



Universidad Nacional Autónoma de México
Programa de Maestría y Doctorado en Ciencias Médicas Odontológicas y
de la Salud

Campo del conocimiento: Ciencias Sociomédicas
Campo disciplinario: Gestión y Políticas de Salud

Modelación de la evolución dinámica de la nanotecnología en cáncer como
zona de intercambio transdisciplinar

Opción de titulación por producción científica

Que para optar por el grado de doctor en ciencias presenta

David Guillermo Fajardo Ortiz

Tutor

Victor Manuel Castaño Meneses

Centro de Física Aplicada y Tecnología Avanzada UNAM

Comité tutor

Juan Luis Gerardo Duran Arenas

Facultad de Medicina UNAM

Laura María Antonieta Moreno Altamirano

Facultad de Medicina UNAM

Héctor Ochoa Diaz-López

El Colegio de la Frontera Sur

Ciudad Universitaria, Cd. Mx.

Junio 2016



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

Contenido	
Capitulo introductorio.....	4
Anexo de artículos.....	24
Primer artículo “Liposomes versus metallic nanostructures: differences in the process of knowledge translation in cancer”.....	25
Segundo artículo “Mapping knowledge translation and innovation processes in Cancer Drug Development: the case of liposomal doxorubicin”.....	33
Tercer artículo “Patenting Networking and Knowledge Translation in Liposomes for Cancer Therapy”.....	43
Cuarto artículo “Hegemonic structure of basic, clinical and patented knowledge on Ebola research: a US army reductionist initiative”.....	51
Capitulo de conclusiones.....	66
Anexo de protocolo presentado antes de ingresar al doctorado.....	88

Capítulo introductorio

Presentación

Originalmente el tema de tesis era el estudio del desarrollo de las nanotecnologías aplicadas al cáncer como zona de intercambio interdisciplinario. Cuatro de los artículos de la tesis doctoral cubren dicho tema.[1-4] Sin embargo, el trabajo de tesis doctoral fue evolucionando hasta convertirse en el origen de una nueva línea de investigación transdisciplinaria.[5] Esta línea tiene por objeto de estudio la traducción del conocimiento entendida como un proceso de comunicación y construcción de lenguajes criollos que conectan a las distintas culturas científicas entendidas como la convergencia de comunidades de investigación, estándares de prácticas, hitos científicos y lenguaje o jerga técnico-científica.[5] Ejemplos de culturas científicas son las disciplinas biomédicas, clínicas y sociomédicas tales como la epidemiología, la biología celular de la enfermedades, la patología o la salud pública;[Ver 6, 7] pero también pueden ser culturas científicas una comunidad avocada al desarrollo de una estrategia terapéutica o incluso la totalidad del conocimiento clínico.[5-7] En la presente tesis se sostiene que dicho proceso de comunicación interdisciplinar puede ser identificado, trazado y visualizado mediante el análisis de la estructura de las redes de literatura científica y de patentes en combinación con el análisis asistido por computadoras de un volumen masivo de textos científicos.

En términos generales la presente tesis logra abordar el problema de cómo estudiar el proceso de traducción del conocimiento desde la perspectiva de las redes de literatura científica tomando en consideración las dificultades que representan la masificación de la información biomédica (cerca de 30 millones de documentos indexados tan solo en PUMED).[8]

Para el estudio del proceso de traducción del conocimiento se estudiaron dos casos: el de las nanotecnologías aplicadas al cáncer[1-4] y el de la investigación sobre la fiebre del Ébola.[9] Adicionalmente, en el ensayo teórico con el que se culminan los trabajos de la tesis se retoma el caso de la investigación sobre cáncer cervicouterino que fue analizado previamente en la tesis de maestría.[10]

Formalmente la tesis se divide en 3 partes: capítulo introductorio, artículos publicados y las conclusiones. En el capítulo introductorio se plantea el problema del estudio de la traducción del conocimiento y se introducen una serie de conceptos fundamentales sobre comunicación

interdisciplinaria y redes complejas de literatura y patentes. Asimismo, en el capítulo introductorio se presentan y discuten las bases metodológicas que son comunes a las investigaciones que conforman la tesis dado que cada una detalla su propia metodología. La parte central de la tesis la constituye la literatura publicada a partir de los resultados de investigación la cual se puede dividir en tres tipos de documentos: 1) cuatro artículos de investigación publicados en revistas arbitradas e indexadas; 2) un ensayo teórico en el que se presenta un modelo jerárquico de la traducción del conocimiento el cual está en proceso de revisión por pares en una revista indexada; 3) dos textos dirigidos a un público amplio. Por otra parte, el capítulo de conclusiones se componen de tres elementos: 1) la discusión de modelo propuesto que describe como ocurriría el proceso de la traducción del conocimiento a la luz de nuestros resultados de investigación; 2) qué investigaciones futuras podrían aportar evidencia que fortalezca o debilite dicho modelo, y 3) nuestra propuesta de hacia donde se debería dirigir la presente línea de investigación: hacia el diseño y gestión de redes globales de colaboración para satisfacer las necesidades de conocimiento sobre grandes y complejos problemas de salud como lo podrían ser los cánceres.

Antecedentes

El modelo tradicional de traducción del conocimiento como un continuo lineal fundamentalmente unidireccional

La expresión traducción del conocimiento es en primera instancia una metáfora relacionada con la idea de tomar los conocimientos originados básicos y trasportarlos hasta el consultorio medico.[11] Es también una visión moral en la cual el conocimiento científico debe de ser utilizado para el bienestar de la humanidad.[12] Traducción del conocimiento puede ser entendida por un lado como sinónimo de investigación clínica experimental[13] mientras que por el otro lado puede ser entendida como la toma de decisiones en materia de salud basada en evidencia[14] (¡Dos formas de investigar tan dispares!). Alternativamente, el modelo de traducción del conocimiento de cuatro etapas (T1-T4) considera a los dos tipos de investigación anteriores como distintos estadios de un mismo proceso.[15] T1-T4 ha cobrado especial relevancia como un modelo de gestión del conocimiento para diversas disciplinas dentro del campo biomédico-clínico[16-17] y ha sido incluso instituido en los Estados Unidos de América como la base para el diseño de políticas de innovación en salud.[18] De acuerdo a este modelo, la traducción del conocimiento es un proceso lineal segmentado en cuatro fases.[15] En la primera fase (T1), a partir del conocimiento básico (por ejemplo la biología molecular de la enfermedad) se identifican posibles aplicaciones clínicas

(como lo sería el descubrimiento de una sustancia o biomolécula con potencial terapéutico).[15] La siguiente fase (T2) consiste en probar si las potenciales aplicaciones son eficaces o seguras bajo condiciones controladas (Por ejemplo, las dos primeras fases de ensayos clínicos).[15] La fase T3 consiste en evaluar y poner en práctica las aplicaciones en el “mundo real”. [15] Finalmente, la fase T4 consiste en evaluar el impacto de las intervenciones en la salud de las poblaciones.[15] Lo que se pretende con el modelo T1-T4 es acortar el tiempo de duración de las distintas fases facilitando e intensificando el traslado del conocimiento entre éstas.[19] En general la narrativa de la traducción de conocimiento es que existe una masiva cantidad de información científica producto de la investigación biológica y biomédica básica que no ha sido adecuadamente utilizada para generar nuevos y mejores tratamientos u otras intervenciones en materia de salud.[20] Esta visión de la traducción del conocimiento choca con la evidencia cuantitativa y con la filosofía y la sociología de la ciencia como se discute brevemente a continuación.

La discrepancia parte de la arbitraria división entre el conocimiento básico y el aplicado que establece el modelo dominante de la traducción del conocimiento.[11] Estos dos grandes polos estarían comunicados a través de un continuo lineal y claramente estadificado (T1a T4) instalando reduccionistamente al conocimiento básico, particularmente el de la biología molecular y celular de las enfermedades, como fuente última de evidencia a transformar, en sucesivas etapas, en información para la toma de decisiones en salud.[15]

En primer lugar, habría que argumentar que el conocimiento clínico no es la mera aplicación de la biomedicina básica (que va desde la biología molecular de la enfermedad hasta la epidemiología). [11] Niderbragt señala que las ciencias biomédicas y la clínica son dos disciplinas radicalmente distintas en dos sentidos: Primeramente, los campos biomédico y clínico tienen objetos de estudio diferentes: las ciencias biomédicas se enfocan en estudio de la enfermedad como fenómeno biológico mientras que la disciplina clínica se centra en el paciente enfermo.[6] La segunda diferencia fundamental es en el tipo de argumentación.[6] Las ciencias biomédicas tienen un tipo de argumentación acumulativa.[6] Esto es, los argumentos (teoría y hechos) de las diferentes disciplinas tienden a complementarse, a apoyarse mutuamente entre sí.[6] Lo observado a nivel celular contribuye a entender lo advertido a nivel tisular, por ejemplo. La clínica por su parte presenta una argumentación competitiva en donde consideraciones de tipo legal, económico, social o personales del paciente compiten entre sí y con los argumentos de origen biomédico con el objeto de resolver los problemas de los pacientes individualmente o como población.[6] La metáfora de la transformación de un conocimiento básico en clínico-aplicado se hace difícil a la luz de las

profundas diferencias estructurales entre estos dos campos salvo en la comunicación entre la biología molecular de la enfermedad y las ciencias farmacéuticas o como el aporte de argumentos desde las ciencias biomédicas a la compleja discusión clínica.

Por otra parte, los análisis cientométricos de la estructura del conocimiento biomédico revelan una organización radicalmente distinta a la que plantearía el modelo continuo T1-T4 (investigación básica -> investigación pre-clínica (prueba de concepto) -> investigación clínica experimental-> epidemiología clínica-> políticas de salud y salud global). En cambio, la etiología molecular, la patogénesis (celular-tisular), el diagnóstico-detección, la epidemiología, el desarrollo de terapias y los ensayos clínicos son las principales divisiones del conocimiento biomédico y la relación entre estas disciplinas no es lineal o en serie ni tiene una dirección de lo básico a lo clínico.[6, 21 y nuestros propios resultados]

El modelo continuo ha tenido mayor repercusión cuando se reduce meramente a la idea de convertir el inmenso conocimiento de la etiología molecular en desarrollo de fármacos. La narrativa partiría de identificar las interacciones y dinámicas moleculares claves de la enfermedad para entonces identificar fármacos candidatos que modifiquen dichas interacciones.[22] Estos fármacos candidatos se probarían en animales y luego en humanos para conseguir su aprobación como producto disponible en el mercado.[22] Finalmente se observarían las mejoras en la salud de las poblaciones.[22] Sin embargo, la actual crisis de innovación farmacéutica refuta completamente dicha narrativa. Dicha crisis se caracteriza por una caída del número de nuevos fármacos aprobados, una mayor tasa de cancelación de proyectos de investigación y desarrollo, mayor dilatación del proceso de desarrollo y, paradójicamente, un incremento continuo en ciencia y desarrollo farmacéutico.[23] La crisis de innovación farmacéutica tiene su origen en la masiva concentración de los esfuerzos e inversión en investigación y desarrollo farmacéutico en aquellas áreas con el mayor potencial de ventas y la menor probabilidad de éxito.[23] Esto es, bajo la lógica de la maximización de la ganancia se busca obtener medicamentos con la mayor demanda posible y sin competidores (debido a la elevada dificultad técnica de desarrollar una terapia farmacológica en determinadas áreas) lo que deja fuera a un elevado número de enfermedades sin oferta de tecnología farmacéutica (muy relacionado con la brecha 90/10 [ver 24]) y una enorme competencia en campos muy estrechos. Esta dinámica de la innovación farmacológica exhibe una dirección opuesta al modelo continuo de traducción del conocimiento y es más similar con la propuesta de Enrique Dussel quien postula que la lógica económica de las sociedades es lo que determina qué tecnologías son las que se van a desarrollar y a su vez son los requerimientos tecnológicos de dicho sistema los

que determinan cómo tendrá lugar el desarrollo científico.[25]

Ante la rigidez y limitaciones que presenta el tradicional modelo continuo de traducción del conocimiento en la presente tesis se ha planteado desarrollar la idea de la traducción del conocimiento como un proceso de comunicación y formación de lenguaje transdisciplinar el cual ha sido previamente propuesto por Stevenson y otros (2013).[26] Para el desarrollo de este modelo alternativo de traducción del conocimiento se han agregado dos conceptos claves: 1) la traducción del conocimiento es una zona de intercambio inter y transdisciplinaria con dinámicas similares a las descritas por Rasmus Winther,[7] y 2) la particular localización de estas zonas de intercambio dentro de la estructura de red jerárquica del conocimiento biomédico. Estos dos conceptos y otros relacionados se exponen con detalle en los apartados subsecuentes.

La traducción del conocimiento como una zona de intercambio transdisciplinario

Para introducir el concepto de zonas de intercambio transdisciplinar resulta conveniente explicar en que consisten las (sub)culturas científicas. Una cultura científica se refiere simultáneamente a 1) una comunidad de investigadores(as) dedicados al estudio de un fenómeno o problema en particular; 2) la forma en que se describe, explica y/o se aborda dicho fenómeno; 3) los estándares que rigen la práctica científica de los miembros de una determinada comunidad, y 4) una jerga o lenguaje técnico-científico, es decir, un sistema o red de significados y las reglas “gramaticales” que lo articulan.[7, 27] Una zona de intercambio sería la compleja interacción entre dos o más culturas científicas.[7] Dichas zonas de intercambio implican, por un lado, un intercambio de información, prácticas, términos que pueden en algunos casos llevar a la conformación de un lenguaje inter o transdisciplinario. [7] Por otra parte, las zonas de intercambio implican un proceso de negociación entre culturas que puede evolucionar como un dialogo mutuamente benéfico, una confrontación o el dominio de una cultura sobre otra.[7]

El proceso de formación de un lenguaje interdisciplinario al interior de una zona de intercambio (como lo podría ser del un lenguaje traslacional que conectaría a las cultura biomédica con la clínica) es comúnmente explicado por analogía con la formación de los lenguajes criollos[7, 26] como lo son el spanglish o el criollo haitiano o el reciente y extensivamente estudiado lenguaje de señas nicaragüense. Reseñar la historia del Nicaragüense puede resultar un útil por su posible semejanza con lo que podría pasar con la construcción del lenguaje transdisciplinario. La historia del nicaragüense tiene su punto de partida entre 1979 y 1980 cuando se abren dos escuelas en

Managua (la capital de Nicaragua) para niños(as) y adolescentes sordomudos.[28] Los menores venían con un diverso bagaje en cuanto a estrategias de comunicación se refiere.[28] A partir de este bagaje y en un proceso alterno a la educación formal que recibían, los estudiantes fueron desarrollando mediante la interacción colectiva en el patio de recreo, la calle y el transporte público un comunicación “primitiva” a base de señas que, con la llegada de nuevas generaciones, fue evolucionando hasta convertirse en un estructurado lenguaje criollo.[28] El nicaragüense es un ejemplo de fenómeno emergente en donde los actores aportan cada uno cierto número de expresiones (gestos) que consecutivamente se van uniendo y articulando jerárquicamente para permitir la expresión de ideas cada vez más complejas y sofisticadas.[28] Por ejemplo, las primeras generaciones de estudiantes para expresar que algo rodaba pendiente abajo realizaban un movimiento “serpenteado” con el brazo apuntando hacia abajo.[28] Las nuevas generaciones en cambio trazaban con el dedo un círculo y después señalaban hacia abajo, es decir articulaban dos distintos gestos, cada uno con un significado particular (rodar y abajo) para expresar una idea diferente (caer en un barranco).[28] Similarmente, cuando dos o más comunidades de expertos (médicos y físicos, por ejemplo) trabajan juntos para la resolución de un problema o participan del proceso de formación de un grupo de estudiantes, resulta que cada comunidad conlleva sus propias visiones, metas, términos y estándares, es decir, cargan con sus diferentes culturas académicas, lo que plantea la necesidad de establecer formas de comunicación entre estos grupos que literalmente hablan lenguas distintas.[7, 26] Normalmente son los estudiantes y los neófitos los que llevan a cabo este proceso de creación de puentes de comunicación y de construcción de nuevos lenguajes. [Ver “La estructura de las revoluciones científicas” de Thomas Kuhn en 27] Tómese de ejemplo un estudiante de doctorado que en su comité tiene representantes de la medicina, la antropología y la física. Este estudiante debe de comprender lo suficiente del lenguaje de cada disciplina para poder comunicarse con su comité tutor. Pero al momento de escribir un artículo o de plasmar sus ideas en una tesis se expresa en un lenguaje distinto y a la vez similar al de sus asesores. Toma prestado términos de una y otra disciplina pero los re-significa y los adecua a una nueva narrativa. La emergencia de la biología de sistemas es un claro ejemplo de como se construyen nuevos lenguajes interdisciplinarios en donde, por ejemplo, la noción cibernética de una red de información se combina con los conceptos de genes y proteínas para la modelación de una red regulatoria o de una vía de señalización.[29]

Por otra parte, el proceso de intercambio de ideas, prácticas y normas entre las culturas científicas, y la formación de un lenguaje interdisciplinario necesariamente implica un proceso de negociación. [7] Para explicar este proceso habría que partir primero de que las culturas científicas se organizan

en torno a paradigmas, esto es, en torno a sus particulares hitos científicos (que establecen las bases para la interpretación de los subsecuentes resultados de las investigaciones) y a los estándares que rigen las prácticas de dichas comunidades.[27] Dichos hitos y estándares dibujan fronteras entre lo que pertenece o no a una cultura científica y quien pertenece o no a dicha comunidad.[27] Por ejemplo, para la biología molecular y sus disciplinas herederas (biología sistémica, bioinformática y las “ómicas”) el descubrimiento de la estructura del ADN (ácido desoxirribonucleico) y del proceso de transmisión de la información genética que va del ADN al ARN (ácido ribonucleico) y de ahí a las proteínas constituyen el llamado “dogma central de la biología molecular” es decir el paradigma de estas disciplinas.[ver 30] Toda la investigación que se realiza en las disciplinas de la bioinformática, la genómica y la biología sistémica tienen de trasfondo el concebir a las biomoléculas como entidades que contienen y transmiten información. De este modo el cáncer, por ejemplo, pueden ser entendidos como fallos en control del proceso “informático” que ocurre al interior y entre las células.

Importantemente, las culturas científicas están estrechamente vinculadas a específicas tecnologías de investigación (por ejemplo, micro arreglos, secuenciación y software para análisis de redes en el caso de las ciencias genómicas), específicas formas de intervención (por ejemplo terapia genética o fármaco-terapia) y a particulares grupos de interés económico (por ejemplo, la industria farmacéutica).[9, 10, 31]

Ahora bien, cuando dos culturas científicas intercambian información surge una tensión y un proceso de “negociación” para determinar lo siguiente: 1) bajo que marco o enfoque teórico o la luz de que hitos científicos se debe procesar o entender los descubrimientos de las colaboraciones interdisciplinarias; 2) cuáles son las ideas centrales en este proceso de intercambio o en la nueva interdisciplina que pudiera estar emergiendo; 3) cómo va a cambiar el significado original de los términos que son intercambiados; 4) qué tecnologías de investigación se van a usar y cómo, y 5) qué intervenciones proponen para la resolución de los problemas de salud. El resultado del proceso de negociación sería fundamentalmente afectado por los grupos de interés económico y por la dinámica de desarrollo tecnológico.[25, 31] Por ejemplo, el actual desarrollo del campo interdisciplinario de las nanotecnologías aplicadas al cáncer está fuertemente influido por el paradigma de la biología molecular del cáncer (el cáncer explicado como un descontrol de los procesos (informáticos) de proliferación y movilidad celular) y se aboca fundamentalmente al desarrollo de tecnologías auxiliares a la fármaco-terapia [1-4]. Existen por otra parte nanotecnologías potencialmente disruptivas que serían más afines a una explicación alternativa del

cáncer entendido como una alteración de la organización de los tejidos. Sin embargo, dado que sus propuestas están de momento fuera del panorama de la industria farmacéutica su desarrollo se encuentra relativamente estancado. [1-4]

El estudio de las zonas de intercambio visto como un proceso de construcción de lenguaje y emergencia de nuevas disciplinas requiere de la identificación de específicas regiones en las redes de literatura científica que dan cuerpo a las zonas de intercambio y que en esta tesis llamamos hubs (núcleos) traslacionales. Para ello es importante introducir al lector al tema de la estructura de red compleja del conocimiento biomédico.

El conocimiento biomédico organizado como una red compleja

El análisis de las redes de literatura científica, revela que el conocimiento científico (incluido el biomédico) está organizado como una compleja (diferente de complicado) red [32], cuyas propiedades más relevantes para la detección y el estudio del proceso de traducción del conocimiento se discuten a continuación.

Homofilia, modularidad y frentes de investigación (culturas científicas)

Homofilia es la tendencia de los nodos de una red (los cuales pueden ser personas, proteínas, documentos, etc.) de entablar conexiones preferentemente con otros nodos de similares propiedades.[33] Las personas tienden a establecer relaciones casi exclusivamente con personas que son económica, social y culturalmente similares.[33] Las redes de literatura científica y de coautoría no son diferentes. Los científicos preferentemente colaboran con colegas que pertenecen a la misma cultura científica mientras que los artículos “citan” otros documentos cuyo contenido sea muy similar.[34] Importantemente, de acuerdo a McPherson, Smith-Lovin y Cook

“The pervasive fact of homophily means that cultural, behavioral, genetic, or material information that flows through networks will tend to be localized. Homophily implies that distance in terms of social characteristics translates into network distance”.

