Liotta Lance, Kohn Elise. **The microenvironment of the tumour-host interface**. Nature. Vol 411, 17, may,2001.
  154. Lodish, Harvey et. Al. **Molecular Biology of the cell**. New Cork 2004.
  155. Lypton Meter. **Testing hypotheses: Prediction and prejudice**. Science. Vol. 307. 14 Jan, 2005.
  156. Mac Riernan Anne. **Mechanism linking physical activity with cancer**. Nature Reviews Cancer. Vol. 2008. Marzo 2008.
  157. Mack George. **Can complexity be commercialized?**. Nature Biotechnology. Vol. 22. No. 10. Octubre 2004.
  158. Manifiesto del Foro Social Mundial. **El Grito de los Excluidos**.. Sao Paolo, Brasil.12 de octubre del 2000.
  159. Marieb, Elaine. **Human anatomy and physiology**. Adission Wesley Longman Inc. 2000.
  160. Marshman Emma. **Cell and tissue Organization**. The Cancer Handbook. Nature Group. Londres, 2001.
  161. Marte, Barbara. **Cell division and cancer**. Nature Vol.432, 18 Nov, 2004.
  162. Marte, Barbara. **It takes (at least) two to tango**. Nature Milestones, Cancer. 2006.
  163. Marx J. **Unraveling the causes of diabetes**. Science Vol. 296. 26 abril 2002. .
  164. Marx, K.**Grundrisse**.SigloXXI
  165. Maslov. S. et al. **Specificity and stability in topology of protein networks**. Science, Vol.296. 2002.
  166. May, R. **Simple mathematical models with very complicated dynamics**. Nature, vol. 261, 1976.
  167. Mayr Ernst, **Happy Birthday: 80 years of watching the evolutionary scenery**. Science, Vol 305. February, 2004.
  168. Mayr, Ernst. **Así es la Biología**. Debate. México.2005.
  169. Mayr, Ernst. **The Growth of Biological Thought: Diversity, Evolution and Inheritance**. Harvard University Press, Cambridge, MA. 1982.
  170. Mendez, Alonso. **La evolución biológica como sistema autorganizado. Dinámicas no lineales y sistemas biológicos**. Ciencias. No 79. 2006.
  171. Merlo Lauren et al. **Cancer as an evolutionary and ecological process**. Nature Reviews Cancer.Vol.6. December 2006.
  172. Micklos David A, et al. **DNA Science. A first course**. Cold Spring Harbor Laboratory Press. 2ed.. New York. 2003

173. Michor Franziska, et al. *Dynamics of cancer progresión*. Nature Reviews Cancer. Vol.4. March 2004.
174. Miguel Altieri y Peter Rosset. *¿Por qué la ingeniería genética no va a alimentar al mundo?*. Revista rebelión. 22 de junio del 2001. www.rebelion.org.
175. Miliband Ralph. *Socialismo para una época de escépticos*. Siglo XXI. 1996.
176. Miramontes, Pedro. *Del maligno señor defiéndeme*. Ciencias. Abril-Junio 1997.
177. Miramontes, Pedro y Gutiérrez José Luis. *El origen de las formas vivas: De Geoffroy Saint Hilare a D'Arcy Thompson*. En Clásicos de la Biología Matemática. Ed Siglo XXI. 2002.
178. Misteli Tom. *The concept of self-organization in cellular architecture*. J.Cell Biology. Vol.155, No.2. 2001.
179. *Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, IARC 2003*.
180. Moore, SW, et al. *Control of basement membrane remodeling and epithelial branching morphogenesis in embryonic lung by Rho and cytoskeletal tension*. Developmental dynamics 232: 268-281.