“La universalidad (omnipresencia) de la homofilia significa que la información, sea ésta de tipo cultural conductual, genético o material, que fluye a través de las redes tenderá a estar localizada. La homofilia implica que la distancia en términos de características sociales se traduce en distancia en términos topológicos (de redes).[33]

Por lo tanto la homofilia es la propiedad fundamental que nos permitiría cartografiar el proceso de traducción del conocimiento. Esto es, el conocimiento básico y el conocimiento clínico tienden a estar localizados en regiones bien definidas en las redes de citación.[1, 2, 5, 6, 10, 21, 35] La investigación traslacional ocuparía una posición topológica intermedia en la red conectando el conocimiento básico con el clínico.[1, 2, 5, 6, 10, 21, 35] Similarmente, las investigaciones que tienen objetos de estudio en las mismas escalas de observación (molecular, celular, organismo, población) tienden a permanecer juntas. Aún más, es completamente posible identificar comunidades de investigación que trabajan en problemas comunes con similares enfoques utilizando herramientas para el análisis de redes como aquellas que están basadas en la modularidad de Newman. [1, 2, 5, 6, 9]

Modularidad es otra propiedad importante de las redes complejas que se refiere a la fuerza de la división de una red en conglomerados (clusters).[36] Los conglomerados son grupos de nodos altamente conectados entre sí al tiempo que están comparativamente menos conectados con aquellos nodos que pertenecen a otros grupos.[36] Interesantemente, la modularidad y la homofilia están estrechamente relacionadas. Es decir, los nodos (o vértices) pertenecientes a un mismo conglomerado presentan más características en común y comparten más información que con aquellos nodos que pertenecen a otros conglomerados.[36] Por lo tanto, los conglomerados son partes funcionales, significativas e identificables en las redes complejas. Por ejemplo, la red metabólica están divididas en conglomerados relacionados a diferentes procesos tales como el metabolismo de los carbohidratos o el metabolismo de los aminoácidos.[37] Los conglomerados de artículos (que en adelante referiremos como frentes de investigación) están estrechamente relacionados a específicas culturas o subculturas científicas que comparten intereses de investigación, objetos de estudio, jerga (un particular lenguaje técnico-científico) y estándares de prácticas científicas.[38, 39]

Leyes de potencia en las redes de literatura científica

La distribución de citas e información en la literatura científica sigue una ley de potencia (donde la variable es la potencia de otra variable).[40] En el caso de las citaciones la ley de potencia implica que un pequeño número de documentos recibe una enorme cantidad de citaciones y que la mayoría de los manuscritos son poco citados. En el caso de la información científica su distribución de acuerdo a leyes de potencia significa que hay pocas ideas, metodologías o logros científicos que

constantemente son mencionados en la literatura y una gran cantidad y diversidad de ideas, metodologías o resultados que son pobremente mencionados en la literatura.[40]

La distribución de leyes de potencia de las citas y la información científica tiene importantes implicaciones metodológicas para nuestro enfoque de investigación del proceso de traducción del conocimiento. El análisis de los artículos más citados o con el grado topológico más alto (mayor número de conexiones) tendería a proveer la información más relevante sobre cómo una área, un campo o una cultura científica esta organizada y evoluciona, y como los distintas frentes de investigación están comunicados entre sí.[41] En ese sentido, algunos artículos que analizan una determinada área de investigación seleccionan como material para su estudio los artículos más frecuentemente citados.[42-45 y nuestros propios resultados] El corte es arbitrariamente seleccionando (los 45 o 100 artículos más citados en algún tema, por ejemplo).[42-44] Otros autores en cambio realizan el llamado análisis de ruta principal con el fin de identificar el camino que tendría el flujo más amplio de información.[45] En los trabajos que constituyen la presente tesis y en el trabajo antecedente de la tesis de maestría nosotros hemos escogido el 20% de los artículos más frecuentemente citados. Esta cantidad de artículos nos garantiza capturar la mayor parte del proceso de comunicación que tiene lugar en las redes de literatura.

Redes jerárquicas y núcleos de traducción del conocimiento

Importantemente, una subcultura científica que se enfoca en un objeto de estudio en particular podría quedar enmarcado dentro de un paradigma (como la explicación molecular del cáncer) que a su vez podría estar embebido dentro de un estilo de investigación (modos muy generales de practicar la ciencia tales como experimental-estadístico, modelación matemático-computacional; o tipos distintos de argumentación: acumulativa versus competitiva). Esta organización del conocimiento científico se asemeja al de las muñecas rusas: es una organización jerárquica.

Previamente habíamos mencionado que las redes de literatura científica (y en general las redes del “mundo real”) presentan simultáneamente modularidad y una distribución de leyes de potencia de las citas. Es por ello que el concepto de red jerárquica propuesto por Albert, Ravasz, y Barabási[46] resulta fundamental para entender cómo se organiza el conocimiento científico. Este modelo consiste organiza a los conglomerados (clusters) dentro conglomerados más grandes que a su vez forman conglomerados mayores, y así sucesivamente.[46] Sin embargo, la forma en que los conglomerados están ensamblados esta restringida en función de una ley de escala en la cual el

coeficiente de agregación (que tanto un nodo pertenece a un conglomerado en particular) es inversamente proporcional a su grado (el número de conexiones).[46] Esto es, los conglomerados son comunicados entre sí por los nodos de mayor grado y menor coeficiente de agregación.[46] Esta clase particular de nodos o regiones de la red que están altamente conectados y que comunican a las distintos conglomerados (clusters, frentes de investigación o comunidades) son llamados núcleos (hubs en inglés). Mediante la combinación del modelo de redes jerárquicas con el concepto de homofilia es posible concebir un nuevo modelo de comunicación interdisciplinaria. En este modelo, los frentes de investigación (conglomerados en las redes de literatura científica), identificados con las culturas científicas, estarían comunicados por núcleos (hubs) interdisciplinarios (que en el caso de la biomedicina podrían llamarse núcleos de traducción del conocimiento). Anteriormente se mencionó que la homofilia implica que la información que fluye a través de las redes de literatura científica está localizado. Por lo tanto, el conocimiento o información científica localizada en estos núcleos interdisciplinarios no pertenece a alguna de las culturas que son comunicadas por estos. En cambio, un proceso de negociación y formación de lenguaje interdisciplinario (zona de intercambio) entre las culturas científicas tendría lugar en estas regiones altamente conectadas de la red.

Delimitación del problema

El proceso de traducción del conocimiento estudiado desde las redes de literatura científica puede ser detectado, trazado y analizado en regiones particulares de la red de citas. Dichas regiones de la red presentan una alta conectividad y poca modularidad. Estas regiones (núcleos de traducción del conocimiento) comunican entre sí a las diversas culturas científicas a distintas dentro del campo de la biomedicina las cuales son identificadas topológicamente como conglomerados (clusters, módulos o frentes de investigación) en las redes de literatura. Una vez identificados los núcleos de traducción del conocimiento en las redes de literatura biomédica es posible entonces analizar, los complejos procesos de intercambio transdisciplinario y negociación entre las distintas culturas científicas, es decir, estudiar el proceso de traducción del conocimiento. De forma análoga al modelo de redes jerárquicas los núcleos traslacionales conectarían a las distintas culturas científicas a distintas escalas que irían desde la comunicación entre el campo biomédico con el clínico, pasando por la comunicación entre disciplinas (por ejemplo, la interacción entre el desarrollo de fármacos con los ensayos clínicos) hasta la interacción entre comunidades de inventores, innovadores e imitadores dentro de un sistema-producto (farmacéutico).

Objetivo

Elaborar mapas del conocimiento sobre un problema específico de salud, disciplina o sobre el desarrollo de algún medicamento en particular, que permitan identificar a los distintos frentes de investigación (asociados a las culturas científicas) y a su relación estructural entre ellos. Asimismo, que posibiliten identificar donde y cómo se lleva a cabo el proceso de traducción del conocimiento.

Metodología

Diseño del estudio

La presente investigación doctoral no se suscribe dentro de un área estandarizada de investigación es decir, es un trabajo de ciencia extraordinaria en términos Kuhnianos y así se le debe valorar.[ver 27] No existe, por lo tanto, un diseño de investigación al cual apegarse. Esto es fundamental puesto que dentro de la ciencia normal y muy en particular para la investigación médica resulta fundamental, para su confiabilidad y su calidad, el apego de las investigaciones a prácticas estandarizadas.[47] La presente investigación es inconmensurable (en términos Kuhnianos) a los tipos convencionales de investigación sociomédica incluidos los meta-análisis y las revisiones sistemáticas. Es decir, no existen bases para un diálogo lógico porque ven, explican e investigan diferentes objetos y de manera diferente.[ver 27] Sin embargo, existen dos argumentos en torno a la validez y pertinencia de esta innovadora forma de hacer investigación: 1) es de interés (es persuasiva) para las comunidades médicas, biomédicas y sociomédicas y 2) sí se suscribe a una pequeña y muy diversa comunidad internacional de investigación que está ofreciendo una pluralidad de estrategias para investigar el proceso de traducción del conocimiento desde el análisis de redes. Dicha comunidad tiene en común un enfoque estructuralista como se discutirá más adelante. Al explicar las diferencias y similitudes entre los procedimientos de los distintos grupos de investigación es posible vislumbrar las bases de los posibles futuros estándares que podrían servir para la construcción de una nueva generación de diseños de estudio dando así la única respuesta posible a la solicitud de establecer el diseño de la investigación.

Existen reportados en la literatura intentos previos de cartografiar el proceso de traducción del conocimiento a través de las redes de literatura científica. Un primer enfoque toma a las revistas de investigación biomédica como su unidad de análisis.[21, 35] Bajo este enfoque se clasifican a las revistas en cuatro niveles de investigación: “básicas”, “de investigación clínica”, “mixtas” o “de observación clínica” de acuerdo a la proporción de palabras clínicas o básicas contenidas en los

encabezados de los artículos que éstas publican.[21, 35] Un segundo paso consiste entonces en analizar la estructura de citaciones entre éstas revistas.[21, 35] Sin embargo, utilizar a las revistas como unidad de estudio implica dos posibles desventajas: La primera es que dificulta discernir entre una revista “multidisciplinaria”, la cual publicaría artículos de los 4 niveles, de una revista interdisciplinaria que publicaría artículos de investigación translacional (de contenido mixtos). La segunda es que una red de revistas no permite identificar a los distintos comunidades (redes) de investigación (organizadas en torno a modelos, prácticas u objetos de estudio) ni la relación que existe entre éstas.

Un segundo enfoque clasifica a los artículos en base al conocimiento de un experto que, después de revisar el título y el resumen, determina si un artículo pertenece al ámbito del “descubrimiento” o al de la “implementación”. [45, 48] Una vez clasificados los artículos se ejecuta, para cada uno de los dos campos, un análisis de “ruta principal” que identifica al conjunto de artículos y citaciones por donde fluye la mayor cantidad de información. [45, 48] Finalmente se analizan los intercambios de información entre la ruta principal de descubrimiento y la de la implementación. [45, 48] Este enfoque presenta igualmente dos dificultades. La primera es que tampoco permite identificar comunidades de investigación, mientras que la segunda dificultad consiste en que solo ofrece dos niveles de investigación (ciencia del descubrimiento versus ciencia de la implementación) sin mostrar que existe estadios intermedios en la investigación.

En la presente tesis doctoral proponemos combinar el análisis cuantitativo del contenido (asistido por herramientas informáticas) y de las redes de citaciones del 20 por ciento de los artículos citados lo cual nos permite: 1) identificar comunidades de investigación y la relación que tienen entre sí; 2) determinar en una escala continua que tan básico o clínico es un artículo, una comunidad de investigación (colegio invisible) o toda la investigación sobre un problema de salud (como lo es la investigación sobre el ébola); 3) identifica cuales conceptos, investigadores, comunidades e instituciones conectan o facilitan la comunicación entre los campos básicos y clínicos, y 4) identificar relaciones de poder entre las diferentes comunidades de investigación. Con lo cual se superan las limitaciones de los enfoques anteriormente descritos.

Los tres enfoques comparten un paradigma estructuralista el cual es definido por Rasmus Winther de la siguiente manera:

“The structuralism paradigm emphasizes the development and organization of kinds of parts of a

system typically understood as self-organizing. Parts—or rather kinds or equivalence classes of parts—are connected and mutually dependent in complex and hierarchical ways”[7].

“El paradigma estructuralista enfatiza el desarrollo y la organización de unas especies de partes de un sistema comúnmente entendidas como auto-organizantes. Las partes -o más bien especies equivalentes a las partes- están conectadas y son mutuamente dependientes en arreglos complejos y jerárquicos”[7].

Es decir, para los tres enfoques descritos anteriormente la relación estructural que guardan entre sí los documentos y los grupos de documentos es de mayor relevancia que el contenido y las propiedades de estos. Para clarificar el carácter estructuralista de estos enfoques resulta útil compararlos con la revisión sistemática la cual también utiliza artículos publicados como fuente de información.

Tabla 1. Diferencias entre los enfoques estructurales (redes de literatura científica) con la revisión sistemática	
Revisión sistemática [49]	Redes de información científica [1-5, 9, 10, 21, 32, 34, 35, 45, 48]
Estudios de tipo observacional (sin intervención)	Estudios de tipo observacional (sin intervención)
Uso del contenido de los textos científicos como fuente de información	Uso de la citas como fuente de información estructural. El contenido es secundario
Síntesis de la evidencia (información sobre los hechos) disponible. Distintas observaciones de una misma realidad.	Representación de la relación entre distintas comunidades paradigmáticas. Comunicación entre distintas formas de ver realidades definidas de manera distinta no sintetizables.
Tipo de estudio cuya población son los estudios primarios	No se concibe poblaciones sino regiones de una sola red.
“Si se incluyen estudios metodológicamente insuficientes que no aseguren la minimización de hipotéticos sesgos las revisiones sistemáticas producirá resultados combinados que no serán acordes con la realidad”	El análisis de redes complejas tiene como pilar el principio de Pareto-Zipf lo cual implica que 1) la información es extremadamente redundante; 2) que la información relevante no se distribuye de manera uniforme sino que su flujo se concentra en los artículos más citados, 3) Nociones como promedio, desviación estándar, prueba de hipótesis o sesgo no tienen el menor significado dentro de esta otra tradición científica.

Proceso de construcción del modelo

El proceso, que fue prácticamente el mismo para los cuatro casos estudiados, está constituido por cuatro pasos fundamentales:

1. La construcción de un modelo de redes de citación de los artículos más citados en determinado tema (cáncer, Ébola o nanomedicina, por ejemplo). Como se discutió en la sección de conceptos claves la estructura de las citaciones y la distribución en la información sigue una ley de potencia. Esto produce que la mayor parte de la información sobre determinada área del conocimiento pase por una porción minoritaria de la red. De ahí la racionalidad de escoger los artículos más citados aunque con un corte arbitrario (los 10, 100 o 124 artículos más citados).[42-44] No existe un estándar sobre la porción de artículos a seleccionar. La descripción de estructura de las redes complejas (modularidad, leyes de potencia y jerarquía) es un tema muy reciente de las matemáticas, la estadística y las ciencias de la información; y actualmente no se cuenta con bases teóricas para saber que porcentaje seleccionar. La selección del veinte por ciento de los artículos más citados que realizamos en las investigaciones de la tesis nos garantiza extraer la mayor parte de la información de un campo que fluye a través de las redes de citaciones (entre 80 y 60 por ciento de las citas).
2. Con el objeto de cartografiar la distribución topológica de los artículos básicos, clínicos y traslacionales se calcula, para cada artículo de la red, la proporción de términos básicos (relacionados al estudio de la enfermedad abstraída del enfermo) versus términos clínicos (relacionados al estudio del paciente enfermo), utilizando los vocabularios controlados del Gene Ontology (GO) y del Medical Subject Headings (MeSH), contenidos en el título y el resumen. La determinación de qué términos del MeSH son clínicos (todos los del GO son básicos) se basó en el criterio del revisor experto en el artículo de la tesis de maestría. En la tesis del doctorado se optó por clasificar como términos clínicos aquellos que estuvieran contenidos dentro de las siguientes categorías generales del MeSH: “Diagnosis”, “Therapeutics”, “Surgical Procedures, Operative”, “Named Groups”, “Persons” and “Health Care”.
3. Con el objeto de identificar los frentes de investigación en la red de citaciones se realiza un análisis de agrupamiento (clustering). Para lo cual se utilizó Clust&See el cual es una extensión del programa Cytoscape (que analiza y visualiza redes complejas). Esta extensión se basa en la modularidad definida por Newman que define a un cluster como un grupo de nodos dentro del cual las conexiones son más densas al interior del grupo que al exterior.
4. El contenido de los textos que forman cada cluster es analizado. En los primeros trabajos

solamente se obtenía la distribución de términos MeSH y GO. Pero a sugerencia de los pares revisores se utilizó un programa especializado en el análisis cuantitativo del contenido también llamado minería de texto. Dicho análisis permite identificar aquellos conceptos que son distintivos de cada subcultura científica, la relación entre éstos términos, la similitud entre las subculturas y los conceptos que sirven de puentes entre ellas.

Los casos estudiados

La selección de los casos estudiados se base en primer lugar en los planteamientos de Daniel Sarewitz y Roger A. Pielke Jr quienes señalan que el objetivo central de las políticas sobre ciencia consiste en “reconciliar” la oferta tecnológica y científica con su demanda, es decir, con las necesidades y expectativas de la sociedad. [50] En un sentido análogo, los casos estudiados pueden ser agrupados en aquellos que están centrados en problemas de salud (Ébola y cáncer cervicouterino) y aquellos centrados en el desarrollo de tecnologías para la salud (liposomas, nanopartículas y el caso específico de la doxorubicina liposomal). Por otra parte, tenemos un ejemplo de enfermedad crónica y un ejemplo de enfermedad aguda; un ejemplo de tecnologías radicales (las nanopartículas metálicas) y un ejemplo de una tecnología en proceso de consolidación (los liposomas). Asimismo, tenemos una perspectiva general de las nanotecnologías aplicadas al cáncer (liposomas versus nanopartículas metálicas) y la perspectiva en torno un sistema-producto (la doxorubicina liposomal). Es decir, considerando que cada caso estudiado implica una investigación individual, la selección de los casos buscó en lo posible tener una perspectiva lo más amplia posible al hacer uso de ejemplos contrastantes.

La investigación sobre el Ébola y cáncer cervicouterino

Es importante precisar que el estudio del caso del cáncer cervicouterino fue realizado en la tesis de maestría. Sin embargo, los resultados de dicha investigación son retomados el último artículo de la tesis doctoral con fines de comparación con el caso del Ébola y de las nanotecnologías aplicadas al cáncer.

El cáncer cervicouterino y el de la fiebre del Ébola representan respectivamente dos tipos opuestos de enfermedades: las enfermedades crónicas (de larga duración y progresión comparativamente lenta) y las enfermedades agudas (de rápida manifestación y corta duración). Esta diferencia resulta importante para el estudio de la traducción del conocimiento dado que el tratamiento de las

enfermedades crónicas a lo largo del tiempo requiere de y produce un conocimiento sobre el paciente más profundo y complejo en comparación con las enfermedades agudas. Sin embargo, el cáncer cervicouterino y el Ébola comparten algunas características como problemas de salud. En primer lugar ambas enfermedades afectan principalmente a poblaciones desprotegidas en países en desarrollo.[51, 52] En segundo lugar, las personas afectadas por estas enfermedades son estigmatizadas.[53-55] Los estigmas y la marginalidad de los pacientes podría estar impactando negativamente en el desarrollo e implementación de estrategias para prevenir o tratar dichas enfermedades. Por otra parte, el Ébola al ser considerado una potencial amenaza a la seguridad nacional de los Estados Unidos es ampliamente estudiado y se desarrollan intervenciones desde una lógica militar. [56, 57]

Liposomas y nanopartículas metálicas aplicada al cáncer

Los liposomas y las nanoestructuras metálicas son ejemplos relevantes de tecnologías a escala nanoscópica que pueden ser componentes de tratamientos para el cáncer. Los liposomas son burbujas de bicapas lipídicas a escala nanométrica.[58] Mientras que las nanoestructuras metálicas son una diversidad de tipos de partículas (clasificadas por su forma) de metales (principalmente oro) tales como las nanobarras, nanocubos y nanoesferas.[59] Los liposomas pueden servir para la elaboración de versátiles sistemas de liberación de medicamentos, los cuales pueden servir para evitar efectos colaterales nocivos y favorecen la acumulación de los medicamentos en el tejido objetivo.[58] La versatilidad de los liposomas consiste en que pueden ser combinados con moléculas pequeñas, anticuerpos o ácidos nucleicos e incluso nanopartículas metálicas.[58] Por otra parte, las extraordinarias propiedades ópticas de las nanopartículas metálicas en términos de absorción y dispersión de la luz y su fluorescencia permiten su uso en imagenología y en el desarrollo de terapias fototermales para tratar el cáncer mediante la destrucción de los tejidos cancerosos por calentamiento con luz.[59]

Es importante señalar que estos dos tipos de nanotecnologías aplicadas al cáncer pudieran estar relacionadas a dos diferentes modelos de explicación del cáncer. Los liposomas son mucho más afines al paradigma del cáncer como una enfermedad causada por una acumulación de errores en la maquinaria molecular de la célula. Esto es, liposomas tienden a ser acoplados en estrategias farmacéuticas cuyo objetivo es intervenir en la dinámica biomolecular de las células. Por su parte, las nanoestructuras metálicas son más cercanos a una explicación del cáncer como una alteración en la estructura de los tejidos. Esto es, llegar a los tejidos cancerosos tomando ventajas de su particular vascularidad y destruirlos. Estas diferentes nanotecnologías con distintos modelos de

explicación tienen a su vez diferencias substanciales en sus procesos de traducción del conocimiento como se verá en los artículos y en las conclusiones siendo las nanopartículas metálicas una tecnología más radical (o disruptiva, una alternativa no farmacéutica) que la de los liposomas (que sería una innovación incremental al desarrollo de fármacos, un componente a añadir).

El caso de la doxorubicina liposomal

La doxorubicina liposomal fue seleccionada por su relevancia en la historia de la nanomedicina dado que la doxorubicina liposomal pegilada fue el primer nanofármaco aprobado por la autoridad reguladora de medicamentos de los Estados Unidos de América, la FDA (Food and Drug Administration) en 1995.[60] Las doxorubicina liposomal constituye un ejemplo de un subsistema de productos. Esto es, un conjunto de productos que sigue un diseño dominante (un conjunto de propiedades establecidas como el estándar de facto).[61] Un diseño llega a ser dominante cuando sus propiedades son suficientemente atractivas como para atraer un segmento del mercado y fuerza a los competidores a imitar el diseño.[61] En este caso, la doxorubicina liposomal pegilada (Doxil®) es el diseño dominante en el campo de la nanomedicina.

Lista de productos del trabajo de investigación doctoral

Nota: Esta lista solo se refiere a los productos de la tesis. No confundir con la bibliografía que está al final del capítulo de conclusiones.

Artículos

David Fajardo, Victor Castano. "Hierarchy of knowledge translation: from health problems to ad-hoc drug design." (Aceptado con modificaciones por la revista *Current Medicinal Chemistry*) Prepublicado en arXiv de la Cornell University en 2015. arXiv:1510.06124. Disponible en: <http://arxiv.org/ftp/arxiv/papers/1510/1510.06124.pdf>

David Fajardo-Ortiz, José Ortega-Sánchez-de-Tagle, Victor M Castaño: *Hegemonic structure of basic, clinical and patented knowledge on Ebola research: a US army reductionist initiative*. Journal of Translational Medicine 04/2015; 13(1):124. DOI:10.1186/s12967-015-0496-y. **Factor de impacto de la revista 3.93**. Disponible en <http://link.springer.com/article/10.1186%2Fs12967-015-0496-y>

David Fajardo-Ortiz, Victor M. Castaño: *Patenting Networking and Knowledge Translation in Liposomes for Cancer Therapy*. Current Nanomedicine 12/2014; 4(2):121-128. DOI:10.2174/1877912305666150121001330

David Fajardo-Ortiz, Luis Duran, Laura Moreno, Hector Ochoa, Victor M. Castaño: *Mapping knowledge translation and innovation processes in Cancer Drug Development: The case of liposomal doxorubicin*. Journal of Translational Medicine 09/2014; 12:227. DOI:10.1186/s12967-014-0227-9. **Factor de impacto de la revista de 3.93**. Disponible en: <http://link.springer.com/article/10.1186/s12967-014-0227-9>

Este artículo ha sido citado hasta ahora en tres artículos (Fuentes: Web of Science, Google Scholar y Researchgate).