181. Morin, Edgar . *Ciencia con Consciencia*. Anthrophos. Barelona. 1984.
182. Moyano Jato ,Alfredo . *Historia de la Oncología*. Fundación para la Investigación en Oncología Médica (FIOMEDICA). [http:// www.oncymed.com](http://www.oncymed.com)
183. Newman ME. *Models of the Small World*. Journal of Statistical Physics, Vol 101,819.(2000)
184. Número especial de la revista Science. *The puzzle of complex disease*. Vol. 296. 26 april 2002
185. Nurse Paul. *The ends of understanding*. Nature. Vol.387. 12 June 1997.
186. Olea Adolfo. *La teoría del equilibrio Puntuado, una alternativa al Neodarwinismo*. En Evolución Biológica. Nuñez Juan, Eguiarte Luis, Coordinadores. UNAM. 1999.
187. Oltvai Z, Barbási A. *Life 's complexity pyramid*. Science Vol 298. 25 october,2002
188. OMS. *World health statistic 2007*. WHO.
189. OMS. *Global strategy on diet, physical activity and health*. WHO.2003.
190. OMS. *Programas Nacionales de lucha contra el Cáncer*. Resumen de orientación. 2002. Ginebra.
191. OMS. *Programas Nacionales de Lucha contra el Cáncer*. Ginebra, 2002
192. OMS. *Verdades sobre Tabaco*. 11va Conferencia mundial sobre Tabaco y Salud. 2000.
193. ONU. *Demographic, Social and Economic Indicators*. 2004. Ginebra.
194. Organización Mundial de la Salud . *Informe sobre la salud en el Mundo 2003*. Ginebra. p 4, 8, 10,11,1517,18,19,21,22 y 24
195. Organización Mundial de la Salud. *Core Health Indicators*, Mexico. [www.who.org](http://www.who.org). Enero,2005.
196. Organización Mundial de la Salud. *Informe sobre la Salud en el Mundo 2004*. Ginebra. Anexo estadístico. Cuadro 2. p132.
197. Paszek Matthew et al. *Tensional homeostasis and the malignant phenotype*. Cancer cell. Vol.8 September 2005.
198. Paris, Carlos,. *Filosofía, ciencia y sociedad*. Siglo XXI España.1972.
199. Pérez Tamayo Ruy. *Los modelos en las ciencias experimentales*. En los modelos en la ciencia y la cultura. Alfredo López Austin, coordinador. Siglo XXI. UNAM. 2005.
200. Piaget Jean. *Biología y conocimiento*. Siglo XXI. España. 1969
201. Piano, F., et al. *C. elegans network*



- biology: a beginning* (August 21, 2006), *WormBook*, ed. The *C. elegans* Research Community, WormBook, doi/10.1895/wormbook.1.118.1, http://www.wormbook.org.
202. PNUD. *Informe sobre el Desarrollo Humano Mundial 2004*. Ginebra. 2004. p 122
203. PNUD. *Objetivos del desarrollo del Milenio*. Informe sobre el desarrollo mundial 2003.
204. PNUD. *Informe sobre Desarrollo Humano Mexico 2002*. Mundi Prensa. 2003
205. PNUD. *Informe sobre el desarrollo* 1998. Ginebra. 1998.
206. Poltis Sharon. *Introduction to the Diagnosis of Cancer*. En Alison Malcom, The Cancer Handbook. Nature Group Ed. Londres 2001. p463
207. Popper Kart. *El mundo de parménides. Ensayos sobre la ilustración presocrática*. Paidós Ibérica. 1999.
208. Porcentaje de defunciones generales por sexo y causa, 1990-2001. www. INEGI.gob.mx
209. Potter, John. *Morphogens, morphostats, microarchitecture and malignancy*. Nature Reviews Cancer. Vol.7 June 2007.
210. Prigogine I. *Science, evolution and complexity*. International Solvay institute for physics and chemistry.
211. Purves, William. Et al. *Life: the science of biology*. 4 th ed. Sinauer Associates inc. 1995.
212. Raiza Andrade , et. Al. *El paradigma complejo. Un cadáver exquisito*. 2002. Cinta Moebio. No14
213. Radisky Derek y Bissel Mina. *Respect thy neighbor*. Science. Vol 203, 6, Feb, 2004.
214. Ravasz E. Et al. *Hierarchical organization of modulatory in metabolic networks*. Science, 297,1551. (2002).
215. Reid Port. *Para alimentar el planeta*. Revista Nacional Geographic. Edición en español. Televisa. Vol 3. No 4. Octubre 1998.
216. Revueltas José. *México: juventud y revolución*. Era. 1983..
217. Ross Deniss. *Introduction to oncogenes and molecular cancer medicine*. Springer-Verlog. 1998.
218. Rouer, Maximiliem. *Cifras a favor de la sostenibilidad de la Tierra*. En La Tierra Vista desde el Cielo. Editions de Le Martiniere. Paris. 2002. p449.
219. Rual JF, et al. *Towards a proteome-scale map of the human protein-protein interaction network*. Nature. Vol. 437. 20 Oct. 2005.
220. Sametband, Moisés. *Entre el orden y el caos, La complejidad*. FCE. 1999
221. Schedin pepper. *Pregnancy-associated breast cancer and metastasis*. Nature Review cancer. Vol.6. Abril 2006.
222. Schuldts Alison. *Environmental awareness*. Nature Milestones, Cancer. April, 2006.
223. Schwabe Christinan. *Thoughts on Multicellularity: how nature got around Darwin*. Eurokan Biosciences. 2003
224. Secretaría de Salud. *Principales causas de mortalidad, en diversos edades*, 2002. www.ssa.gob.mx, marzo 2005.
225. Seely AJ. Et al. *Multiple organ dysfunction syndrome exploring the paradigm of complex nonlinear systems*. Crit. Care. Med. Vol. 28. 2000.
226. Siddik, Zahid. *DNA-interactive Alkylating agents and antitumor platinum-based drugs*. En The Cancer Handbook. Nature Group Ed. Londres 2001
227. Sobeirón Jorge. *¿La teoría de la selección natural es una tautología?*. En Evolución Biológica. Nuñez, Juan; Eguiarte Luis, Coordinadores. UNAM. 1999.

228. Solé RV. Et al. **An error catastrophe in cancer?**. Journal of theoretical biology. Vo. 228. 2004.
229. Solé, Ricard y Brian Goodwin. **"Nonlinearity, Chaos and Emergence"** en Signs of life. How Complexity pervades biology. Nueva York.2000
230. Solé Ricard, et al. **Complejidad en la frontera del caos. Investigación y ciencia**. Mayo 1996.
231. Solé, Ricard V. y Susanna Manrubia: **Orden y Caos en Sistemas Complejos**. Barcelona, Ediciones Universidad de Catalunya. (1993)
232. Somenschein Carlos y Soto AM. **The society of cells. Control of cell proliferation and cancer**. Bios Scientific Publisher Limited. 1999.
233. Sonnenschein C y Soto AM. **The Society of Cells**. Bios scientific Publisher limited. New York. 1999.
234. Sontang Susan. **Illness as metaphor**. McGraw Hill. New York. 1977
235. Sorger Peter. **A reductionist's system biology**. Current Opinion in Cell Biology. Vol.17. 2005.
236. Stanley Eugene. **Scaling, universality and renormalization: three pillars of modern critical phenomena**. Reviews of Modern physics. Vol. 71, No 2. 1999.
237. Steven Martin. **Normal Cells and Cancer cells**. En **Molecular Oncology**. Scientific American Inc. New York. 1996.
238. Stone, Marvin. **History of the Baylor Charles Sammons Cancer Center**. BUM Proceedings. Vol 16. 2003.
239. Strogatz S. **Exploring complex networks**. Nature 410, 268. (2001)
240. Strohman Richard. **The coming Kuhnian revolution in biology**. Nature Biotechnology. Vol.15 March 1997.
241. Strohman.R. **Maneuvering in the complex path from Genotype to phenotype**. Science Vol. 296. Ap, 2002.
242. Sznol Mario, et al. **Antibodies and recombinant cytokines**. En The Cancer Handbook. Nature Group Ed.Londres 2001
243. Talanquer Vicente. **Fractus, fracta, fractal. Fractales, de laberintos y espejos**. FCE. 2002.
244. Tomatis Lorenzo Huff James. . **Evolution of research in cancer etiology**". En The Molecular Basis of Cancer (Coleman ,) Human Press Inc. 2002;.