Du J, Tang X, Wu Y. *The effects of research level and article type on the differences between citation metrics and F1000 recommendations*. Journal of the Association for Information Science and Technology. 2015

Hruby M. *Polymer therapeutics for treatment of viral infections such as Ebola - how to teach new tricks to an old dog? A hypothesis*. Mil. Med. Sci. Lett. (Voj. Zdrav. Listy) 2014; 83(4): 178-182

Du J, Tang X. 转化研究过程测度与绩效评估: 方法与实践 [Approaches and Applications of Process Tracking and Performance Evaluation of Translational Research]. 图书情报工作 2015 59(3):103-111.

David Fajardo-Ortiz, Luis Duran, Laura Moreno, Héctor Ochoa, Víctor M Castaño: *Liposomes versus metallic nanostructures: Differences in the process of knowledge translation in cancer*. International Journal of Nanomedicine 052014; 9(1):2627 - 2634. DOI:10.2147/IJN.S62315. **Factor de impacto de la revista de 4.38**. Disponible en: <https://www.dovepress.com/liposomes-versus-metallic-nanostructures-differences-in-the-process-of-peer-reviewed-article-IJN>

Este artículo ha sido citado hasta ahora en seis artículos (Fuentes: Web of Science, Google Scholar y Researchgate).

Yan X, Song X, Wang Z. *Construction of specific magnetic resonance imaging/optical dual-modality molecular probe used for imaging angiogenesis of gastric cancer*. Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology. 2016 Apr 12:1-5.

Ya Dinga, Ning Zhanga, Ai-Yun Liua, Yuan-Yue Gaoa, Can Zhang. *Hybrid liposomes with cluster bomb structure for liver tumor treatment*. Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine. 2016; 12(2):512

Ahmad R, Fu J, He N, Li S. *Advanced Gold Nanomaterials for Photothermal Therapy of Cancer*. Journal of Nanoscience and Nanotechnology. 2016 Jan 1;16(1):67-80.

Zhang N, Chen H, Liu AY, Shen JJ, Shah V, Zhang C, Hong, J. and Ding Y. *Gold conjugate-based liposomes with hybrid Cluster Bomb structure for liver cancer therapy*. Biomaterials, 2016; 74:280-291.

Du, J., Tang, X. and Wu, Y. *The effects of research level and article type on the differences between citation metrics and F1000 recommendations*. Journal of the Association for Information Science and Technology. 2015. Du J, Tang X.

Du J, Tang X. 转化研究过程测度与绩效评估: 方法与实践 [Approaches and Applications of Process Tracking and Performance Evaluation of Translational Research]. 图书情报工作 2015 59(3):103-111.

Otras publicaciones

David Fajardo Ortiz, Víctor M. Castaño: Knowledge translation in cancer R&D: liposomes vs. metallic nanostructures.. TM's 3rd World Immunology Online Conference, Bellaire, TX, USA (En línea); 03/2014

David Guillermo Fajardo Ortiz, Victor M. Castaño: Nanotecnología para el cáncer e intercambio transdisciplinario. Observatorio del Desarrollo.-Investigación, reflexión y análisis 2014; 3(11): 55-59. disponible en <http://estudiosdeldesarrollo.net/observatorio/ob12/13.pdf>

David Guillermo Fajardo Ortiz, Victor M. Castaño: Innovación biomédica y la seguridad nacional (EU): el caso de la fiebre hemorrágica del Ébola. Noticiero de la Academia de Ingeniería de México. 2015. Disponible en <http://noticierodelaai.ai.org.mx/?p=678>

Anexo de artículos

Liposomes versus metallic nanostructures: differences in the process of knowledge translation in cancer

This article was published in the following Dove Press journal:

International Journal of Nanomedicine

26 May 2014

[Number of times this article has been viewed](#)

David Fajardo-Ortiz¹
Luis Duran¹
Laura Moreno¹
Héctor Ochoa²
Víctor M Castaño^{1,3,4}

¹Faculty of Medicine of the National Autonomous University of Mexico, Mexico City, Mexico; ²El Colegio de la Frontera Sur, San Cristobal de las Casas, Mexico; ³Molecular Material Department, Applied Physics and Advanced Technology Center, National Autonomous University of Mexico, Juriquilla, Mexico; ⁴Advanced Technology Center, CIATEQ, Queretaro, Mexico

Abstract: This research maps the knowledge translation process for two different types of nanotechnologies applied to cancer: liposomes and metallic nanostructures (MNs). We performed a structural analysis of citation networks and text mining supported in controlled vocabularies. In the case of liposomes, our results identify subnetworks (invisible colleges) associated with different therapeutic strategies: nanopharmacology, hyperthermia, and gene therapy. Only in the pharmacological strategy was an organized knowledge translation process identified, which, however, is monopolized by the liposomal doxorubicins. In the case of MNs, subnetworks are not differentiated by the type of therapeutic strategy, and the content of the documents is still basic research. Research on MNs is highly focused on developing a combination of molecular imaging and photothermal therapy.

Keywords: nanotechnology, citation network analysis, basic research, clinics, health care

Introduction

Cancer is a growing global health problem: it is estimated that the incidence of new cases of cancer will double by 2030 compared to 2008.¹ Population aging is the main force that drives the increased incidence of cancer.² It has been suggested that the potential adverse effects associated with demographic and epidemiological changes that will occur in the coming decades could be mitigated by technological development.³ However, the technological innovation process is not guided by the burden of disease except in the case of cancers and cardiovascular diseases, and even when these disease groups are disaggregated, correlation is lost.⁴ Moreover, nanotechnology has been mentioned as a promising source of alternative treatments and diagnostic methods for cancer.^{5,6} However, until now, there has been no clear evidence that the evolution of knowledge about cancer nanotechnology will lead to innovations in the fight against cancer. On the other hand, it is not well understood how the disruptive character of cancer nanotechnology⁷ could affect its translation into clinical applications.

A technology is disruptive because it breaks with the “normal” line of technological development of a particular class of products.⁸ Disruptive technologies allow the entry of new competitors in a given market, which implies a potential threat to incumbents.⁹ The opposition between dominant and disruptive technologies is relative: there is a technology development cycle in which dominant designs were originally disruptive innovations.¹⁰ In this study, we propose that nanotechnologies are not a homogeneous group and that they are in different stages of evolution of technological development.

Correspondence: Víctor M Castaño
Centro de Física Aplicada y Tecnología
Avanzada, Universidad Nacional
Autónoma de México, Boulevard Juriquilla
3001, Juriquilla, Queretaro 76230, México
Tel +1 442 211 2657
Fax +1 442 192 6129
Email menses@unam.mx



In this study, we compared the knowledge translation for two different kinds of nanotechnologies – liposomes and metallic nanostructures – which, because of their temporality, are clearly in two different stages of technological development. The former is still in a preclinical stage, whereas the latter is already a reality in the pharmaceutical market. Our objective is mainly methodological and exploratory: we are developing a way to map the knowledge translation through scientific literature networks in health nanotechnologies; along that line, we are using these two very different types of nanotechnologies as case studies, since this allows us to obtain a contrasting view of how different the structure, organization, and translation of knowledge look in regard to a consolidated technology, such as liposomes, and for a very new therapeutic tool, such as metallic nanostructures.

Liposomes are “phospholipid bubbles with a membrane bilayer structure”,¹¹ which, because of their size, are located on the border between micro- and nanotechnology.¹² Liposomes were among the first nanotechnologies to be used in clinical trials and among the first to appear on the market.¹³ Regarding their applicability, Sen and Mandal point out that:

Efficient entrapment of therapeutics, biocompatibility, biodegradability, low systemic toxicity, low immunogenicity and ability to bypass multidrug resistance mechanisms has made liposomes a versatile drug/gene delivery system in cancer chemotherapy.¹⁴

Liposomes are the dominant design among nanotechnologies applied to cancer treatment.

The biomedical use of metallic nanostructures, mainly gold, has been identified as a new paradigm of cancer treatment and diagnosis.^{15,16} Gold nanostructures have the advantage of being nontoxic, inert, easy to synthesize, and versatile.¹⁷ However, the most revolutionary qualities of metallic nanostructures in the development of cancer treatments are their optical properties. Surface plasmon resonance of metallic nanostructures increases the absorption and scattering of light, which has application in cancer imaging, spectroscopic detection, and photothermal therapy.^{18,19} The metal nanostructures are a radical innovation compared with liposomes.

As mentioned above, the current study seeks to compare knowledge translation in these two nanotechnologies applied to cancer. The knowledge translation has been studied in citation networks through two methodological strategies. The first strategy is to classify documents into two areas of research: the first area is focused on the

“discovery”, while the second is focused on the “delivery”. Subsequently, network analysis is performed to identify the “main paths” in each field, and, finally, to identify citations that connect them.^{20,21} The second strategy is to classify journals into four categories ranging from basic research to clinical observation, according to the terms used in the titles of the articles, and then map the citations among the journals.^{22,23}

An alternative methodological approach to the two mentioned above was developed by us to study the translation of knowledge on cervical cancer.²⁴ This strategy is based on the modeling of networks of highly cited papers, which are semantically analyzed using controlled vocabularies of the Medical Subject Headings (MeSH)²⁵ and the Gene Ontology (GO).²⁶ This strategy, by and large, was the one used in this investigation.

Methods

The following steps were undertaken in this study:

1. A search for articles (November 2013) on cancer and liposomes, or cancer and metallic nanostructures, was performed in the Web of Science (WOS).²⁷ The search criteria are shown in Table 1.
2. The 20% most cited articles, which together accounted for at least 60% of the citations in their respective fields, were selected and downloaded from WOS.
3. Cytoscape version 2.8.1 (The Cytoscape Consortium, San Diego, CA, USA),²⁸ HistCite²⁹ (Eugene Garfield, Thomson Reuters Corporation), and Pajek version 3.14³⁰ (Vladimir Batagelj and Andrej Mrvar, University of Ljubljana) software were used to construct two network models. The first network model corresponds to cancer research and liposomes, while the second comprises documents on cancer and metallic nanoparticles.
4. The scientific papers that constitute the body of network models were sought on the GoPubMed³¹ website (<http://www.gopubmed.org/web/gopubmed/>), which semantically analyzes and labels the documents with GO and MeSH terms.
5. The Clust & See³² application (Laboratoire TAGC/INSERM U1090, Marseille, France) was used to identify subnetworks (subnets) within the models. Identification of subnets and distribution of MeSH terms was conducted to identify research areas within each field.
6. MeSH terms that are embedded within the higher hierarchy categories “Diagnosis”, “Therapeutics”, “Surgical Procedures, Operative”, “Named Groups”, and “Health Care” are considered clinical terms. The terms that are

outside of these categories, and GO terms are considered nonclinical terms.

7. The proportion of clinical versus nonclinical terms was calculated for each document in the network model. This ratio is a measure of how clinical or basic a paper is.
8. Each document that is part of the network model was tagged with information about the institution, city, and country of origin.

Results

Liposomes

Following the criteria outlined in Table 1, 1,456 papers on cancer and liposomes were found. Of these, 291 (20%) were selected. These were cited 22,949 times, representing 68.2% of all citations (33,657) found in the WOS. The proportion of citations shows the importance of these documents in the process of scientific communication.

One hundred and fifty-two of the selected articles form a single network of citations. By analyzing the network model using the Clust & See software, nine subnets were identified (Figure 1). The distribution of GO and MeSH terms identified for each subnet reveals that several of these correspond to different lines of research (Figure 1). Subnet 1 is related to the development of liposomes as vehicles for drugs in general; subnet 2 is related to the clinical use of liposome-encapsulated doxorubicin; subnet 3 is related to basic research into doxorubicin liposomes; subnet 4 relates to clinical research of gene therapy; subnet 5 also relates to gene therapy but at the level of basic research; subnet 7 is associated with hyperthermia therapy; and subnet 9 is related to small RNA interference.

Research on liposomes and cancer is basic except in subnet 2 (Figure 1), which is composed mainly of Phase II and Phase III clinical trials and multicenter randomized trials. Research on liposomes and cancer is largely dominated by the United States, followed by Europe, Canada, Japan, and Taiwan (Figure 1). The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, TX, USA stands out as the leading

institution, with 15 papers included in the network model (Table 2).

Metallic nanostructures

Six hundred and seventy-seven articles on metal nanostructures and cancer were found, of which 137 (20%) were selected, which were cited 12,878 times, representing 76.3% (16,884) of all citations made to the documents.

Eighty-four of the selected nodes form a single network of citations. By analyzing the network model using the Clust & See software, six subnets were identified (Figure 2). However, the distribution of GO and MeSH terms for each subnet shows no differences between subnets in terms of clinical or biomedical content, although differences in the combination of technology do exist. Subnet 1 is characterized by the combined use of metal nanoparticles with carbon nanotubes, while, in subnet 2, the research is characterized by combining laser and nanoparticles. Finally, subnet 6 relates to phototherapy. Subnets 3, 4, and 5 are associated with terms that are common to all documents in the network model. Generally, the items that make up the network model are basic research, with some scattered clinical research articles in subnets 1 and 2 (Figure 2).

Research in cancer and metallic nanostructures is strongly dominated by the United States, followed by China and South Korea. The institution leadership is split between the Rice University in Houston, TX, USA and the Georgia Institute of Technology in Atlanta, GA, USA, with seven documents for each institution within the network model.

Discussion

Liposomes and metallic nanostructures differ in their network structure, knowledge translation, and leadership by country and institution. How relevant are these differences and how are they related to the concepts of disruptive technologies and dominant designs? What can these maps tell us about the forces that guide the development of these nanotechnologies?

Table 1 Search criteria of the articles in the Web of Science

Nanotechnology	Title	Topic	Document type	Timespan
Liposomes	Cancer* or carcinoma*	liposome*	Article	All years
Metallic nanostructures	Cancer* or carcinoma*	"gold nanoparticle*" or "au nanoparticle*" or "metal nanoparticle*" or "silver nanoparticle*" or "ag nanoparticle*" or "gold nanorod*" or "au nanorod*" or "metal nanorod*" or "silver nanorod*" or "ag nanorod*" or "gold nanoshell*" or "au nanoshell*" or "metal nanoshell*" or "silver nanoshell*" or "ag nanoshell*"	Article	All years

Note: *wild card.

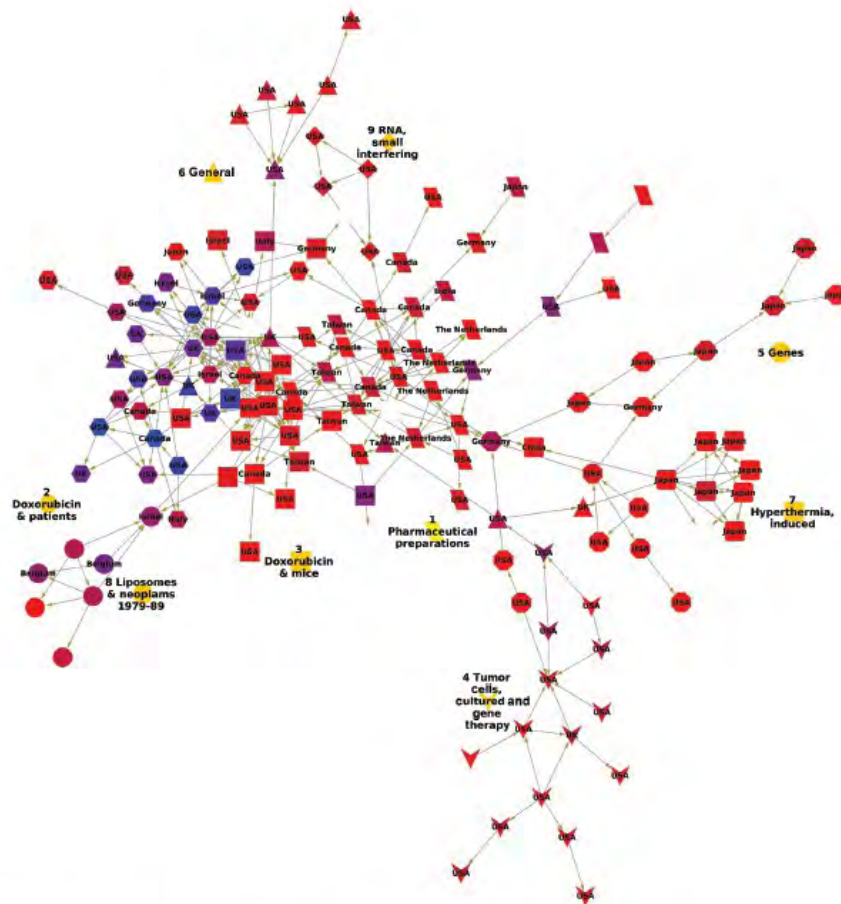


Figure 1 Network model of research papers on cancer and liposomes.

Notes: Each node represents one paper of the 20% most cited papers on liposome research applied to cancer, and the edges represent the citations between the documents (nodes). The shape of the nodes indicates to which subnetwork they belong (1–9). The color of the nodes is according to a continuous scale from red to blue. This scale is a function of the clinical terms rate, so a red node could be considered a basic research paper, a purple one clinical research, and a blue node is a clinical observation article. Nodes without text are papers that did not report any address.

Let us begin by briefly discussing the scope of the results. The maps (Figures 1 and 3) show that the most cited papers cite each other. High citation is not necessarily related to the quality or validity of a research paper;^{33,34} however, the most cited papers, which in turn cited each other, represent the paradigmatic core of a given area of knowledge.³⁵ If the contents of these documents reflect the essential components of a particular paradigm, analyzing the content is relevant since paradigms dictate the guidelines on how to understand and treat a health problem.³⁶

Liposomes

The network model shows how research on liposomes and cancer is dominated by a pharmaceutical approach over other potential therapeutic strategies such as hyperthermia and gene therapy. This pharmaceutical approach is in turn dominated by the use of liposomes as carriers of doxorubicin. The results also show a translation of basic research into clinical

knowledge through the interaction between the two subnets associated with doxorubicin (subnets 2 and 3; see Figure 1), which is related to the fact that Doxil[®] (Janssen Products, LP, Horsham, PA, USA) was the first nanodrug approved by the US Food and Drug Administration (FDA) in 1995.³⁷

Our research was not focused on the line of innovation and development of Doxil, even though this may be in relative terms the dominant design of liposomes applied to cancer, because our search form focused on identifying the “paradigmatic body” of the liposomes and cancer research, with emphasis on documents whose headings include the words “cancer” or “carcinoma”. However, FDA approval of Doxil was a milestone that likely radically affected the evolution of knowledge on liposomes and cancer. Twenty-six of the 28 documents that belong to subnet 3, which relates to clinical research on liposomes, are subsequent to 1995, and 12 of them are about Doxil. These documents dominate the communication process in subnet 3 (Figure 3).

Table 2 Leading institutions in liposome and cancer research

Institution	Location	Number of papers
The University of Texas MD Anderson Cancer Center	Houston, TX, USA	15
University of Alberta	Edmonton, AB, Canada	8
Nagoya University	Nagoya, Japan	7
Roswell Park Cancer Institute	Buffalo, NY, USA	6
University of California, San Francisco	San Francisco, CA, USA	6

The oldest and most central document in subnet 3 is about Doxil (Figure 3) is a Phase II clinical trial aimed at treating advanced breast cancer.³⁸ Given that Doxil was originally approved for the treatment of Kaposi’s sarcoma,³⁷ we conjecture that subnet 3 corresponds to the phase of imitation of Doxil previously reported by Venditto and Szoka,³⁹ whose document is based on a model of inventors, innovators, and imitators inspired by the ideas of Schumpeter.⁴⁰ The invention phase is made up of scientific and technological developments prior to the innovation stage, which begin with the optimization of remote loading of the drug in liposomes,

continue with clinical trials, and end with approval by the FDA,³⁹ while the imitation phase seeks to improve the product or extend its use to solve other problems. As such, subnet 3 would focus on extending and/or improving the clinical use of Doxil. This makes sense if we consider that this methodology identifies the paradigmatic body of normal science in Kuhnian terms, not in revolutionary science that is equivalent to a phase of technological innovation.

One question arose constantly throughout this investigation: why is there such a marked hierarchy, in which Doxil dominates over other liposomal doxorubicin formulations

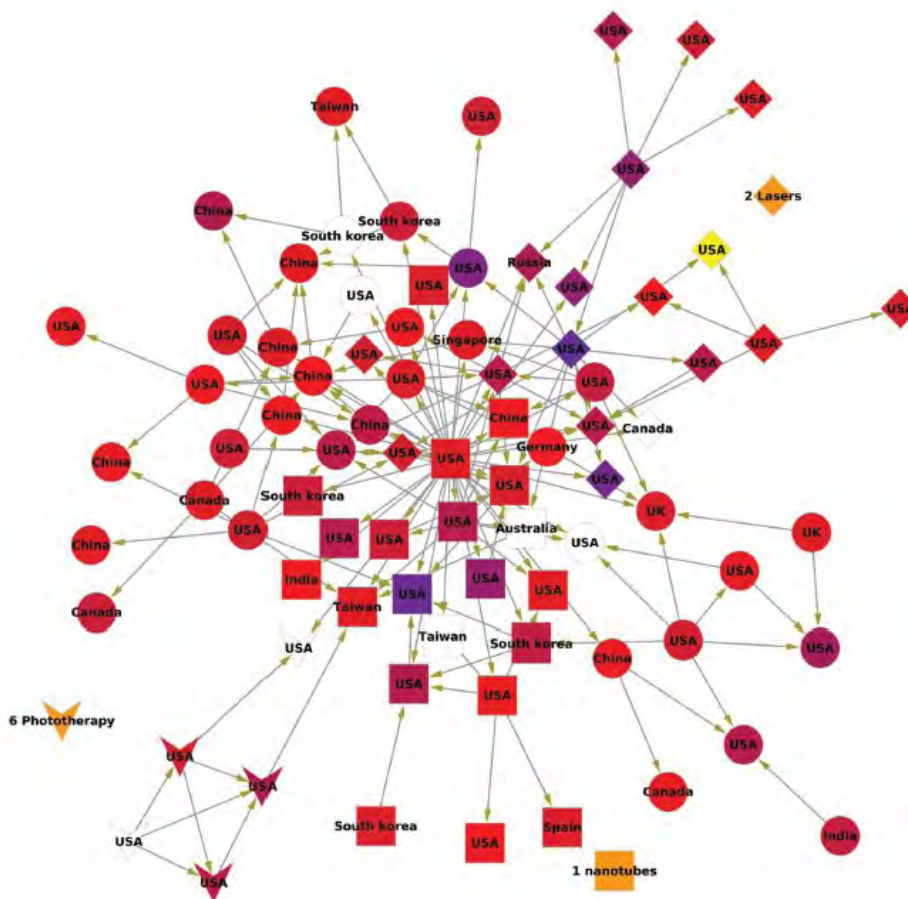


Figure 2 Network model of research papers on cancer and metallic nanostructures.
Notes: Each node represents one paper of the 20% most cited papers on liposome research applied to cancer, and the edges represent the citations between the documents (nodes). The shape of the nodes indicates to which subnetwork they belong. The color of the nodes is according to a continuous scale from red to blue. This scale is a function of the clinical terms rate, so a red node could be considered a basic research paper, a purple one clinical research, and a blue node is a clinical observation article. Subnet 1 is related to nanotubes, subnet 2 is related to lasers and subnet 6 is related to phototherapy; the other networks (3–5) are not displayed because they are general.

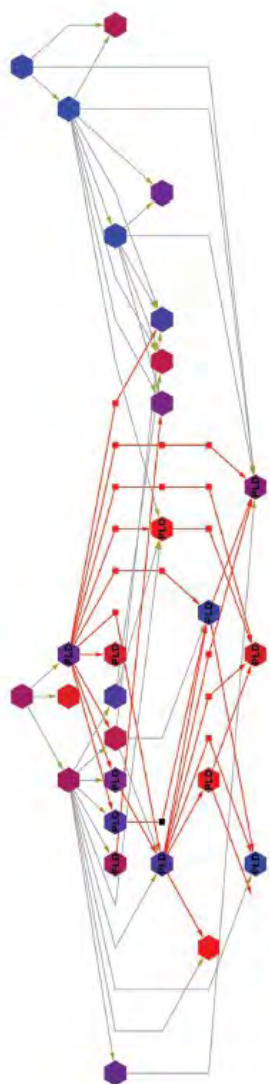


Figure 3 Subnetwork 2 hierarchically organized.

Notes: Each node represents one paper of the 20% most cited papers on liposome research applied to cancer, and the edges represent the citations between the documents (nodes). The color of the nodes is according to a continuous scale from red to blue. This scale is a function of the clinical terms rate, so a red node could be considered a basic research paper, a purple one clinical research, and a blue node is a clinical observation article.

Abbreviation: PDL, pegylated liposomal doxorubicin.

and the latter dominate the pharmaceutical approach, which in turn dominates research on liposomes applied to cancer treatment? In other words: why is there so little diversity of anticancer products using liposomes?

Three clues can lead us to a partial answer to this question:

1. Maine et al⁴¹ identify three strategies that led to the invention of Doxil: 1) importation of ideas from a variety of fields of knowledge, 2) the creation of an atmosphere of deep collaboration, and 3) the fit between

technology and market. We could reinterpret the above as a complex process of negotiation between different fields of knowledge and actors, and between market and technology, all of which are deeply related to the concept of trading zones.⁴² The emergence of these areas requires, inter alia, the construction of a new creole language.⁴³ This requires dialogue and negotiation between fields of knowledge and actors which carry with them a set of prior epistemic commitments, several of which must be broken.

2. Barenholz, one of the inventors of Doxil, describes the technical difficulty of developing this nanodrug due to a combination of physicochemical constraints. For example, the liposomes need to be nanosized in order to be favored by the effect of enhanced permeability and retention, but decreased size affects drug loading into liposomes.³⁷ In the same paper, Barenholz notes the difficulty for imitators to develop a generic version of Doxil that succeeds in being approved by the FDA,³⁷ which highlights the weight that the combination of regulatory and technical barriers could have when trying to innovate with nanodrugs.
3. A third argument is related to the difference in time of approval between conventional drugs and nanomedicines. Of this, Venditto and Szoka said:

This is probably due to the fact that for most currently approved drugs, reformulating them in a nanocarrier provides a small increase in performance that large pharmaceutical companies do not consider being worth the time, effort and expense of development.³⁹

As pointed out in the second paragraph of the discussion, our results are focused on the paradigmatic literature, leaving out the most recent inventions within the field of liposomes applied to cancer. One of these promising recent inventions is the folate-targeted liposomal (FTL) zoledronic acid (ZOL). It has been reported that dipalmitoyl phosphatidylglycerol-FTL-ZOL showed better in vitro results than PEGylated FTL-ZOL, non-folate targeted liposomal ZOL, free ZOL, and doxorubicin;⁴⁴ however results in in vivo preclinical research indicate that liposomal ZOL was severely toxic for the animals (mice).⁴⁵ Another research group reported positive therapeutic results in a mouse xenograft model with increased survival, antitumor activity, and tolerability,⁴⁶ with better results obtained using PEGylated calcium/phosphate nanoparticles as ZOL carriers.⁴⁷ A future study comparing the structure and knowledge translation between different drug nanocarriers could be relevant.

Metallic nanostructures

Our results indicate that the subnets are not distinguished by the therapeutic approach or way of understanding cancer, which makes sense given the disruptive, novel (the documents that make up the network were published between 2004 and 2012), and basic character of the documents in the network. The content of these documents involves a first interdisciplinary dialogue between the biomedical sciences and metallic nanostructures. The central documents of subnets 1 and 2 illustrate the general strategy of this particular type of nanotechnology, which involves taking advantage of the increased absorption and scattering of light, and the rapid conversion of light into heat energy that occurs in metallic nanostructures in order to develop molecular-scale imaging and photothermal therapy.^{48,49} This strategy represents a technological breakthrough when compared with liposomes, the liposomes found a niche in the pharmaceutical and biotechnology industry. Metal nanostructures have not yet left the universities and research centers; as such, it is difficult to define a path that tells us how this nanotechnology will reach the patient. The differences in the leading institutions and countries where these two different kinds of nanotechnologies are developed further emphasize the disruptive nature of the metal nanostructures. Institutional leadership in the case of liposomes lies with institutions that are global leaders in terms of research and treatment of cancer, while, for the case of metallic nanostructures, leadership lies in the institutions that are already leaders in nanotechnology. Asia replaced Western Europe as the United States' partner in the development of metallic nanostructures applied to cancer. The last statement is consistent with observations that suggest that China is fast becoming a leading nation in nanotechnology on par with the United States,⁵⁰ and that nanotechnology can change the landscape of research and development on a global scale, allowing the emergence of new technological powers.⁵¹

Conclusion

This research is the first attempt to map and compare the structure and translation of knowledge about specific types of nanotechnologies applied to cancer. Liposomes are a disruptive technology that is in the process of becoming a dominant design, exhibiting a process of knowledge translation and branches that correspond to different therapeutic strategies. However, there is a marked dominance of the pharmaceutical approach, which is organized around liposomal doxorubicin. While liposomes are moving from a stage of innovation to imitation, metallic nanostructures are still in a phase of

invention, in a first interdisciplinary dialogue between the biomedical sciences and nanotechnology, which revolves around the development of photothermal therapy and molecular imaging. Finally, the translation of this research strategy into a useful tool for decision makers is currently under way and will be reported separately.

Author contributions

All authors contributed to the research design, interpretation of results, and writing of this paper. David Fajardo-Ortiz built the database and performed the network analysis and text mining.

Acknowledgments

David Fajardo-Ortiz is supported by a CONACYT PhD scholarship. The Digital Medical Library of the Faculty of Medicine, UNAM, provided access to the Web of Science, which enabled this research.

Disclosure

The authors report no conflicts of interest in this work.

References

1. Bray F, Jemal A, Grey N, Ferlay J, Forman D. Global cancer transitions according to the Human Development Index (2008–2030): a population-based study. *Lancet Oncol*. 2012;13:790–801.
2. Bray F, Møller B. Predicting the future burden of cancer. *Nat Rev Cancer*. 2006;6:63–74.
3. Christensen K, Doblhammer G, Rau R, Vaupel JW. Ageing populations: the challenges ahead. *Lancet*. 2009;374:1196–1208.
4. Martino OI, Ward DJ, Packer C, Simpson S, Stevens A. Innovation and the burden of disease: retrospective observational study of new and emerging health technologies reported by the EuroScan network from 2000 to 2009. *Value Health*. 2012;15:376–380.
5. Ferrari M. Cancer nanotechnology: opportunities and challenges. *Nat Rev Cancer*. 2005;5:161–171.
6. Wang X, Yang L, Chen ZG, Shin DM. Application of nanotechnology in cancer therapy and imaging. *CA Cancer J Clin*. 2008;58:97–110.
7. Kim KY. Nanotechnology platforms and physiological challenges for cancer therapeutics. *Nanomedicine*. 2007;3:103–110.
8. Christensen C. Patterns in the evolution of product competition. *European Management Journal*. 1997;15:117–127.
9. Lucas HC Jr, Goh JM. Disruptive technology: how Kodak missed the digital photography revolution. *The Journal of Strategic Information Systems*. 2009;18:46–55.
10. Dalum B, Pedersen CØ, Villumsen G. Technological life-cycles lessons from a cluster facing disruption. *European Urban and Regional Studies*. 2005;12:229–246.
11. Torchilin VP. Recent advances with liposomes as pharmaceutical carriers. *Nat Rev Drug Discov*. 2005;4:145–160.
12. Scheinberg DA, Villa CH, Escorcia FE, McDevitt MR. Conscripts of the infinite armada: systemic cancer therapy using nanomaterials. *Nat Rev Clin Oncol*. 2010;7:266–276.
13. Peer D, Karp JM, Hong S, Farokhzad OC, Margalit R, Langer R. Nanocarriers as an emerging platform for cancer therapy. *Nat Nanotechnol*. 2007;2:751–760.
14. Sen K, Mandal M. Second generation liposomal cancer therapeutics: transition from laboratory to clinic. *Int J Pharm*. 2013;448:28–43.

15. Khan MS, Vishakante GD, Siddaramaiah H. Gold nanoparticles: a paradigm shift in biomedical applications. *Adv Colloid Interface Sci.* 2013;199–200:44–58.
16. Kumar A, Zhang X, Liang XJ. Gold nanoparticles: emerging paradigm for targeted drug delivery system. *Biotechnol Adv.* 2013; 31(5):593–606.
17. Ghosh P, Han G, De M, Kim CK, Rotello VM. Gold nanoparticles in delivery applications. *Adv Drug Deliv Rev.* 2008;60:1307–1315.
18. Huang X, Jain PK, El-Sayed IH, El-Sayed MA. Gold nanoparticles: interesting optical properties and recent applications in cancer diagnostics and therapy. *Nanomedicine (Lond).* 2007;2:681–693.
19. Huang X, El-Sayed MA. Gold nanoparticles: optical properties and implementations in cancer diagnosis and photothermal therapy. *J Advanc Res.* 2010;1:13–28.
20. Harris JK, Luke DA, Zuckerman RB, Shelton SC. Forty years of secondhand smoke research: the gap between discovery and delivery. *Am J Prev Med.* 2009;36:538–548.
21. Harris JK. Connecting discovery and delivery: the need for more evidence on effective smoking cessation strategies for people living with HIV/AIDS. *Am J Public Health.* 2010;100:1245–1249.
22. Cambrosio A, Keating P, Mercier S, Lewison G, Mogoutov A. Mapping the emergence and development of translational cancer research. *Eur J Cancer.* 2006;42:3140–3148.
23. Jones D, Cambrosio A, Mogoutov A. Detection and characterization of translational research in cancer and cardiovascular medicine. *J Transl Med.* 2011;9:57.
24. Fajardo-Ortiz D, Ochoa H, García L, Castaño V. [Translation of knowledge on cervical cancer: is there a gap between research on causes and research on patient care?] *Cad Saude Publica.* 2014;30:415–426. Spanish.
25. Lowe HJ, Barnett GO. Understanding and using the medical subject headings (MeSH) vocabulary to perform literature searches. *JAMA.* 1994;271:1103–1108.
26. Gene Ontology Consortium. The Gene Ontology project in 2008. *Nucleic Acids Res.* 2008;36:D440–D444.
27. Falagas ME, Pitsouni EI, Malietzis GA, Pappas G. Comparison of PubMed, Scopus, Web of Science, and Google scholar: strengths and weaknesses. *FASEB J.* 2008;22:338–342.
28. Cline MS, Smoot M, Cerami E, et al. Integration of biological networks and gene expression data using Cytoscape. *Nat Protoc.* 2007;2:2366–2382.
29. Garfield E. From the science of science to scientometrics: visualizing the history of science with HistCite software. *J Informetr.* 2009;3:173–179.
30. de Nooy W, Mrvar A, Batagelj V, editors. *Exploratory Social Network Analysis with Pajek.* New York, NY: Cambridge University Press; 2005.
31. Doms A, Schroeder M. GoPubMed: exploring PubMed with the Gene Ontology. *Nucleic Acids Res.* 2005;33:W783–W786.
32. Spinelli L, Gambette P, Chapple CE, et al. Clust & See: a Cytoscape plugin for the identification, visualization and manipulation of network clusters. *Biosystems.* 2013;113:91–95.
33. Seglen PO. Why the impact factor of journals should not be used for evaluating research. *BMJ.* 1997;314:498–502.
34. Coryn CLS. The use and abuse of citations as indicators of research quality. *Journal of Multidisciplinary Evaluation.* 2006;3:115–121.
35. Yang H. The top 40 citation classics in the Journal of the American Society for Information Science and Technology. *Scientometrics.* 2009;78:421–426.
36. Bizzarri M, Cucina A, Conti F, D'Anselmi F. Beyond the oncogene paradigm: understanding complexity in cancerogenesis. *Acta Biotheor.* 2008;56:173–196.
37. Barenholz Y. Doxil® – the first FDA-approved nano-drug: lessons learned. *J Control Release.* 2012;160:117–134.
38. Ranson MR, Carmichael J, O'Byrne K, Stewart S, Smith D, Howell A. Treatment of advanced breast cancer with sterically stabilized liposomal doxorubicin: results of a multicenter phase II trial. *J Clin Oncol.* 1997;15:3185–3191.
39. Venditto VJ, Szoka FC Jr. Cancer nanomedicines: so many papers and so few drugs! *Adv Drug Deliv Rev.* 2013;65:80–88.
40. Schumpeter JA. *Business cycles.* Vol 1. New York, NY: McGraw-Hill; 1939.
41. Maine E, Thomas VJ, Utterback J. Radical innovation from the confluence of technologies: innovation management strategies for the emerging nanobiotechnology industry. *Journal of Engineering and Technology Management.* Epub 2013 Nov 26.
42. Wilson G, Herndl CG. Boundary objects as rhetorical exigence: knowledge mapping and interdisciplinary cooperation at the Los Alamos National Laboratory. *Journal of Business and Technical Communication.* 2007;21:129–154.
43. Stevenson DK, Shaw GM, Wise PH, et al; March of Dimes Prematurity Research Center at Stanford University School of Medicine. Transdisciplinary translational science and the case of preterm birth. *J Perinatol.* 2013;33:251–258.
44. Shmeeda H, Amitay Y, Gorin J, et al. Delivery of zoledronic acid encapsulated in folate-targeted liposome results in potent in vitro cytotoxic activity on tumor cells. *J Control Release.* 2010;146:76–83.
45. Shmeeda H, Amitay Y, Tzemach D, Gorin J, Gabizon A. Liposome encapsulation of zoledronic acid results in major changes in tissue distribution and increase in toxicity. *J Control Release.* 2013;167:265–275.
46. Marra M, Salzano G, Leonetti C, et al. Nanotechnologies to use bisphosphonates as potent anticancer agents: the effects of zoledronic acid encapsulated into liposomes. *Nanomedicine.* 2011;7:955–964.
47. Marra M, Salzano G, Leonetti C, et al. New self-assembly nanoparticles and stealth liposomes for the delivery of zoledronic acid: a comparative study. *Biotechnol Adv.* 2012;30:302–309.
48. Huang X, El-Sayed IH, Qian W, El-Sayed MA. Cancer cell imaging and photothermal therapy in the near-infrared region by using gold nanorods. *J Am Chem Soc.* 2006;128:2115–2120.
49. Gobin AM, Lee MH, Halas NJ, James WD, Drezek RA, West JL. Near-infrared resonant nanoshells for combined optical imaging and photothermal cancer therapy. *Nano Lett.* 2007;7:1929–1934.
50. Zhou P, Leydesdorff L. The emergence of China as a leading nation in science. *Res Policy.* 2006;35:83–104.
51. Michelson ES. Globalization at the nano frontier: the future of nanotechnology policy in the United States, China, and India. *Technol Soc.* 2008;30:405–410.

International Journal of Nanomedicine

Publish your work in this journal

The International Journal of Nanomedicine is an international, peer-reviewed journal focusing on the application of nanotechnology in diagnostics, therapeutics, and drug delivery systems throughout the biomedical field. This journal is indexed on PubMed Central, MedLine, CAS, SciSearch®, Current Contents®/Clinical Medicine,

Submit your manuscript here: <http://www.dovepress.com/international-journal-of-nanomedicine-journal>

Dovepress

Journal Citation Reports/Science Edition, EMBASE, Scopus and the Elsevier Bibliographic databases. The manuscript management system is completely online and includes a very quick and fair peer-review system, which is all easy to use. Visit <http://www.dovepress.com/testimonials.php> to read real quotes from published authors.



RESEARCH

Open Access

Mapping knowledge translation and innovation processes in Cancer Drug Development: the case of liposomal doxorubicin

David Fajardo-Ortiz¹, Luis Duran², Laura Moreno², Hector Ochoa³ and Victor M Castaño^{4,5*}**Abstract**

We explored how the knowledge translation and innovation processes are structured when they result in innovations, as in the case of liposomal doxorubicin research. In order to map the processes, a literature network analysis was made through Cytoscape and semantic analysis was performed by GOpubmed which is based in the controlled vocabularies MeSH (Medical Subject Headings) and GO (Gene Ontology). We found clusters related to different stages of the technological development (invention, innovation and imitation) and the knowledge translation process (preclinical, translational and clinical research), and we were able to map the historic emergence of Doxil as a paradigmatic nanodrug. This research could be a powerful methodological tool for decision-making and innovation management in drug delivery research.

Keywords: Drug development, Innovation change, Liposomes, Neoplasm, Translational medicine

Introduction

Technological Innovation (TI) -the processes leading to the emergence of new technologies in the market- and Knowledge Translation (KT), -the conversion of research results into better practices- notoriously converge, more obvious than in any other scientific discipline, in biomedical sciences. The epistemological fundamental idea behind both concepts is that Science must serve, primarily, to enhance the life conditions of Humankind. Ever since the Enlightenment, modern history of human society cannot be understood without that powerful dream -Science helping to build a better world-, which has been repeated over and over again by scientists and philosophers, from Thomas Jefferson to Bertrand Russell [1,2]. Regardless the specific epistemological approach to Science, the transition from research results to the delivery of solutions to solve the needs of human society is the common base of innovation and knowledge translation.

However, both processes are based on two very different tautologies: KT is founded on a Medical and Health

sciences, with the moral obligation to provide useful advice to build a better general health status [3], whereas TI aims to produce temporal monopolies in a competitive market context [4]. KT, therefore, is an effort to articulate basic research with clinical practice and health social goals and, to that effect, there is a continuing complaint about science and practices being, in practice, poorly communicated, i.e., that “we are lost in translation” [5].

In this regard, the United States government [6], as well as other countries [7], have made important, and costly, efforts to institutionalize strategies in order to accelerate KT. Additionally, models [8] and experiences [9] on how to close the gap between research and practices can be found more and more frequently in the specialized literature.

Accordingly, for the purposes of this article, TI process is understood as the entire process of technological change. TI process is composed by three phases: invention, innovation and imitation. Invention is the stage in which the technological base is created. Innovation starts when the final inventions are published and ends when the product is approved and delivered to the market. Imitation is the research and development of the international community following the success of the innovation leader [10]. In turn, KT is divided in three steps: first, when basic

* Correspondence: meneses@unam.mx

⁴Centro de Física Aplicada y Tecnología Avanzada, Universidad Nacional Autónoma de México, Querétaro, México

⁵CIATEQ, Querétaro, México

Full list of author information is available at the end of the article



© 2014 Fajardo-Ortiz et al.; licensee BioMed Central Ltd. This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly credited. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated.

research is translated into clinical knowledge; second, when the latter is translated to clinical practice and finally, when these results in public health outcome [11].

It has been pointed out by various authors that there is a disproportion between the number of papers published and the amount of nanodrugs readily available in the market [10]. Indeed, there exist thousands of papers as compared to just 247 confirmed commercial products in a preclinical, clinical or commercial stage [12]. The question then arises on how TI is structured when a nanodrug is approved, that is, when an innovation truly emerges. The approach we offer herein to answer that question consists in mapping the aforementioned processes in the scientific literature network for a case example, namely liposomal doxorubicin. Liposomes are micro- and nano-scaled lipid bilayered "bubbles" that can be used in a plethora of therapeutic strategies. The therapeutic use of liposomes ranges from drug carriers and drug delivery systems to multiplex with antibodies, optical contrast, genetic material and others [13]. Liposomal doxorubicin was chosen as an illustrative case study, with a historical relevance, since a PEGylated liposomal doxorubicin, Doxil, was the first nanodrug approved by the United States Food and Drug Administration (FDA) in 1995 [14]. The proposed approach aims to understand how scientific research evolves and gets re-organized when a technological change process is taking place. Moreover, this approach is aimed to provide insight towards building more effective innovation policies in health-oriented nanotechnologies.

This paper is based on a strong methodological and exploratory approach. In this research, we identified the concurrence of the TI and KT stages in the literature network of liposomal doxorubicin research. The knowledge translation pipeline in nanomedicine is a time-consuming and complex road that requires acceleration [15]. This methodology could be useful for the development of an innovation roadmap for nanomedicine. This mapping strategy could inform about which research groups, ideas or approaches are effectively connecting the basic research with the clinical observation [16,7]. Moreover, we have shown, in a previous research, how this methodology could provide accurate information about the current status of development of a nanomedicine research. For example, we have previously reported that two different types of cancer nanotechnologies (liposomes or metallic nanoparticles) are, actually, in two different stages of KT and TI [17].

Accordingly, three different research strategies have been developed to analyze KT in literature networks. The first consists of classifying the papers either as discovery (of risk factor associated with disease) or delivery (of the interventions) research and identifying the key cross-citation between these research fields [18,19]. The

second strategy consists in classifying the entire journals as basic research, clinical research, clinical mix or clinical observation, according the distribution of terms occurring in the titles of the articles published in each journal. The journals inter-citations are then analyzed [20,21]. Finally, we have developed an innovative methodology [16,17] which combines semantic analysis with network analysis to identify hidden colleges and/or stages of the innovation process. This methodology is based on the semantic analysis performed by GOPUMED [22], which is based in controlled vocabularies (Medical Subject Heading [23] and Gene Ontology [24]).

Material and methods

A search of research papers on liposomal doxorubicin (TITLE: (liposom*) AND TOPIC:(doxorubicin); Time-span = All years; Indexes = SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH) was made in the Web of Science (WoS) [25] as for February 2014.

Twenty percent of the most cited papers were selected. The distribution of citations in the scientific literature follows a power law [26] i.e., there are few papers with a huge quantity of citations and there are thousands of manuscripts with few or no citations. Therefore, it is meaningless to speak about representative samples. Moreover, power laws could be simplified with a 20/80 rule, i.e., 20% of papers receive 80% of the citations [27]. When we consulted the WoS for this particular field (liposomes and doxorubicin) we found that this rule is fairly close to what it is reported: 20% of the most cited papers received 83% of the citations. Therefore, we reasonably chose the 20% of the most cited papers because this quantity is large enough to get most of the communication process that happen in the literature network.