245. Torsten A, et al; William L farrar **Signalling by Steroid Receptors, by Cytokinesm by Tyrosine Kinases, by TGFb, by Extracellular Matrix**. En The Cancer Handbook. Nature Group Ed.Londres 2001
246. Touraine Alain. **Crítica de la modernidad**. FCE. México. 1994
247. Tubiana , Maurice. **El cáncer**. FCE. México.1985
248. Tyson J. et al. **Network dynamics and cell physiology**. Nature Reviews Mol Cell Biol. Vol 2. 2001.
249. United Nations. **World population 2002**. Department of population and social affairs. 2002.
250. Valadez Blanco Octavio. **Todo lo sólido se nos desvanece en el aire**. Revista Proceso No. 1567.12 Noviembre 2006.
251. Van Regenmortel Marc. **Reductionism and complexity in molecular biology**. EMBO. Vol.5. No.11.2004.
252. Viner Jaye, et al. **Chemoprevention**. En Alison Malcom, The Cancer Handbook. Nature Group Ed.Londres 2001.p1419
253. Vogel Viola and Sheetz Michael. **Local force and geometry sensing regulate cell functions**. Nature Review **Molecular Cell Biology**. Vol. 7. April 2006.
254. Vogelstein Bert, et al. **Surfing p53 network**. Nature Vol 408. 16 Nov, 2000
255. Vogelstein, Bert, Kinzler, Kenneth.

- The Genetic Basis of Human Cancer***. 2th Ed. McgrawHill. New York .2000.
256. Waddington, Conrad Hal. ***Tools for thought. How to understand and apply the latest techniques of problem solving***. Nueva York .Basic Books. 1977
257. Waltari Mika. ***Sinuhé el egipcio***. Editores mexicanos unidos. 2003.p43
258. Walter C Willet. ***Balancing life style and genomics research for disease prevention***. Science Vol. 296. Ap, 2002
259. Wallerstein Immanuel. ***Impensar las ciencias sociales***. Siglo XXI. 1998.
260. Wang, Ning. Et al. ***Mechanical behavior in living cells consistent with the tensegrity model***. PNAS, Vol.98. 2001.
261. Watson JD, and Crick FH. ***Genetical implications of the structure of deoxyribonucleic acid***. Nature, Vol. 171; 964. May 30, 1953
262. Watson JD, and Crick FH. ***Molecular Structure of nucleic acids: a structure for deoxyribonucleic acid***. Nature 171; 737-738. April 25, 1953.
263. Watts D and Strogatz. ***Collective dynamics of "small-world" networks***. Nature 393.1998
264. Way Gibbs. ***Roots of cancer***. Scientific American. July 2003.
265. Weinberg R. ***One regenade cell***. Oxford.1997.
266. West Geoffrey y Brown James. ***The origin of allometric scaling laws in biology from genomes to ecosystems: towards a quantitative theory of biological and organization***. *The Journdal of Experimental Biology*. Vol.208. 2005.
267. Willet Walter. ***Balancing life-style and genomics research for disease prevention***. Science. Vol. 296. 2002.
268. Wolf Y, Karev G. And Koonin E. ***Scale free networks in biology: new insights into the fundamentals of evolution?***. *Bioessays* , 24:105-109, 2002
269. Wolpert Lewis. Et al. ***Principles of development***. 2 ed. Oxford University Press. 2002.
270. World Health Organization. ***Global Action against Cancer*** .Ginebra. 2003.
271. Wuchty S, et al. ***The architecture of biological networks***.
272. Yoshida Barbara, et al. ***Metastasis-Supressor genes: a review and perspective on an emerging field***. J Natl Cancer Inst. Vol.92. 2000.
273. Zemelman Hugo. ***De la historia a la Política, la experiencia de América Latina***. Coed. Siglo XXI y Universidad de las Naciones Unidas. México. 1989.
274. Zwingie Erita. ***La Mujer y la Población***. Revista Nacional Geographic. Edición en español. Televisa. Vol 3. No 4. Octubre 1998.