The software packages, Hiscite [28] and Pajek [29], were used to build the citation network model. Cytoscape [30] software was used to visualize and analyze the network model. Clust&See [31], a Cytoscape plug-in, was used to identify clusters (Tfit algorithm: modularity criterion, multilevel transfer optimization), which could be related to different stages on KT evolution or invisible colleges. The Clust&See algorithms are based on the optimization of Newman's modularity [31]. This approach define clusters as "groups of vertices within which connections are dense but between which they are sparse" [32]. Therefore, this algorithms put together papers that have the same citation (connection) profile. In addition, Clust&See represented each found cluster as a single meta-node with a size width is proportional to the number of their constituent nodes. Similarly, the meta-nodes are connected by meta-edges, whose width is proportional to the number of interactions among their vertices.

The papers of the network model were searched in the engine GOPubMed [22], which semantically analyzed

them by attaching each paper to terms from Medical Subject Heading (MeSH) and Gene Ontology (GO). We calculated the rate of clinical terms vs. non-clinical, since we had previously defined as clinical terms all MeSH terms belonging to the next higher hierarchy categories: "Diagnosis", "Therapeutics", "Surgical Procedures, Operative", "Named Groups", "Persons" and "Health Care".

The most central papers of each cluster (by higher hierarchy and effective degree) were identified. Literature networks constitute a particular type of genealogical graphs [28,29], i.e., they are unidirectional networks in which the papers have ancestors and/or descendants. The paper with the highest hierarchy is the common ancestor of the most of manuscripts in a cluster (sub-network). Effective (weighted) degree is a measure of centrality. This measure is calculated by counting the effective number of edge weights connected to the given node [33], i.e. how much a node is connected to the most connected nodes.

We labeled the nodes (papers) of the network model with the name of the institution and the country of the correspondence author. In addition, we identify the main institutions of each cluster by their number of papers. This information could be useful to understand the relevance of the international collaboration for the liposomal doxorubicin innovation process.

The network model layout was displayed using the "spring embedded" algorithm of Cytoscape [30]. Where nodes act like particles that repels each others and connections that act as springs. The resulting layout (with the minimal sum of force in the network) puts together the papers that tend to cite the same documents and separates the papers that differ in their citing profile. The nodes were colored according a continuous scale (from red to blue), which is a function of the clinical terms rate.

Results

1,747 papers related to liposomal doxorubicin were found in WoS. 20% of those documents (350) were selected to build the network model. These 350 papers received 30,360 citations (without counting auto-citations), which represents 83% of the total citations received by the 1,747 documents found. This overwhelming percentage of citations provides a clue on the importance of this 20% of the documents to the scientific communication on liposomal doxorubicin through the literature network.

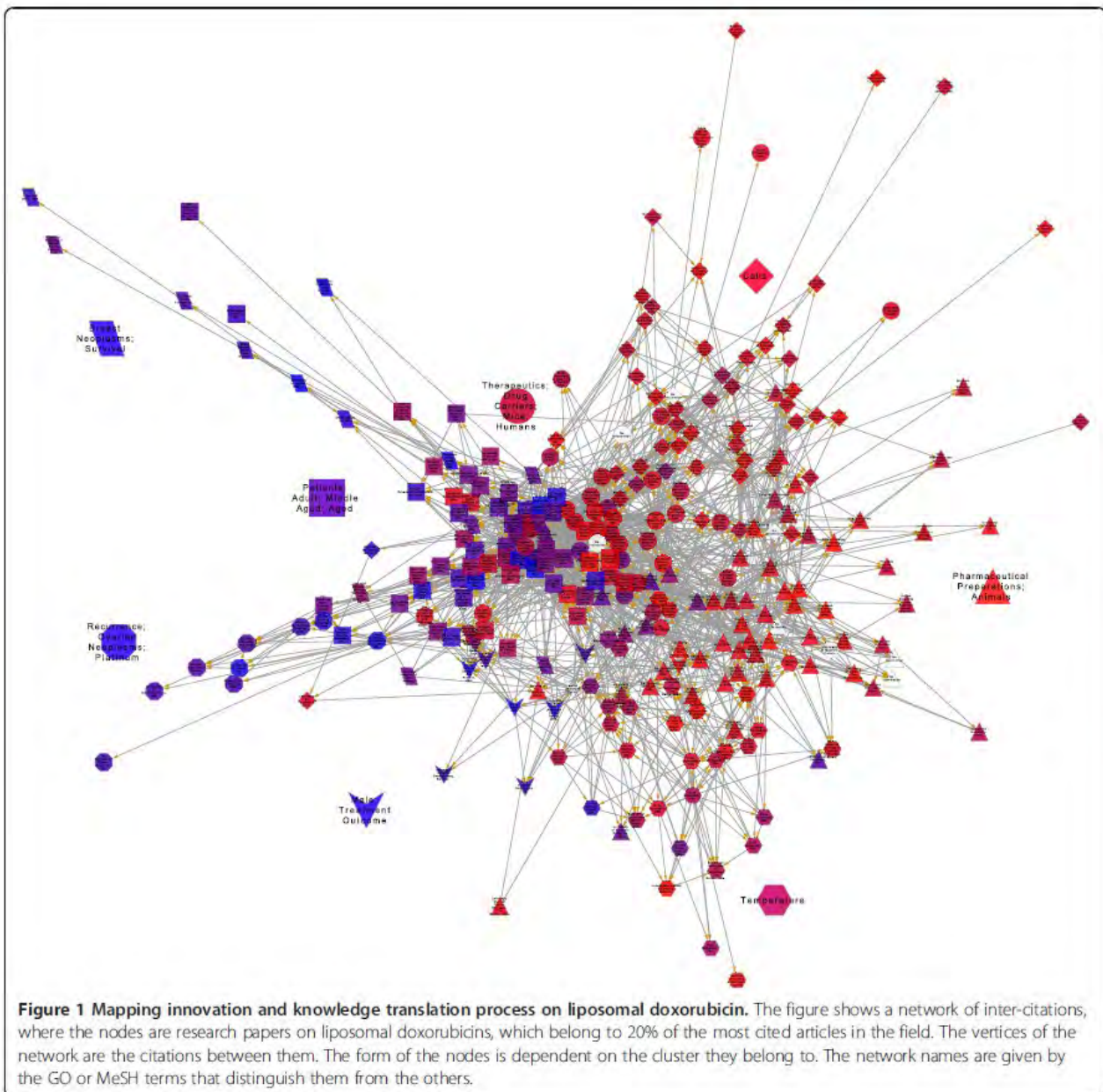
342 of these papers form one single citation weak network, i.e., a network of papers connected for a least one citation. We made sure that the each document are labeled by GOPUBMED with the MeSH terms "doxorubicin" and "liposome", and discarded the papers that did not have these terms. Finally, a literature network of 274 papers was obtained (Figure 1).

Through the citation patrons of the network, Clust&see identified 8 clusters of highly interconnected papers (nodes) with the Tfit algorithm (Figure 1). After the identification of the cluster, we performed an analysis of the distribution of MesH and Go terms for each cluster. This distribution suggests that clusters correspond to different stages of TI and KT processes. Cluster 1 is conformed by basic research papers and it is related to a invention stage. Cluster 4 is basic research whereas cluster 2 papers are clinical researches, both clusters constitute the innovation stage, and the communication between them represents the knowledge translation process. Cluster 3 and 5 papers are basic researches and they represent a sort of incremental innovation of liposomal doxorubicin technology. Finally, Cluster 6, 7 and 8 are clinical observation researches aimed to extend the usage of this nanodrug to others types of cancer (Figure 1 and Tables 1 and 2).

Clusters are next described in a chronological order, according to the average year of publication of their papers. We identified the clusters by their size rank (number of documents).

Cluster 1, the oldest, is a subnetwork of 61 papers published between 1981 and 2009, being 1994 the average year. Most of papers of cluster 1 correspond to basic research. The average rate of clinical terms is 0.09, i.e., the papers of this cluster correspond to basic research. MeSH and Go terms are common to the others clusters, i.e., there is no specialization in this subnetwork. The papers with more effective degree and more centrality values are about liposome size, drug charging, and lowering the cardiotoxicity (Table 2). The basic research profile of this cluster, the average publishing year, its low density, the topics of the most central papers, and the non-specialized terms distributions suggest that cluster 1 is related to invention stage of liposomal doxorubicin.

Clusters 4 and 2, the next in the chronological order, are built by 35 and 57 documents, respectively. The cluster 4 papers were published between 1991 and 2009, and 1997 is the average year. Cluster 2 papers were published between 1994 and 2007, with 2000 being the average year. Clusters 4 and 2 have the strongest interconnectivity through 149 citations (Figure 2). Both clusters share the distinctive MeSH terms "Therapeutics" and "Drug carriers" but the cluster 4 papers includes animal research (mice), and cluster 2 is focused on patient treatment (Table 1). The clinical terms rate of cluster 4 is 0.11 which indicates that the papers are mostly basic research. Since the rate for cluster 2 is 0.278, these papers trend to be translational clinical research. The most central papers (by hierarchy and effective degree) of both clusters are about Doxil, i.e., PEGylated liposomal doxorubicin (Table 2). All of above suggests the TI process and KT take place in the interaction between clusters 2 and 4.



Clusters 5 and 3 are mainly connected to cluster 4 (Figure 1), and the average years are 2001 and 2003, respectively. Both clusters correspond to basic research. The corresponding MeSH and GO terms for cluster 3 are “Cells” and “cell” (Table 1). The central papers of cluster 3 are about targeting the cancerous cells (Table 2). Cluster 5 distinctive MeSH term is “temperature” (Table 1). The central papers of cluster 5 are about hyperthermia as an anti-cancer therapy (Table 2). The features of clusters 3 and 5 suggest that both constitute a sort of creative bifurcation of the main innovation timeline of liposomal doxorubicin, aimed to improve or to amplify its therapeutic performance.

Finally, clusters 6, 7, and 8 are small groups of clinical observation papers, with an average rate of clinical terms of 0.36, 0.39 and 0.41, respectively. The three clusters are extensions of cluster 2 (Figure 1 and 2). These clusters are related to a imitation phase which attempts to improve the efficiency, combine with other treatments, and extend the Doxil application to different types of cancer (Tables 1 and 2).

Finally, the correspondence information of each paper (Figure 1 and Table 3) shows that the leading research institutions in liposomal doxorubicin are mainly located in the United States, Canada, and Israel. The leading institution along the innovation history of the liposomal doxorubicin is the Hadassah Medical Organization (Israel).

Table 1 Top MeSH and GO terms associated with papers belonging to each of the eight clusters

MeSH and GO terms	Papers labeled with the term
Cluster 1	
Doxorubicin	58
Liposomes	58
Pharmaceutical preparations	45
Animals	38
Neoplasms	32
Cluster 2	
Doxorubicin	57
Liposomes	57
Humans	50
Patients	44
Female	44
Neoplasms	41
Adult	35
Middle aged	35
Therapeutics	30
Aged	29
Drug carriers	29
Cluster 3	
Liposomes	50
Doxorubicin	48
Cells	40
cell	40
Animals	38
Pharmaceutical preparations	37
Mice	36
Humans	35
Neoplasms	31
Cluster 4	
Liposomes	33
Doxorubicin	30
Pharmaceutical preparations	30
Neoplasms	27
Animals	27
Therapeutics	24
Drug Carriers	22
Mice	22
Humans	19
Cluster 5	
Doxorubicin	34
Liposomes	34
Pharmaceutical preparations	28
Animals	25
Neoplasms	25
Temperature	18

Table 1 Top MeSH and GO terms associated with papers belonging to each of the eight clusters (Continued)

Cluster 6	
Doxorubicin	16
Humans	16
Liposomes	15
Patients	14
Male	14
Middle aged	12
Aged	12
Female	12
Treatment outcome	11
Polyethylene glycols	9
Therapeutics	9
Adult	9
Cluster 7	
Doxorubicin	10
Liposomes	10
Patients	9
Humans	9
Female	8
Breast neoplasms	8
Survival	7
Neoplasms	7
Therapeutics	7
Aged	7
Adult	6
Middle aged	6
Safety	6
Cluster 8	
Doxorubicin	9
Liposomes	9
Patients	9
Recurrence	9
Survival	9
Adult	9
Aged	9
Female	9
Humans	9
Middle aged	9
Ovarian neoplasms	9
Platinum	8
Polyethylene glycols	8
Disease-free survival	7
Neoplasms	7
Safety	6
Aged, 80 and over	6

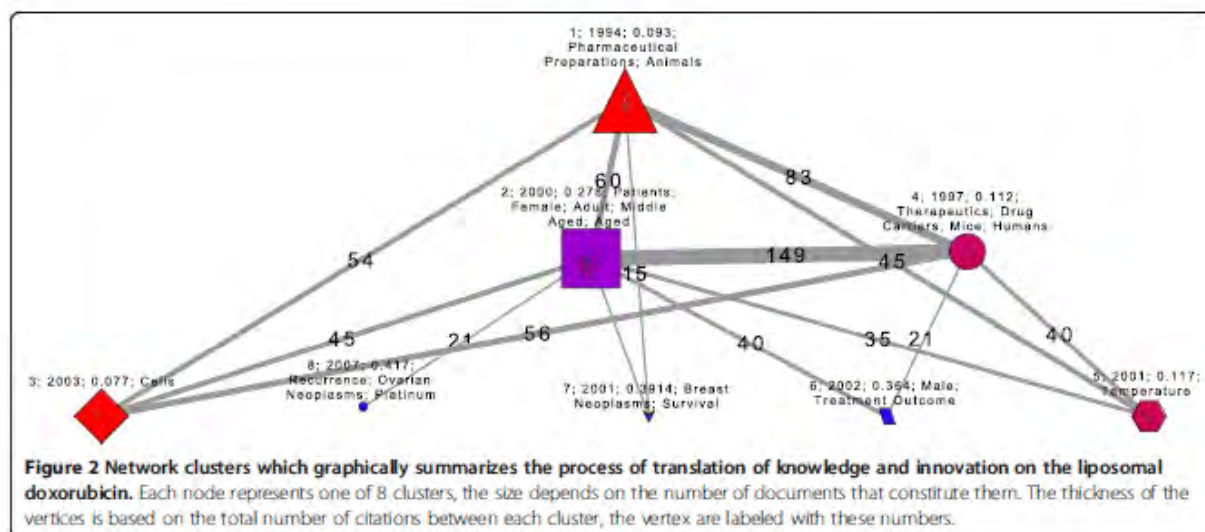
Table 2 Manuscripts with the highest degree of hierarchy within each of the clusters

Position	Authors	Citation	Title
Cluster 1			
The first by degree	Mayer, L D, Tai, L C, Ko, D S, Masin, D, Ginsberg, R S, Cullis, P R, Bally, M B	Cancer research (Cancer Res), Vol. 49 (21): 5922-30, 1989	Influence of vesicle size, lipid composition, and drug-to-lipid ratio on the biological activity of liposomal doxorubicin in mice.
Second by degree	Mayer, L D, Tai, L C, Bally, M B, Millienes, G N, Ginsberg, R S, Cullis, P R	Biochimica et biophysica acta (Biochim Biophys Acta), Vol. 1025 (2): 143-51, 1990	Characterization of liposomal systems containing doxorubicin entrapped in response to pH gradients.
Second by degree	Herman, E H, Rahrman, A, Ferrans, V J, Vick, J A, Schein, P S	Cancer research (Cancer Res), Vol. 43 (11): 5427-32, 1983	Prevention of chronic doxorubicin cardiotoxicity in beagles by liposomal encapsulation.
The first by hierarchy	Forssten, E A, Tokés, Z A	Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America (P Natl Acad Sci Usa), Vol. 78 (3): 1873-7, 1981	Use of anionic liposomes for the reduction of chronic doxorubicin-induced cardiotoxicity.
Cluster 2			
The first by degree	Muggia, F M, Hainsworth, J D, Jeffers, S, Miller, P, Groshen, S, Tan, M, Roman, L, Uziely, B, Muterspach, L, Garda, A, Burnett, A, Greco, F A, Morrow, C P, Paradiso, L J, Liang, L J	Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology (J Clin Oncol), Vol. 15 (3): 987-93, 1997	Phase II study of liposomal doxorubicin in refractory ovarian cancer: antitumor activity and toxicity modification by liposomal encapsulation.
Second by degree and first by hierarchy	Gabizon, A, Catane, R, Uziely, B, Kaufman, B, Safra, T, Cohen, R, Martin, F, Huang, A, Barenholz, Y	Cancer research (Cancer Res), Vol. 54 (4): 987-92, 1994	Prolonged circulation time and enhanced accumulation in malignant exudates of doxorubicin encapsulated in polyethylene-glycol coated liposomes.
Second by degree	Uziely, B, Jeffers, S, Isaacson, R, Kutsch, K, Wei-Tsao, D, Yehoshua, Z, Libson, E, Muggia, F M, Gabizon, A	Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology (J Clin Oncol), Vol. 13 (7): 1777-85, 1995	Liposomal doxorubicin: antitumor activity and unique toxicities during two complementary phase I studies.
Cluster 4			
The first by degree and first by hierarchy	Papahadjopoulos, D, Allen, T M, Gabizon, A, Mayhew, E, Matthay, K, Huang, S K, Lee, K D, Woodle, M C, Lasic, D D, Redemann, C	Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America (P Natl Acad Sci Usa), Vol. 88 (24): 11460-4, 1991	Sterically stabilized liposomes: improvements in pharmacokinetics and antitumor therapeutic efficacy.
Second by degree	Vaage, J, Mayhew, E, Lasic, D, Martin, F	International journal of cancer. (Int J Cancer), Vol. 51 (6): 942-8, 1992	Therapy of primary and metastatic mouse mammary carcinomas with doxorubicin encapsulated in long circulating liposomes.
Cluster 3			
The first by degree	ElBayoumi, Tamer A, Torchilin, Vladimir P	Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research (Clin Cancer Res), Vol. 15 (6): 1973-80, 2009	Tumor-targeted nanomedicines enhanced antitumor efficacy in vivo of doxorubicin-loaded, long-circulating liposomes modified with cancer-specific monoclonal antibody.
Second by degree	Gardie, Seema V, Forté, André J, Ge, Michael, Lepekhin, Eugene A, Panchal, Chandra J, Rabbani, Shaikat A, Wu, Jinzi J	Anti-cancer drugs (Anti-cancer Drug Des), Vol. 18 (10): 1189-200, 2007	Binding and internalization of NGR-peptide-targeted liposomal doxorubicin (VT-DOX) in CD133-expressing cells and its antitumor effects.
The first by hierarchy	Lee, R J, Low, P S	Biochimica et biophysica acta (Biochim Biophys Acta), Vol. 1233 (2): 134-44, 1995	Folate-mediated tumor cell targeting of liposome-entrapped doxorubicin in vitro.

Table 2 Manuscripts with the highest degree of hierarchy within each of the clusters (Continued)

Cluster 5			
The first by degree	Kong, G, Anyarambhatla, G, Petros, W P, Braun, R D, Colvin, O M, Needham, D, Dewhirst, M W	Cancer research (Cancer Res), Vol. 60 (24): 6950-7, 2000	Efficacy of liposomes and hyperthermia in a human tumor xenograft model: importance of triggered drug release.
Second by degree	Needham, D, Anyarambhatla, G, Kong, G, Dewhirst, M W	Cancer research (Cancer Res), Vol. 60 (5): 1197-201, 2000	A new temperature-sensitive liposome for use with mild hyperthermia: characterization and testing in a human tumor xenograft model.
The first by hierarchy	Mayhew, E G, Goldrosen, M H, Vaage, J, Rustum, Y M	Journal of the National Cancer Institute (J Natl Cancer I), Vol. 78 (4): 707-13, 1987	Effects of liposome-entrapped doxorubicin on liver metastases of mouse colon carcinomas 26 and 38.
Cluster 6			
The first by degree and first by hierarchy	Northfelt, D W, Martin, F J, Working, P, Volberding, P A, Russell, J, Newman, M, Amantea, M A, Kaplan, L D	Journal of clinical pharmacology (J Clin Pharmacol), Vol. 36 (1): 55-63, 1996	Doxorubicin encapsulated in liposomes containing surface-bound polyethylene glycol: pharmacokinetics, tumor localization, and safety in patients with AIDS-related Kaposi's sarcoma.
Second by degree	Hussein, Mohamad A, Wood, Laura, Hsi, Eric, Srkalovic, Gordian, Karam, MaryAnn, Elson, Paul, Bukowski, Ronald M	Cancer, Vol. 95 (10): 2160-8, 2002	A Phase II trial of pegylated liposomal doxorubicin, vincristine, and reduced-dose dexamethasone combination therapy in newly diagnosed multiple myeloma patients.
Cluster 7			
The first by degree	Batist, G, Ramakrishnan, G, Rao, C S, Chandrasekharan, A, Guthrie, J, Guthrie, T, Shah, P, Khojasteh, A, Nair, M K, Hoeltzer, K, Tkaczuk, K, Park, Y C, Lee, L W	Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology (J Clin Oncol), Vol. 19 (5): 1444-54, 2001	Reduced cardiotoxicity and preserved antitumor efficacy of liposome-encapsulated doxorubicin and cyclophosphamide compared with conventional doxorubicin and cyclophosphamide in a randomized, multicenter trial of metastatic breast cancer.
Second by degree	Harris, Lyndsay, Batist, Gerald, Belt, Robert, Rovira, Douglas, Navari, Rudolph, Azamia, Nozar, Welles, Lauri, Winer, Eric, TLC D-99 Study Group	Cancer, Vol. 94 (1): 25-36, 2002	Liposome-encapsulated doxorubicin compared with conventional doxorubicin in a randomized multicenter trial as first-line therapy of metastatic breast carcinoma.
The first by hierarchy	Balazsovits JA, Mayer LD, Bally MB, Cullis PR, McDonnell M, Ginsberg RS, Falk RE.	Cancer Chemother Pharmacol. 1989;23(2):81-6.	Analysis of the effect of liposome encapsulation on the vesicant properties, acute and cardiac toxicities, and antitumor efficacy of doxorubicin.
Cluster 8			
The first by degree and first by hierarchy	Gordon AN, Fleagle JT, Guthrie D, Parkin DE, Gore ME, Lacave AJ.	J Clin Oncol. 2001 Jul 15;19(14):3312-22.	Recurrent epithelial ovarian carcinoma: a randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin versus topotecan.
Second by degree	Gordon, Alan N, Tonda, Margaret, Sun, Steven, Rackoff, Wayne, Doxil Study 30-49 Investigators	Gynecologic oncology (Gynecol Oncol), Vol. 95 (1): 1-8, 2004	Long-term survival advantage for women treated with pegylated liposomal doxorubicin compared with topotecan in a phase 3 randomized study of recurrent and refractory epithelial ovarian cancer

Papers with the highest hierarchy are the common ancestors of the documents of each cluster. Effective degree is the number of weighted connections to other papers (give a idea about how much connected is a paper to others highly connected documents of the network). Sometimes, the same paper has the highest hierarchy and most effective degree in a cluster.



Moreover, SEQUUS Pharmaceuticals, Inc. at Menlo Park (USA), Hadassah Medical Organization and the University of Alberta (Canada) which are institutions that participated in the innovation of Doxil [14] are the main actors in the cluster 2 (Table 3).

Table 3 Main institution by their number of papers in each cluster

Cluster 1	Hadassah Medical Organization, Israel	6
	British Columbia Cancer Agency, Canada	5
	Georgetown University, USA	5
	Hiroshima University, Japan	3
	University of British Columbia, Canada	3
	No information	14
Cluster 2	University of Southern California, USA	5
	Hadassah Medical Organization, Israel	5
	New York University, USA	3
	SEQUUS Pharmaceuticals, Inc., Menlo Park, USA	3
Cluster 3	University of Alberta, Canada	3
	University of Alberta, Canada	10
	Hadassah Medical Organization, Israel	4
Cluster 4	Northeastern University, USA	3
	Peking University, China	3
	Hadassah Medical Organization, Israel	10
Cluster 5	Roswell Park Cancer Institute, USA	8
	Duke University, USA	7
Cluster 6	Harvard Medical School, USA	6
	University of California-San Francisco, USA	3
Cluster 7 and 8	Cleveland Clinic Foundation, USA	3
Cluster 7 and 8	All institution have just one paper in these clusters	1

We only consider the corresponding address of the papers.

Discussion

It is important to point out the meaning of our results. It has been pointed out that a network of highly cited papers is related to the paradigmatic structure of a specific research field [34]. A literature network could be considered as a interconnected set of information routes, then the topological position of a node, and therefore how many times a paper is cited, matters with regard to how much information it could actually transmit [35]. The network model that we built from the 20% most cited papers represents the core and the organizer of the communication process of the liposomal doxorubicin R&D. However, care must be taken not to confuse influence with veracity, validity or research quality: an influential paper is not always the best, in terms of scientific quality (whatever measure is used) [36,37].

Clustering methods are very useful to identify hidden colleges, that is, informal networks of researchers that read, cite, and interpret the reality of a problem in a very similar way. In addition, clustering could serve to identify paradigm shifts [38]. Clustering can map both informal colleges arrangements and the paradigm shift, because the former emerge from the latter. What we are seeing in our maps is the emergence of Doxil as the paradigmatic model of liposomal drugs (Figures 1 and 2). As mentioned earlier, cluster 1 is the oldest and most undifferentiated group of papers that corresponds with the invention stage. Cluster 4 and 2 represent the emergence of Doxil paradigm, and their intense intercommunication is just the translational process form basic to clinical research. The clusters 3 and 5 are bifurcations of the central paradigm, the former related to targeting and the latter related to hyperthermal therapy. These topological bifurcations could be the novel research context of a new generations of innovations like MCC-46, and ThemoDox. MCC-46 is a immunoliposomal

doxorubicin, developed by Mitsubishi Tanabe Pharma Corp., which is in the first phase of clinical trials [12]. ThermoDox is a thermosensitive liposomal doxorubicin developed by Celsion Corp. in phase III of clinical studies [12].

The emergence of a paradigm implies the self-organizing of a research community. Barenholz, one of the creators of Doxil, takes account of the main actors and institutions that led the innovation process of the first nanodrug [14]. What he says agrees with our results, in the sense that documents with higher centrality and hierarchy of clusters 2 and 4 were conducted by an international collaboration of Barenholz of the Hebrew University-Hadassah Medical School in Jerusalem, Allen of the University of Alberta in Canada, Gabizon of Hadassah University Hospital in Jerusalem and Lasic of Liposome Technology Inc. in Menlo Park, CA (see Figure 1, Tables 2 and 3).

Finally, it is important to keep in mind that convergence of KT, paradigm emergence and innovation are deeply affected by external regulatory processes such as the FDA and patenting processes [15]. Cluster 2, for example, is closely related to a family of patented inventions, described by Barenholz [14], aimed to prolong liposomal lifespan during plasma circulation. Probably the most influent externality affecting the evolution of TI on nanodrugs is the FDA and EMA (European Medication Agency) approval process. From the beginning, Doxil was designed to obtain the approval from the FDA and the EMA [15]. Clinical trials are the main component of the clinical field (clusters 4, 6, 7 and 8), and these must be previously approved in USA by the FDA via the Investigational New Drug (IND) application [15]. Following the clinical trials (phase I, II and III), it is mandatory to submit the New Drug Application to the FDA for a nanodrug enters the market [15]. An analysis of the crosstalk between legal regulatory document, with patent and literature networks for different countries could be fundamental to reaching a deeper understanding on how knowledge translation could be influenced by regulatory processes and intellectual property systems.

Conclusion

This exploratory research allows to simultaneously map the convergence of KT, TI and paradigm emergence in the first FDA approved nanodrug. In this regard, we have developed a powerful tool for knowledge management in nanomedicine. This work complements with the previous research about KT in liposomes and metallic nanostructures. This complementation provides us a relevant view of the current stage of cancer nanotechnologies [17]. We have a contrasting view of consolidated and recent types of nanotechnologies, and we have a zoomed out general perspective of cancer nanotechnologies contrasting with a

zoomed in view of the paradigmatic successful case of the first FDA approved cancer nanotechnology.

In addition, this methodology has the potential to become a useful evaluating tool for KT. For example, Rajan et al. have pointed out there are two classes of KT models: the T models and the process models [39]. The firsts are focus in describe "phases/components for translational research in different blocks". While, the second type of models describe the process of KT. Rajan et al. state that T models are not appropriated for "evaluating and improving the the performance of translational research". Our research integrates both types of models. This methodology can identify stages of the KT and determinate how strongly- and in a near future how effective and efficient- these stages are interacting with each other.

Much remains to be done; for example, it could be interesting to study how the structure of knowledge is affected when a drug is not approved, how the crosstalk between regulation and research is organized, or which institutions lead the process. These areas of research are currently under way in our group.

Competing interests

The author reports no conflicts of interest in this work.

Author contributions

All authors contributed to the research design, interpretation of results and writing of the paper. DF-O built the database, and performed the network analysis and text mining. All authors read and approved the final manuscript.

Acknowledgments

David Fajardo is supported by a CONACYT PhD scholarship. The Digital Medical Library of the Faculty of Medicine, UNAM provided access to the Web of Science, which enabled this research.

Author details

¹Graduate program in Medical Sciences and Health, Universidad Nacional Autónoma de México, Mexico City, Mexico. ²Public Health Department, School of Medicine, National Autonomous University of México (UNAM), Mexico City, Mexico. ³College of the Souther Border (ECOSUR), Chiapas, Mexico. ⁴Centro de Física Aplicada y Tecnología Avanzada, Universidad Nacional Autónoma de México, Queretaro, Mexico. ⁵CATEQ, Queretaro, Mexico.

Received: 13 May 2014 Accepted: 7 August 2014

Published online: 03 September 2014

References

1. Hurd PD: Scientific literacy: New minds for a changing world. *Sci Ed* 1998, **82**:407-416.
2. Russell B: *The impact of science on society*. Nueva York: Psychology Press; 1985.
3. Drolet BC, Lorenzi NM: Translational research: understanding the continuum from bench to bedside. *Transl Res* 2011, **157**:1-5.
4. Schumpeter JA: *Business cycles*, Volume 1. New York: McGraw-Hill; 1939.
5. Lenfant C: Shattuck lecture-clinical research to clinical practice-lost in translation? *N Engl J Med* 2003, **349**:868-874.
6. Woolf SH: The meaning of translational research and why it matters. *JAMA* 2008, **299**:211-213.
7. Honey K: Translating medical science around the world. *J Clin Invest* 2007, **117**:2737.
8. Graham ID, Logan J, Harrison MB, Straus SE, Tetroe J, Caswell W, Robinson N: Lost in knowledge translation: time for a map? *J Contin Educ Health Prof* 2006, **26**:13-24.

9. Francis J, Perlin JB: Improving performance through knowledge translation in the Veterans Health Administration. *J Contin Educ Health Prof* 2006, **26**:63-71.
10. Venditto VJ, Szoka FC Jr: Cancer nanomedicines: so many papers and so few drugs! *Adv Drug Deliv Rev* 2013, **65**:80-88.
11. Kon AA: The Clinical and Translational Science Award (CTSA) Consortium and the translational research model. *Am J Bioeth* 2008, **8**:58-60.
12. Etheridge MI, Campbell SA, Erdman AG, Haynes CL, Wolf SM, McCullough J: The big picture on nanomedicine: the state of investigational and approved nanomedicine products. *Nanomedicine* 2013, **9**:1-14.
13. Torchilin VP: Recent advances with liposomes as pharmaceutical carriers. *Nat Rev Drug Discov* 2005, **4**:145-160.
14. Barenholz Y: Doxil®—The first fda-approved nano-drug: Lessons learned. *J Control Release* 2012, **160**:117-134.
15. Nijhara R, Balakrishnan K: Bringing nanomedicines to market: regulatory challenges, opportunities, and uncertainties. *Nanomedicine* 2006, **2**(2):127-136.
16. Fajardo-ortiz D, Ochoa H, Garcia L, Castaño V: [Translation of knowledge on cervical cancer: is there a gap between research on causes and research on patient care?] [Article in Spanish]. *Cad Saude Publica* 2014, **30**:415-426.
17. Fajardo-Ortiz D, Duran L, Moreno L, Ochoa H, Castaño VM: Liposomes vs metallic nanostructures: differences in the process of knowledge translation in cancer. *Int J Nanomedicine* 2014, **26**(9):2627-2634.
18. Harris JK, Luke DA, Zuckerman RB, Shelton SC: Forty years of secondhand smoke research: the gap between discovery and delivery. *Am J Prev Med* 2009, **36**:538-548.
19. Harris JK: Connecting discovery and delivery: the need for more evidence on effective smoking cessation strategies for people living with HIV/AIDS. *Am J Public Health* 2010, **100**:1245-1249.
20. Cambrosio A, Keating P, Mercier S, Lewison G, Mogoutov A: Mapping the emergence and development of translational cancer research. *Eur J Cancer* 2006, **42**:3140-3148.
21. Jones D, Cambrosio A, Mogoutov A: Detection and characterization of translational research in cancer and cardiovascular medicine. *J Transl Med* 2011, **9**:57.
22. Doms A, Schroeder M: GoPubMed: exploring PubMed with the Gene Ontology. *Nucleic Acids Res* 2005, **33**:W783-W786.
23. Lowe HJ, Barnett GO: Understanding and using the medical subject headings (MeSH) vocabulary to perform literature searches. *JAMA* 1994, **271**:1103-1108.
24. Gene Ontology Consortium: The Gene Ontology project in 2008. *Nucleic Acids Res* 2008, **36**:D440-D444.
25. Falagas ME, Pitsouni E, Malietzis GA, Pappas G: Comparison of PubMed, Scopus, web of science, and Google scholar: strengths and weaknesses. *FASEB J* 2008, **22**:338-342.
26. Newman ME: Power laws, Pareto distributions and Zipf's law. *Contemp Phys* 2005, **46**:323-351.
27. Garfield E: The evolution of the Science Citation Index. *Int Microbiol* 2010, **10**:65-69.
28. Garfield E: From the science of science to Scientometrics visualizing the history of science with HistCite software. *J Informetr* 2009, **3**:173-179.
29. de Nooy W, Mrvar A, Batagelj V (Eds): *Exploratory social network analysis with R*. New York: Cambridge University Press; 2005.
30. Cline MS, Smoot M, Cerami E, Kuchinsky A, Landys N, Workman C, Christmas R, Avila-Campillo I, Creech M, Gross B, Hanspers K, Isserlin R, Kelley R, Killcoyne S, Lotia S, Maere S, Morris J, Ono K, Pavlovic V, Pico AR, Vailaya A, Wang PL, Adler A, Conklin BR, Hood L, Küper M, Sander C, Schmulevich I, Schwikowski B, Warner GL, et al: Integration of biological networks and gene expression data using Cytoscape. *Nat Protoc* 2007, **2**:2366-2382.
31. Spinelli L, Gambette P, Chapple CE, Robisson B, Baudot A, Garreta H, Tichit L, Guénoche A, Brun C: Clust&see a Cytoscape plugin for the identification, visualization and manipulation of network clusters. *Biosystems* 2013, **113**:91-95.
32. Newman ME: Fast algorithm for detecting community structure in networks. *Phys Rev E* 2004, **69**:066133.
33. Mihalik A, Csermely P: Heat shock partially dissociates the overlapping modules of the yeast protein-protein interaction network: a systems level model of adaptation. *PLoS Comput Biol* 2011, **7**:e1002187.
34. Chen C, Cribbin T, Macredie R, Morar S: Visualizing and tracking the growth of competing paradigms: Two case studies. *J Am Soc Inform Sci Tech* 2002, **53**:678-689.
35. Lucio-Arias D, Leydesdorff L: Main-path analysis and path-dependent transitions in HistCite™-based historiograms. *J Am Soc Inform Sci Tech* 2008, **59**:1948-1962.
36. Seglen PO: Why the impact factor of journals should not be used for evaluating research. *Br Med J* 1997, **314**:498-502.
37. Coyn CLS: The use and abuse of citations as indicators of research quality. *J Multidiscip Eval* 2007, **3**:115-121.
38. Shibata N, Kajikawa Y, Takeda Y, Matsushima K: Detecting emerging research fronts based on topological measures in citation networks of scientific publications. *Technovation* 2008, **28**:758-775.
39. Rajan A, Sullivan R, Bakker S, van Harten WH: Critical appraisal of translational research models for suitability in performance assessment of cancer centers. *Oncologist* 2012, **17**:e48-e57.

doi:10.1186/s12967-014-0227-9

Cite this article as: Fajardo-Ortiz et al: Mapping knowledge translation and innovation processes in Cancer Drug Development: the case of liposomal doxorubicin. *Journal of Translational Medicine* 2014 **12**:227.

Submit your next manuscript to BioMed Central and take full advantage of:

- Convenient online submission
- Thorough peer review
- No space constraints or color figure charges
- Immediate publication on acceptance
- Inclusion in PubMed, CAS, Scopus and Google Scholar
- Research which is freely available for redistribution

Submit your manuscript at
www.biomedcentral.com/submit



Patenting Networking and Knowledge Translation in Liposomes for Cancer Therapy

David Fajardo-Ortiz^{1,2} and Víctor M. Castaño^{*1,3}

¹Programa de Doctorado en Ciencias Médicas y de la Salud, Universidad Nacional Autónoma de México, Mexico, D.F., Mexico

²Red Latinoamericana de Nanotecnología y Sociedad (RELANS), Mexico

³Centro de Física Aplicada y Tecnología Avanzada, Universidad Nacional Autónoma de México, Queretaro, Mexico

Received: 17 October 2014; Revised: 05 January 2015; Accepted: 16 January 2015



D. Fajardo-Ortiz

Abstract: We have constructed a citation network model of the 20% most cited patent families on cancer and liposomes. This model was structurally analyzed through a combination of two Cytoscape plugins: Clust&see and AllegroMCODE. We found four patent meta-families (densely interconnected regions) in the network model. Three of the four patent meta-families are related to specific anti-cancer liposomal formulations: LEP-ETU, LE-DT, Doxil[®] and Marqibo[®]. This model was compared with a previous study on the knowledge translation in literature network. Both models show that liposome used as a carrier of old drugs is simultaneously the paradigm and the dominant design for liposomes and cancer. Our results evidence that the innovation process in this field, is conservative and continuous.



Víctor M. Castaño

Keywords: Citation network analysis, drug carriers, innovation, patents families.

INTRODUCTION

Knowledge Translation (KT) is the application of the basic research discoveries to ultimately improve the global health [1]. In the pharmaceutical area, KT is the transformation of a chemical entity into a therapeutic drug [2]. In the United States of America (USA) this last process - NT in pharma- is regulated by the Food and Drugs Administration (FDA). This process has two main steps: the first one starts with the discovery of a potential drug and ends with the submission of an Investigational New Drug (IND) to the FDA [2]. The second step generally consists of the 3 clinical trials phases and end with the final approbation by the FDA [2]. Frequently, there are post-approbation studies that could modify the FDA label of the drug.

KT in the pharmaceutical field is nowadays an expensive and complex journey. Actually, this field is suffering a global crisis in productivity [3]. This crisis is characterized by an increased investment in research & development (R&D) without a correspondence in terms of new drugs available in the market and an increase in attrition rates and development times [3]. This crisis is caused, among other reasons, by a market reasoning which has the R&D aimed to complex chronic diseases and potential drugs with lower

possibilities of success, and therefore, fewer competitors [3]. Nanodrugs (drugs carried by nanoscale devices) R&D has witnessed an increase in technical complexity and development times compared with conventional medicines [4]. It has been reported that the large number of papers in nanomedicine is contrasting with the small number of new nanodrugs [4]. Etheridge *et al.* reported (in 2013) 93 nanomedicine products in a investigational stage (pre-clinical, phases I, II & III) and 54 approved by the FDA. They also reported 53 investigational and 8 commercial liposome formulations [5].

We have studied this imbalance in the knowledge translation in cancer nanotechnology- a interdisciplinary field which used nanometric scale technologies to develop therapeutic, diagnosis and imaging tools to fight against cancer [6] by using literature network and semantic analyses [7]. Our results showed that there are several research fronts (invisible colleges) in liposomes applied to cancer [7]. These research fronts are organized around different therapeutic types: induced hyperthermia, gene therapy, small interfering RNA, and pharmaceutical substances [7]. Drugs, and particularly liposomal doxorubicin, are the strongest and most developed research fronts for liposomes and cancer research field [7]. Moreover, liposomal doxorubicin is the only one that has its own clinical level research front, i.e., among the different therapeutic alternatives just chemicals like doxorubicin -a drug discovered in 1967- show a complete knowledge translation process [7].

*Address correspondence to this author at the Programa de Doctorado en Ciencias Médicas y de la Salud, Universidad Nacional Autónoma de México, Mexico, D.F., Mexico; Tel: +52-442-1926129; Fax: +52-442-1926130; E-mail: meneses@unam.mx

We performed a second research focused on liposomal doxorubicin. Our results showed that the liposomal doxorubicin research front had structural changes related to a paradigm shift which consist of the emergence of Doxil® (PEGylated liposomal doxorubicin), as a dominant design for liposome and cancer research [8]. This paradigm shift was achieved by an international collaboration research group with the participation of university and a pharmaceutical company, Sequus Pharmaceuticals, Inc. [8].

In the present work, we wonder how liposome and cancer knowledge is represented and structured in the patent citation network. Additionally, we tried to figure out what the relative importance of liposomal doxorubicin is and its developers in the patent families network. Patents are the key documents that connect research with the pharmaceutical business. Therefore, there is not possible transformation of a chemical into a pharmaceutical drug without intellectual property protection. We expect that patents reflex the imbalance in R&D and therefore, the patent families network is organized around liposomes as transporters of old chemicals (like taxanes and anthracyclines) ignoring others therapeutic approaches.

METHODS

We performed a patent search in the Derwent Innovations Index® (DII) of the Web of Science in the month of September 2014 [9]. DII groups the patents in families, i.e., sets of patents that refer to the same invention recorded at the various patent offices in the world. Therefore, there could be self-citations and bidirectional citations among the patent families.

Our search criteria for liposomes and cancer were: "TITLE: (liposom*) AND TITLE: (cancer* or tumor* or carcinoma* or neoplasm*) Timespan: All years. Indexes: CDerwent, EDerwent, Mderwent." We found 691 patent families and selected the 20% most cited (139 patent families). The distribution of citation among the patents follows a power law, i.e., very few patent families receive a huge quantity of citation and a large number of patent families receive very few or none citation [10]. In this case, the 20% of the patent families that we selected received 3048 citation while the 691 patents families (the universe) receive 3418 citations. Therefore, the 20% most cited patent families received 89% of all citations.

Through the information obtained from DII, we built a citation network model that was visualized and analyzed through Cytoscape [11]. We performed two different clustering analyses. In the first analysis, we used the Clust&See FT algorithm to split the network in clusters. All Clust&See

algorithms are based on the optimization of Newman's modularity. FT algorithm is "an ascending hierarchical method fusing two clusters iteratively if the fusion results in a modularity gain" [12]. In the second analysis, we used AllegroMCOE [13] to identify densely interconnected patent families within each cluster. We considered these highly connected regions to be patent meta-families, i.e., inventions with similar characteristics and/or sharing same inventors or assignees. AllegroMCOE algorithm "weight nodes by local neighborhood density, then performs an outward traversal from a locally dense seed node to isolate larger dense regions" [13].

The meta families (their title and abstracts) highly interconnected of each cluster were analyzed (title and abstracts) through the semantic annotator of GOpubmed [14] which use the structured vocabularies MeSH (Medical Subject Heading)[15] and GO (Gene Ontology) [16]. We looked for MeSH and GO terms that were common to the most of patent families within densely connected regions of each cluster.

We colored each cluster with a different color. The nodes of the meta-families were shaped with a "V" form to highlight them. Each meta-families were labeled with the GO and/or MeSH terms that would distinguish them from the others. In some instance, we labeled the meta-families with the inventors and assignee names when these names were a cohesive force stronger that common concepts or characteristics for the meta-families.

Information about the main assignees was searched in sites like investing.businessweek.com [17]. We also looked for pharmaceutical products (approved or in investigational stage) that were related to the patent meta-families. Whenever we found some related products, we consulted the site "clinicaltrials.gov" of the United States (USA) National Institutes of Health to verify their current status [18].

Finally, we performed a second search in the DII, using key concepts that define and differentiate the meta families, in order to understand the growth dynamics of the patent meta families and to obtain a profile of the main assignees (ownership). Since our results showed that there exist three well differentiated meta families (pegylated liposomes, liposomal taxanes and liposomal vinca alkaloids) we did three different queries using the search criteria described in Table 1. We plotted the number of patent families per year and identified the main assignees for each query.

RESULTS

77 patent families formed one single citation network for liposomes and cancer (Fig. 1). Clust&see divided this

Table 1. Search criteria for three meta-families previously identified with the network and semantic analyzes.

Patent Meta Families	Search Criteria
Pegylated liposomes (Cluster 4)	TOPIC: (PEGylat* or "polyethylene glycol*" or polyethyleneglycol) AND TITLE: (liposom*) AND TITLE: (cancer* or tumor* or carcinoma* or neoplasm*)Indexes=CDerwent, EDerwent, MDerwent Timespan=All years
Liposomal taxanes (Cluster1)	TOPIC: (paclitaxelortaxoid* ortaxane* or docetaxel) AND TITLE: (liposom*) AND TITLE: (cancer* or tumor* or carcinoma* or neoplasm*)Indexes=CDerwent, EDerwent, MDerwent Timespan=All years
Liposomal vinca alkaloids (cluster 2)	TOPIC: (vinblastine or vincristine or vindesine or vinorelbineor vinca) AND TITLE: (liposom*) AND TITLE: (cancer* or tumor* or carcinoma* or neoplasm*)Indexes=CDerwent, EDerwent, MDerwent Timespan=All years

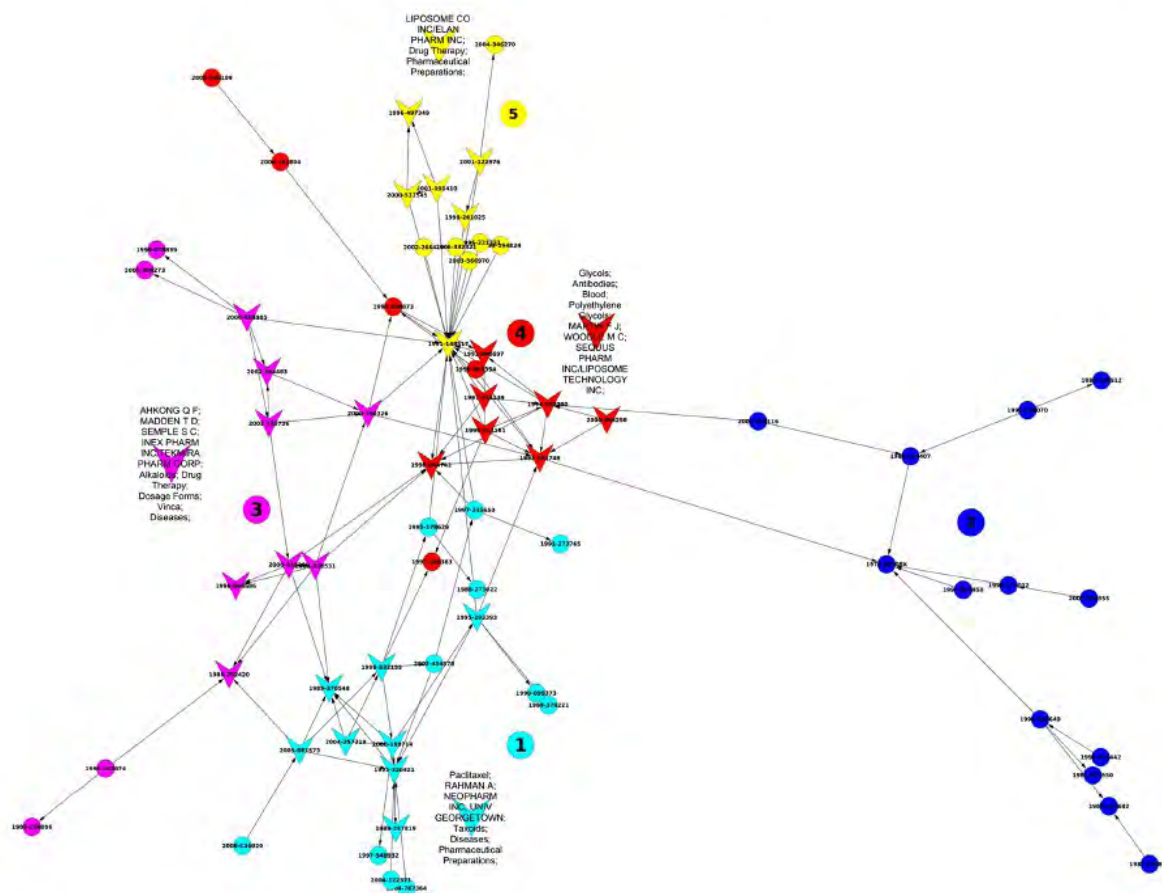


Fig. (1). Citation network of patent families on liposomes and cancer. The five clusters are differently colored (Pastel blue, blue, pink, red and yellow). The densely connected regions (meta-families) nodes have a "V" shape.

network in five clusters and four of these five clusters had densely connected regions, i.e., meta-families (Fig. 1). All the meta-families were organized around the idea of liposomes as (old) drug carriers but they had relevant differences. Meta-families are next individually described. We numbered the meta-families according to the size rank of the cluster.

The cluster 1 consists of nineteen families, eight of these form a meta-family (a densely interconnected region). The analysis of controlled vocabularies showed that this meta-family with the taxes group of anti-cancer agents. The main inventor is Aquilur Rahman and the main assignees are Georgetown University and NeoPharm, Inc. The two main assignees share one patent family and Aquilur Rahman have invented for both. NeoPharm Inc. was acquired by Insys Therapeutics, Inc. in 2010 [17].

The patent meta-family of cluster 1 is closely related to two products developed by NeoPharm, Inc LEP-ETU (Liposome Entrapped Paclitaxel Easy to Use) and LE-DT (Liposomal-Encapsulated Docetaxel) [17]. We found tree trials recorded in "clinicaltrials.gov" for LEP-ETU. Their identifiers are: NCT00080418, NCT00100139 and

NCT01190982. NCT00080418 is a phase 1 clinical trial whose purpose was "determine the highest dose of [...] LEP-ETU that can be safely administered by an intravenous infusion to patients with advanced cancer" [18]. NCT00100139 is also phase 1 clinical trial but this studio is aimed to compare LEP-ETU with paclitaxel "to examine whether the paclitaxel in these 2 formulations undergoes similar processing by the body" [18]. NCT01190982 is a phase 2 clinical trial to evaluate efficacy and safety of LEP-ETU [18]. LE-DT has tree trials recorded in "clinicaltrials.gov": NCT01151384, NCT01186731 and NCT01188408. In NCT01151384, a phase 1 study, LE-DT "was evaluated for the maximum tolerated dose and dose limiting toxicity (DLT) in patients with advance solid tumors" [18]. NCT01186731 is a phase 2 clinical trial for efficacy and safety to treat Advanced or metastatic pancreatic cancer while NCT01188408 is the same type of study but focus on Metastatic Castrate Resistant Prostate Cancer [18].

Cluster 2 consists of thirteen patent families, but these do not constitute a meta-family.

Cluster 3 consists of twelve patent families, eight of these form a meta-family. Vinca Alkaloids were common chemical substances in the patent families. However, the most strong binding force for these meta-families is the assignee: INEX Pharmaceuticals Corporation. On May 1, 2007 INEX “spun out its entire biotechnology business, assets and intellectual property into Tekmira Pharmaceuticals Corporation” [19]. The patent meta-family is closely related to Marqibo[®] (vincristine sulfate liposomes injection). Marqibo[®] is licensed from Tekmira to Spectrum Pharmaceuticals, Inc. Marqibo[®], has been approved by the FDA in 2012 and it is indicated “for the treatment of adult patients with Philadelphia chromosome-negative (Ph-) acute lymphoblastic leukemia (ALL) in second or greater relapse or whose disease has progressed following two or more anti-leukemia therapies” [20]. In addition, Marqibo[®] has been studied and is being studied for application to other cancer types, different groups of cancer patient and/or in combination with other drugs (see “clinicaltrials.gov” records: NCT00144963, NCT00145041, NCT01222780, NCT01851551, NCT00506142, NCT01319981, NCT01439347, NCT01839097) [18].

Cluster 4 consists of twelve patent families, seven of these form a meta-family which is not focused in a particular anti-cancer agent but in liposome components. These components are Polyethylene Glycol (PEG) and antibodies. The main assignee was Sequus Pharmaceuticals, Inc, formerly know as Liposome Technology, Inc. [17]. Sequus Pharmaceuticals, Inc become a subsidiary of ALZA Corporation in 1999 which in turn is since 2001 a subsidiary of Johnson & Johnson (Janssen Pharmaceutical companies) [17]. The main inventors are Francis J. Martin and Martin C. Woodle which have invented for Sequus. This patent meta-families is related to Doxil[®] (PEGylated liposomal doxorubicin). This drug was originally prescribed for AIDS-related Kaposi’s sarcoma by the FDA, in 1995 [21]. Currently, Doxil[®] is also indicated for ovarian cancer and multiple myeloma [21]. Doxil[®] is being studied for application to other relapsed cancers and/or in combination with other drugs (see “clinicaltrials.gov” records: NCT02081495, NCT02081495, NCT01846611, NCT01846611, NCT01855750 and NCT01855750) [18].

Cluster 5 consists of twelve patent families, six of these form a meta-family. The MeSH terms that distinguish this meta-family are “Breast” and “Neoplasms.” The main assignee is The Liposome Company, Inc., which was acquired by Elan Corp. in 2000 [17]. In 2013, the company merged with Perrigo to form Perrigo Company PLC [17]. We could not find products or clinical trials related to this patent meta-family. We could find common inventors for the patents families.

The most connected and central patent family is “1991-148517” which is part of cluster 5. This patent family has the same assignee, inventors and terms that characterized the cluster 4. Actually, seven out of eight member of the metafamily 4 are connected to “1991-148517.” Therefore, this patent is related with the invention of Doxil[®]. The cluster analysis put “1991-148517” belonging to cluster 5 because this patent family is simultaneously connected to

several cluster (1, 3 and 4) so the algorithm put this in a separated cluster.

We found 111 patent families related to pegylated liposomes (meta family 4), 39 related to liposomal taxanes (meta family 1) and 29 related to liposomal vinca alkaloids (meta family 2). Pegylated liposomes-related patent families showed a irregular growth in the 1990s and 2000s, but have been continuously growing since 2008 (Fig. 2A). Apparently, liposomal taxanes-related patent families have diminished its growth in 2013-2014 (Fig. 2B). Liposomal vinca alkaloids related patent families show an erratic growth (Fig. 2C). It seems that the main assignees of this tree patent meta families are North American biotech companies and Chinese universities (Table 2).

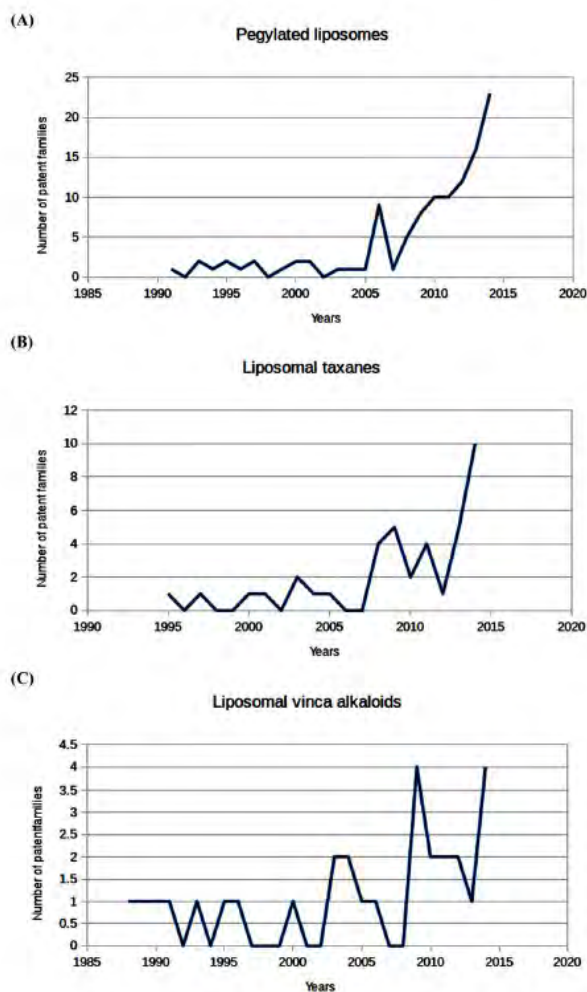


Fig. (2). Number of patent families related to A) pegylated liposomes, B) liposomal taxanes and C) liposomal vinca alkaloids per year.

Table 2. Main assignees (with at least three patent families) of the three main meta-families.

Assingees	Number of Patent Families
Pegylated Liposomes (Cluster 4)	
UNIV PEKING	5
UNIV NANJING CHINESE MEDICINE	4
UNIV SICHUAN	4
DELBRUECK CENT MOLEKULARE MEDIZIN MAX	3
LIPOSOME TECHNOLOGY INC	3
SEQUUS PHARM INC	3
UNIV ZHENGZHOU	3
Liposomal Taxanes (Cluster 1)	
NEOPHARM INC	4
UNIV NANJING CHINESE MEDICINE	3
Liposomal Vinca Alkaloids Cluster 2)	
INEX PHARM CORP	7
HANA BIOSCIENCES INC	3
LIPOSOME CO INC	3
UNIV TEXAS SYSTEM	3

DISCUSSION

The Logic of Patent Citation

This research is a continuation of our previous works on innovation and knowledge translation in cancer nanotechnology. In our past works, we analyzed scientific literature networks while in the current research we use patent families. It is important to notice that the citations dynamic is quite different amongst these two types of documents. Research trends to be cumulative, i.e., the researcher cited papers that influence or strengthen their argumentation. This dynamic impact the citation network structure: papers that are very similar in their contents trend to be topologically closer in the network that different papers. This effect is replicated at higher hierarchical levels, for example, two research groups working on the same topic will tend to cite each other, and similar topics are connected more than different ones. In the other hand, Patents must show why the invention is superior and what characteristics make it different. Moreover, the possibility of an intellectual property lawsuit against inventors and assignees would produce that inventors tend to avoid citing the most similar inventions.

Another difference is the number of distinct actors that decide what papers must be cited. In the research dimension, the researcher is the only decider. But in the patenting process, there are two different actors: the inventor, and the examiner. As we mentioned above, the inventor will try to avoid citing very similar patents, however, one of the functions of the examiner is to correct this trend citing closer patents. So, it is difficult to exactly determine which cited patents are a real influence or a predecessor of an invention. However, if a patent family has tens or hundreds of citation it could mean that this is a important influence within a

certain invention field. Moreover, if a certain patent families set form a cluster, -densely interconnected region within a citation network- these patents should be related in a meaningful way. The patents families would be related either because the patent families belong to the same assignees or inventors o/and because they have similar properties or they are aimed to solve the same type of problems. We call meta-families to these classes of regions.

Results Analysis and Interpretation

As mentioned in the methodology section, we selected the 20% most cited of the patents families which concentrated the 89% of the citations. Therefore, the network model that we built, represents the dominant design for liposomes and cancer and show how this patented knowledge is organized (Fig. 1). In our previous research, we used the 20% of the most cited papers to build the network models [8]. That model represented the organization of the paradigmatic knowledge for liposomes and cancer [8]. This two analyses put together bring the opportunity of comparing the paradigm (research) with the dominant design (invention) of liposomes and cancer.

According to our analysis of patents meta-families, the incumbent technology is the liposome, which is used as a carrier of old anti-cancer drugs (Fig. 1). This agrees with our previous researches which showed that knowledge translation process occurs only in the pharmaceutical drugs strategy [8]. The literature citation network -in the previous research- is conformed by different research fronts which are related to different therapeutic strategies: old drugs (especially doxorubicin), gene therapy, Small interfering RNA and induced hyperthermia, but the last three are just basic research [8]. Instead, the patent meta-families -which

are equivalents of research fronts- are only differentiated by the transported drug or the liposomal membrane composition. There is no meta-families related to alternative approaches for liposomes. This shows how patenting is related with knowledge translation. The pharmaceutical companies will not proceed to transform a promising technology in a product without intellectual protection.

There are also important differences between the clinical translational research field and the patent family network of liposomes and cancer. Translational research is completely dominated by pegylated liposomal doxorubicin [8] while four different formulations are related to three of the meta-families: LEP-ETU and LE-DT to cluster 1, Doxil[®] to cluster 3 and Marqibo[®] to cluster 4. Nevertheless, a single patent family associated to Doxil[®] is by far the most connected in the network model (receiving alone a fifth of the citation). Moreover, LEP-ETU, LE-DT are not approved products. This leaves just two completed technological developments, Doxil[®] and Marqibo[®]. The hegemony of Doxil[®] in the clinical translational research field is probably caused by the fact that this formulation was the first nanodrug approved by the FDA in 1995 while Marqibo[®] was approved in 2012 [22]. This put Doxil[®] as the successful example to follow. The latter is observed when comparing the annual growth of pegylated liposomes-related patent families versus the growth of the other two meta-families (liposomal taxanes and liposomal vinca alkaloids) (Fig. 2). It seems that there is a trend to keep research and development in a safety zone. As evidenced by the fact that most of the highest cited clinical-translational papers about Doxil[®] were published post-approbation [8]. These clinical researches were aimed to extend the application to other cancer types, evaluate the combination with other therapies, and to compare with alternative treatments [8].

The scope that we have through comparing the scientific literature network with the patent families network points out to a conservative and continuous innovation for liposomes and cancer. Drug carrier has been the only successful way to have liposomes as a successful innovation available in the market. Doxil is for research and invention the dominant design. It could be partially explained because liposomes and other nanotechnologies increase the complexity of the formulation. Combining liposomes with newer biotechnologies like small interfering RNA could be too risky.

Finally, we want to point out that it could be interesting a future study about the impact of corporate transactions on knowledge translation. We notice that the patent families 1, 3 and 4 had assignees were respectively acquired, transferred its intellectual properties or become a subsidiary of other companies that subsequently accomplished the clinical trials stage. Could this point out that innovation in nanomedicine needs corporate transactions? A further research is required, however, there is an evidence showing that "merged companies have on average, worse performances than the group of non-merging firm" [23]. Other possible future research on patenting in nanomedicine is to study if there is a change in the ownership patrons. New players like Chinese universities, as observed in our results, could be competing with the incumbent North American biotech companies.

Patent Review

Network analysis of patent meta-families offers a macroscopic perspective of the liposomes and cancer innovation process. Our results suggest a conservative and continuous innovation. However, a more detailed observation of some specific patents on liposomes and cancer could expand our viewpoint. We have chosen three patents belonging to three different clusters in the network model. These patents are WO1991005546-A1 (Patent family 1991-148517, cluster 5), US20060223769-A1 (Patent family 2006-668905, Cluster 3) and US20090053302-A1 (Patent family 2008-C36020, Cluster 1).

WO1991005546-A1 is related to the most important invention in the history of the cancer and liposomes field (Pegylated liposomal doxorubicin). Meanwhile, US20060223769-A1 and US20090053302-A1 belong to the two most recent patent families in the network model. Comparing these three patents could provide elements for the discussion on the type of innovation, continuation or disruptive, that happens in cancer and liposomes development.

WO1991005546-A1 is one member of the patent family related to pegylated liposomal doxorubicin. This invention presents two key features: the first is the nanometric scale of liposomes, which allows taking advantage of the enhanced permeability and retention (EPR) effect to improve the extravasation into cancerous tissues [22]. The second attribute is vesicle forming lipid derivatized with polyethyleneglycol (PEGylation) which provides extended circulation and reticuloendothelial system (RES) avoidance [22]. These two properties transformed an old drug, doxorubicin, into an sophisticated anti-cancer nanodrug, which means that this technology provided new beneficial features, but also brought a increase in technical complexity [24]. The latter would make harder the innovation of new products like PEGyated liposomes combined with bimolecular entities [24].

US20060223769-A1 is related to the use of nucleic acid-liposomes complexes as immunotherapeutic drugs to treat cancer and other diseases [25]. This patent proposes to combine liposomes with biomolecular entities like plasmid, oligonucleotides, cytokines, etc. It is important to note that cationic liposome-DNA complexes could elicit "significant and unexpected toxicity" [25]. Studies in dogs showed the potential anti-cancer effectiveness of nucleic acid-liposomes complexes [26, 27]. Due to the use of biomolecules, this invention is relatively disruptive as compared to pegylated liposomal doxorubicin although it is still nonclinical research.

US20090053302-A1 protects a liposomal oxaliplatin formulation. Oxaliplatin is a platinum-based drug developed by Sanofi-Aventis [27]. This drug was approved in France in 1996 and in USA in 2002 [27]. This invention is continuous considering the differences with the paradigmatic pegylated liposomal doxorubicin.

It is clear that there exist several disruptive inventions related to liposomes and cancer. However, the network model seen as a whole indicates a conservative and continuous innovation focused in liposomes as mere carriers

of previously approved small molecules. A recent list of liposomal drugs for cancer therapy (November, 2014) shows that only the small molecules are present in approved or in clinical trial stage liposome-based drugs [28].

CURRENT AND FUTURE DEVELOPMENTS

We have previously mentioned that current anti-cancer liposomal research is dominated by the pharmaceutical paradigm. Liposomes are commonly seen as a mere drug carries [7]. However, we have identified a strong research front that combines liposomes and magnetic nanoparticles to treat cancer with hyperthermia [7]. This research front represents a disruption because it is aimed to the physical destruction of the cancerous tissues with heat instead of exclusively relying in drug-biomolecules interactions. We specially consider that magnetite nanoparticle-loaded anti-HER2 immunoliposomes [29] are a good example of future and promising developments in this field. The most important problem with hyperthermia "is the difficulty in focusing heat on the intended region without damaging the surrounding healthy tissue [29]. The combined use of magnetic nanoparticles, liposomes and antibodies specifically allows heat to reach tumors [29]. The patents WO2005079843-A1 and JP2006510175-X protect this invention.

CONCLUSION

Patent families conform a smaller and less diverse universe than research, although this resembles the clinical translational research, which is dominated by liposomes as old drug carries. This relation is logical because patenting is a necessarily previous step for a company before proceed with the approving process. The scarce diversity in patenting for liposomes and cancer is partially explained by the extra-complexity of liposome technology and because the risky context of innovation in the pharmaceutical industry. The meta-families are not necessarily made up of invention related by technical aspects but sometimes the inventor and the assignee were found as the distinctive pattern of meta-families. We chose to analyze the patent abstracts using MeSH and GO vocabularies, because this enabled us to compare with the previous research. However, very few terms were common to the members of patent meta-families. It would be advisable for further research to develop a more specific controlled vocabulary adapted for analyzing nanomedicine patents.

CONFLICT OF INTEREST

The authors report no conflict of interest in this work.

ACKNOWLEDGEMENTS

David Fajardo is supported by the CONACYT PhD scholarship. The Digital Medical Library of the Faculty of Medicine, UNAM provided access to the Derwent Innovations Index[®], which enabled this research.

REFERENCES

- [1] Kon AA. The Clinical and Translational Science Award (CTSA) Consortium and the translational research model. *Am J Bioeth* 2008; 8(3): 58-60.
- [2] Nijhara R, Balakrishnan K. Bringing nanomedicines to market: Regulatory challenges, opportunities, and uncertainties. *Nanomedicine* 2006; 2(2): 127-36.
- [3] Pammolli F, Magazzini L, Riccaboni M. The productivity crisis in pharmaceutical R&D. *Nat Rev Drug Discov* 2011; 10(6): 428-38.
- [4] Venditto VJ, Szoka FC Jr. Cancer nanomedicines: so many papers and so few drugs!. *Adv Drug Deliv Rev* 2013; 65(1): 80-8.
- [5] Etheridge ML, Campbell SA, Erdman AG, Haynes CL, Wolf SM, McCullough J. The big picture on nanomedicine: the state of investigational and approved nanomedicine products. *Nanomedicine* 2013; 9(1): 1-14.
- [6] Misra R, Acharya S, Sahoo SK. Cancer nanotechnology: Application of nanotechnology in cancer therapy. *Drug Discov Today* 2010; 15(19-20): 842-50.
- [7] Fajardo-Ortiz D, Duran L, Moreno L, Ochoa H, Castaño VM. Liposomes versus metallic nanostructures: Differences in the process of knowledge translation in cancer. *Int J Nanomedicine* 2014; 9: 2627-34.
- [8] Fajardo-Ortiz D, Duran L, Moreno L, Ochoa H, Castaño VM. Mapping knowledge translation and innovation processes in cancer drug development: The case of liposomal doxorubicin. *J Transl Med* 2014; 12: 227.
- [9] Thomson Reuters. Derwent Innovations Index[®]. Available at: <http://sub3.webofknowledge.com> (Accessed on: September 2014).
- [10] Hung SW, Wang AP. Examining the small world phenomenon in the patent citation network: A case study of the radio frequency identification (RFID) network. *Scientometrics* 2010; 1: 121-34.
- [11] Cline MS, Smoot M, Cerami E, et al. Integration of biological networks and gene expression data using Cytoscape. *Nat Protoc* 2007; 2: 2366-82.
- [12] Spinelli L, Gambette P, Chapple CE, et al. Clust&see: A Cytoscape plugin for the identification, visualization and manipulation of network clusters. *Biosystems* 2013, 113(2): 91-5.
- [13] Saito R, Smoot ME, Ono K, Ruschinski J, Wang PL, Lotia S, et al. A travel guide to cytoscape plugins. *Nat Methods* 2012; 9(11): 1069-76.
- [14] Doms A, Schroeder M. GoPubMed: Exploring PubMed with the gene ontology. *Nucleic Acids Res* 2005; 33: W783-6.
- [15] Lowe HJ, Barnett GO. Understanding and using the medical subject headings (MeSH) vocabulary to perform literature searches. *JAMA* 1994, 271:1103-8.
- [16] Gene ontology consortium: The gene ontology project in 2008. *Nucleic Acids Res* 2008, 36: D440-4.
- [17] Bloomberg LP. Company Insight Center. Available at: <http://investing.businessweek.com/research/company/overview/overview.asp> (Accessed on: September 2014).
- [18] U.S. National Institutes of Health. ClinicalTrials.gov. Available at: <https://clinicaltrials.gov/> (Accessed on: September 2014).
- [19] Tekmira Pharmaceuticals Corporation and Inex Pharmaceuticals Corporation. Inex Pharmaceuticals Announces Completion of Spin-out of Tekmira Pharmaceuticals Corporation. Press release, 2007. Available at: http://files.shareholder.com/downloads/ABEA-50QJT/B/0x0x428282/91f30536-12b3-4be2-82f4-8b185bb877b7/TKMR_News_2007_5_1_General_Releases.pdf (Accessed on: September 2014).
- [20] US Food and Drug Administration. Highlights of prescribing information for Marqibo[®] (vinCRISTine sulfate LIPOSOME injection). 2012. Available at: http://www.accessdata.fda.gov/drug_satfda_docs/label/2012/202497s0001b1.pdf (Accessed on: September 2014).
- [21] US Food and Drug Administration. Highlights of prescribing information for DOXIL (doxorubicin HCl liposome injection) for intravenous infusion. 2013. Available at: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/050718s0451b1.pdf (Accessed on: September 2014).
- [22] Barenholz Y. Doxil[®]—The first FDA-approved nano-drug: Lessons learned. *J Control Release* 2012; 160: 117-34.

- [23] Ornaghi C. Mergers and innovation in big pharma. *Int J Ind Org* 2009; 27(1): 70-9.
- [24] Maine E, Thomas VJ, Utterback J. Radical innovation from the confluence of technologies: Innovation management strategies for the emerging nanobiotechnology industry. *J Eng Technol Manag*. Epub 2013 Nov 26.
- [25] Dow S. Liposome-nucleic acid immunotherapeutics. *Expert Opin Drug Deliv* 2008; 5(1): 11-24.
- [26] Dow S, Elmslie R, Kurzman I, MacEwen G, Pericle F, Liggitt D. Phase I study of liposome-DNA complexes encoding the interleukin-2 gene in dogs with osteosarcoma lung metastases. *Hum Gene Ther* 2005; 16: 937-46.
- [27] Kamstock D, Guth A, Elmslie R, Kurzman I, Liggitt D, Coro L, *et al.* Liposome-DNA complexes infused intravenously inhibit tumor angiogenesis and elicit antitumor activity in dogs with soft tissue sarcoma. *Cancer Gene Ther* 2006; 13(3): 306-17.
- [28] Torchilin VP. Multifunctional, stimuli-sensitive nanoparticulate systems for drug delivery. *Nat Rev Drug Discov* 2014; 13(11): 813-27.
- [29] Kikumori T, Kobayashi T, Sawaki M, Imai T. Anti-cancer effect of hyperthermia on breast cancer by magnetite nanoparticle-loaded anti-HER2 immunoliposomes. *Breast Cancer Res Treat* 2009; 113(3): 435-41.



RESEARCH

Open Access

Hegemonic structure of basic, clinical and patented knowledge on Ebola research: a US army reductionist initiative

David Fajardo-Ortiz^{1*}, José Ortega-Sánchez-de-Tagle² and Victor M Castaño^{3*}**Abstract**

Background: Ebola hemorrhagic fever (Ebola) is still a highly lethal infectious disease long affecting mainly neglected populations in sub-Saharan Africa. Moreover, this disease is now considered a potential worldwide threat. In this paper, we present an approach to understand how the basic, clinical and patent knowledge on Ebola is organized and intercommunicated and what leading factor could be shaping the evolution of the knowledge translation process for this disease.

Methodology: A combination of citation network analysis; analysis of Medical heading Subject (MeSH) and Gene Ontology (GO) terms, and quantitative content analysis for patents and scientific literature, aimed to map the organization of Ebola research was carried out.

Results: We found six putative research fronts (i.e. clusters of high interconnected papers). Three research fronts are basic research on Ebola virus structural proteins: glycoprotein, VP40 and VP35, respectively. There is a fourth research front of basic research papers on pathogenesis, which is the organizing hub of Ebola research. A fifth research front is pre-clinical research focused on vaccines and glycoproteins. Finally, a clinical-epidemiology research front related to the disease outbreaks was identified. The network structure of patent families shows that the dominant design is the use of Ebola virus proteins as targets of vaccines and other immunological treatments. Therefore, patents network organization resembles the organization of the scientific literature. Specifically, the knowledge on Ebola would flow from higher (clinical-epidemiology) to intermediated (cellular-tissular pathogenesis) to lower (molecular interactions) levels of organization.

Conclusion: Our results suggest a strong reductionist approach for Ebola research probably influenced by the lethality of the disease. On the other hand, the ownership profile of the patent families network and the main researches relationship with the United State Army suggest a strong involvement of this military institution in Ebola research.

Keywords: Knowledge translation, Emerging disease, National security, Ebola hemorrhagic fever

Background

Ebola hemorrhagic fever (Ebola) is an acute viral disease with high lethality rates [1], which overwhelmingly affects populations in Sub-Saharan Africa [2]. The current Ebola disease outbreak is the most devastating one of

the recorded History. It has killed more people than all the previous outbreaks combined [3].

Interestingly, Ebola is not considered a neglected tropical disease, but it is rather classified as an acute and emergent disease [4]. However, Ebola does share three key features with other diseases recognized as neglected: first, this disease affects neglected populations, with no access to a proper health care [5], as the current outbreak evidences. It has been reported that the “clinical course of infection and the transmissibility of the virus are similar to those in previous EVD outbreaks” [3].

* Correspondence: davguifaj@yahoo.com; meneses@unam.mx

¹Graduate program in Medical Sciences and Health, Universidad Nacional Autónoma de México, Mexico City, Mexico

³Centro de Física Aplicada y Tecnología Avanzada, Universidad Nacional Autónoma de México, Queretaro, Mexico

Full list of author information is available at the end of the article



© 2015 Fajardo-Ortiz et al; licensee BioMed Central. This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly credited. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated.

Interestingly, the Ebola virus is reported to be genetically stable in the wild [6]. Therefore, the catastrophic dimension of the current outbreak could be mainly explained by the impoverishing of the national health systems [5]. It has even been suggested that some punctual control measures and a higher quality health system could have avoided many deaths [3,5]. Second, in spite of the first outbreak in 1979 [7], nowadays there are not approved vaccines or drugs to help the affected population [8]. This lack of approved vaccines and drugs evidences that innovation on Ebola has not been considered an attractive enough business for the pharmaceutical industry [9,10]. Finally, the third characteristic is that some authors have suggested a racial stigmatization against Sub-Saharan African-ancestry people as potential vectors of Ebola [11-13]. The possible stigmatization of Africa as an exporter of dangerous diseases like Ebola, is exemplified [11] by Richard Preston's non-fiction Bestseller "The Hot Zone" [14]. In this regard, Haynes states that: "Preston exploits post-Cold War insecurities about African contamination in the narrative structure of The Hot Zone. By employing a long established discourse about Africa as the "white man's grave", he inscribes these rare filoviruses as a genuine biological threat to the people and security of the United States" [11]. Meanwhile, Murdocca states on the case of a patient wrongly diagnosed with Ebola in Canada in 2001 that "representation of immigrants as vectors of disease is a useful and coercive tool in the project of justifying immigration reform and the state control of racial bodies" [12].

Besides these three aggravating features of Ebola, this disease is frequently considered a threat to the US national security [15,16]. Indeed, as an example, a US National Intelligence Council document, published in 2000, identified Ebola as a global threat [17]. In fact, some authors have even suggested the potential weaponization of the Ebola virus [18,19]. Moreover, recently, the US President, Barack Obama, stated in a letter addressed to the House of Representatives (Emergency Appropriations Request for Ebola for Fiscal Year 2015) the following:

"The request also includes resources to strengthen global health security by reducing risks to Americans by enhancing the capacity of vulnerable countries to prevent disease outbreaks, detect them early, and swiftly respond before they become epidemics that threaten our national security" [20].

The neglected disease-like features and its condition as a threat to the US security would be the main elements of the socio-political context of Ebola. We hypothesized whether or not that these two elements could be influencing the way we understand and research Ebola. In this general context, this present piece

of research has two main objectives. The first is to explore how -for the first time- the knowledge on Ebola is organized through the literature and patents networks. The second, we have investigated some indications of whether Ebola research is affected or not by the two above elements.

To have a better perspective on how Ebola research is organized, we have separated this exploration into three more specific questions. First, which are the main research fronts for Ebola and how they are intercommunicated. Research fronts are clusters of highly interconnected papers [21] putatively related to hidden colleges, i.e., virtual communities of researchers who cited each other and work on similar topics and share a similar way to research and understand the problems. Second, how the basic, translational and clinical knowledge on Ebola is structured. Finally, what could be the dominant design for Ebola according the structure of the patent families networks. A dominant design is a system of paradigmatic and standardized components or features within a particular product class [22]. For example, pegylated liposomal doxorubicin, a liposomal old drug, would be the dominant design for cancer nanotechnologies [23]. Because there are no approved pharmaceutical treatments for Ebola yet, we decided to consider as a dominant design the most prevalent technological option that simultaneously appears in the literature and patent networks.

Methods

Our research is only based on the analysis of publicly available secondary information: Abstracts of papers (all of these are available in the Medical Literature Analysis and Retrieval System Online MEDLINE® of the United States National Library of Medicine) and the content of patents (public documents which are available in The United States Patent and Trademark Office (USPTO), European Patent Office (EPO), the World Intellectual Property Organization (WIPO) and other national patent offices). Therefore, this research did not require the approval of an ethics committee. We have previously developed a combination of methodologies to explore the network structure of scientific literature, which allows identify the main research fronts of a certain field and how these are interconnected each to other [23,24]. Also, these methodologies can map the knowledge translation process through the literature networks [23,24]. In a previous research on liposomes for cancer therapy, we adapted these methodologies to analyze patents networks [25]. The following steps of the above methodologies were followed in this study:

1. A search of research papers on Ebola was performed in the Web of Science (WOS) [26] during October, 2014. The search criteria were the following: Title:

- Ebola; Document types: Article; Timespan: All years; Indexes: SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH, BKCI-S, BKCI-SSH. We founded 752 papers.
- We selected the 20% most cited papers (151). These 151 documents accumulated the 63% (18,260 of 28,970) of the citations that the 752 papers on Ebola have received. It is important to point out that citations in science tend to be distributed according to a Zipf's law [27]. That is, a very small number of papers receive a large quantity of citations, whereas the most of papers have few citations or none. We selected these 151 papers on Ebola because they are a small, workable and readable number of papers that accumulate most of the communication process through the citations network.
 - The software Histcite [28] was used to build a citation network model of the selected papers. Cytoscape [29], an open source software, was used as a platform for visualization and analysis of the network model. Clust&See [30], a Cytoscape plug-in, was used to divide the network model in clusters (according to the Newman modularity that defines clusters as "groups of vertices within which connections are dense but between which they are sparse" [31]), which are putatively related to different research fronts.
 - The selected papers were searched in GOPubmed [32]. This search engine semantically analyzed the papers (title and abstract) and labeled them with Gene Ontology (GO) [33] and Medical Subject Heading (MeSH) [34] terms. We a priori defined as clinical terms all MeSH terms that belong to the next higher hierarchy categories: "Diagnosis", "Therapeutics", "Surgical Procedures, Operative", "Named Groups", "Persons" and "Health Care". We calculated the rate of clinical terms vs. non-clinical for every paper in the citation network model. The MeSH and GO terms that were common for most of the papers of each cluster were identified. The most characteristic of these GO and MeSH terms were used to label and differentiate the clusters.
 - The nodes (papers) were colored according to a color (from red to blue), which is a function of the clinical terms rate. The network model was displayed using the "spring embedded" algorithm.
 - The abstracts of the papers in the network model were analyzed using KH Coder, a software for quantitative content analysis [35-37]. KH Coder was used to perform two different analyses in order to compare the content of the clusters. First, the top 10 distinctive words of each cluster were identified using the Jaccard index as a distinctiveness measure. Second, a correspondence analysis was performed. "Correspondence analysis is a descriptive/exploratory technique that uses a simple two-way and multi-way contingency table" [37].
 - A search of patent families (i.e. a set of patents that refers to the same invention) were performed in the Derwent Innovations Index [38] during October, 2014. The search criteria were the following: TITLE: Ebola; Timespan: All years; Indexes: CDerwent, Ederwent and MDerwent. We founded 102 patents. We selected the 20% most cited of the patent families (21) which received 77.6% of the citations (146 of 188). Note that we are just considering citations among patent families without citations from other sources, like research papers.
 - We build a network model of inter-citation for the selected patent families. The model was visualized using Cytoscape. AllegroMCODE [36] was used to identify highly interconnected (dense) regions of the network model. These dense regions are related to types of inventions that could share the same inventors or assignees.
 - The title and abstract of the patent families in the network model were analyzed using the semantic annotator of GOPubmed. The main MeSH and GO terms associated with the network model and dense regions were identified.

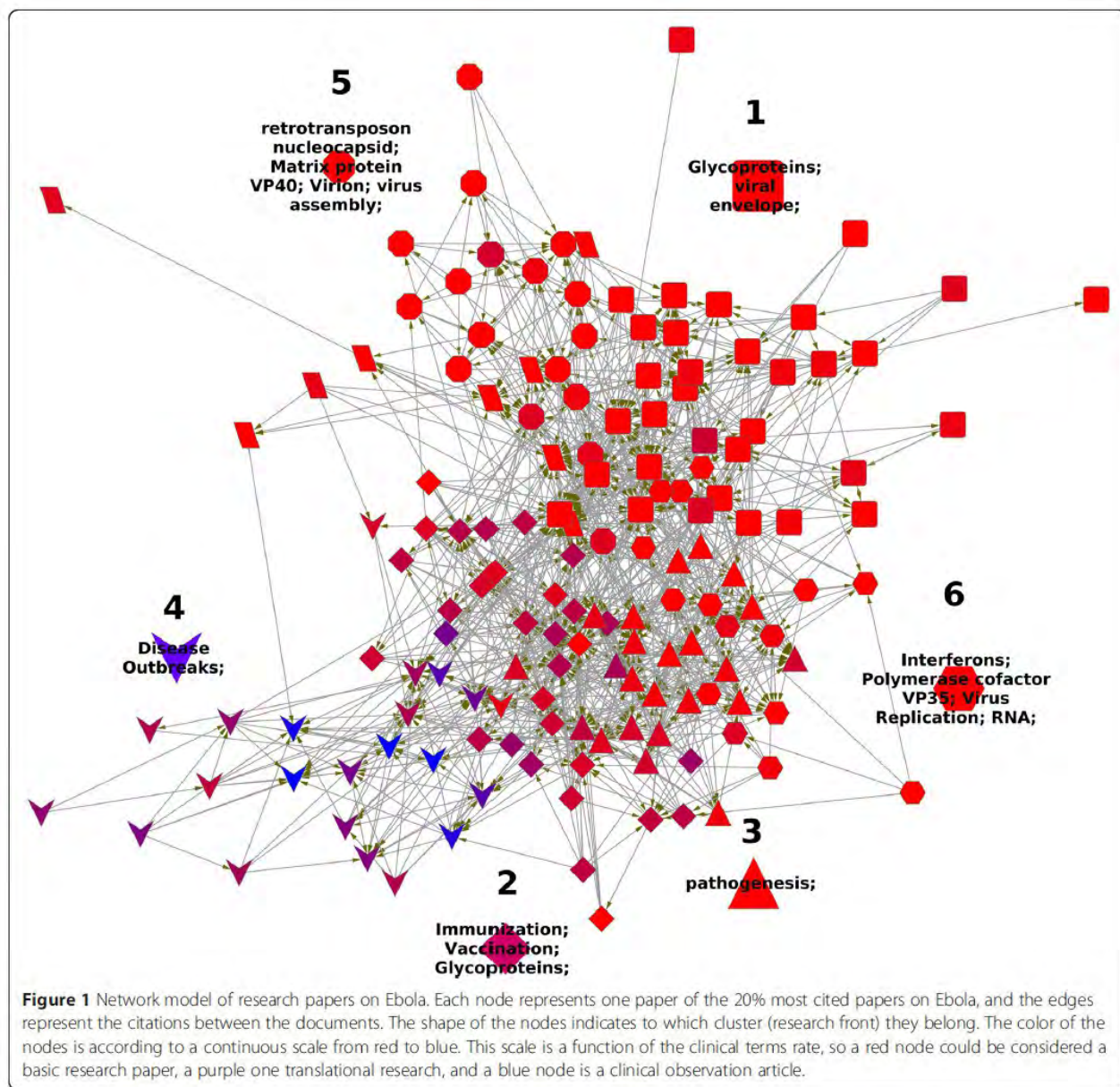
Results

We built two different semantically analyzed network models (maps). The first map displays the general structure and inter-communication of basic, translational and clinical research on Ebola, while the second map shows how the patented knowledge is structured and what could be the dominant design for anti-Ebola therapy. These maps are separately described in what follows.

Ebola research map

A citation network of 150 top cited papers on Ebola was built (Figure 1). Clust&See divided the network in seven clusters (Figure 1). These clusters of papers are mainly organized around three structural proteins of the Ebola virus, according to the GO and MeSH terms distribution (Figure 1 and Table 1). Also, there are a cluster of epidemiological-clinical papers around the term "disease outbreak" and one cluster of papers on pathogenesis. The clusters are numbered according to their size rank and named with their most representative GO or MeSH terms.

Cluster 1 consists of 33 papers and 173 inter-citations. These papers exhibited an average rate of clinical terms of 1.4%. The GOPubmed terms that distinguish this cluster are "glycoproteins" and "viral envelope" (Table 1). 14 of these papers were published in the *Journal of Virology*. The paper with the highest in-degree (the most cited by the papers in the cluster) is "The virion



glycoproteins of Ebola viruses are encoded in two reading frames and are expressed through transcriptional editing” [6]. Cluster 1 papers clearly form a basic research front organized around the Ebola virus structural glycoprotein.

Cluster 2 consists of 31 papers and 147 inter-citations. These papers exhibited an average rate of clinical terms of 11.8%. Its distinguishing GOPubmed terms are “immunization”, “vaccination”, “vaccines” and “glycoproteins” (Table 1). Peter Jahrling, currently Chief Scientist at The USA National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID), is author of 14 of these papers. The papers with the highest in-degree are “A Mouse Model for Evaluation of Prophylaxis and Therapy

of Ebola Hemorrhagic Fever” [39] and “Immunization for Ebola virus infection” [40]. The latter paper reported an research about the Ebola nucleoproteins and glycoproteins ability to protect against infection. Cluster 2 papers are mainly pre-clinical research focused on the discovery of potential immunotherapies based in glycoproteins and other molecular entities.

Cluster 3 consists of 23 papers and 117 inter-citations. The average rate of clinical terms is 4.4%. “Pathogenesis” is the distinguishing GOPubmed term (Table 1). Thomas Geisbert, Professor, Microbiology & Immunology, is coauthor of 9 papers belonging to this cluster. It is important to note that his laboratory “focuses on the pathogenesis of emerging and re-

Table 1 Main GO and MeSH terms of each cluster

Main GO and MeSH terms	Number of papers
Cluster 1	
Ebolavirus	33
Viruses	32
Glycoproteins	31
Humans	26
Viral envelope	24
Animals	23
Cell Line	18
Cluster 2	
Ebolavirus	30
Animals	30
Viruses	30
Hemorrhagic Fever, Ebola	28
Immunization	20
Vaccination	20
Vaccines	20
Immunity	18
Mice	18
Glycoproteins	18
Antibodies, Viral	15
Humans	15
Hemorrhage	15
Cluster 3	
Viruses	19
Ebolavirus	19
Humans	13
Animals	13
Hemorrhagic Fever, Ebola	12
Pathogenesis	12
Cluster 4	
Ebolavirus	14
Humans	14
Viruses	13
Hemorrhagic Fever, Ebola	12
Disease Outbreaks	11
Cluster 5	
Viruses	14
Ebolavirus	13
Proteins	13
Humans	10
Viral Proteins	9
Retrotransposon nucleocapsid	9
Matrix protein VP40	9

Table 1 Main GO and MeSH terms of each cluster (Continued)

Virion	9
Virus assembly	9
Cluster 6	
Viruses	13
Ebolavirus	12
Humans	10
Viral Proteins	9
Genes	9
Proteins	9
Animals	9
Interferons	8
Polymerase cofactor VP35	8
Virus Replication	8
RNA	8

emerging viruses that require Biosafety level (BSL)-4 containment and on the development of countermeasures against these viruses" [41]. The paper with the highest in-degree is "Association of Ebola-related Reston virus particles and antigen with tissue lesions of monkeys imported to the United States" [42]. This cluster consists of basic research papers mainly focused on pathogenesis.

Cluster 4 consists of 22 papers and 76 inter-citations. The average rate of clinical terms is 27.8%. "Disease outbreaks" is the distinguishing GOPubmed term (Table 1). The paper with the highest in-degree is "Isolation and partial characterization of a new strain of Ebola virus" [43]. It is important to note that this paper reported "the first time that a human infection has been connected to naturally-infected monkeys in Africa" [40]. Cluster 4 is clinical-epidemiological set of papers focused on Ebola disease outbreaks. Thomas Ksiazek, Director of high containment laboratory operations for the Galveston National Laboratory at the University of Texas, is the main author of this cluster. He is the author of 9 papers in cluster 4.

Cluster 5 consists of 17 papers and 66 inter-citations. The average rate of clinical terms is 1.9%. Its distinguishing GOPubmed terms are "retrotransposon nucleocapsid", "matrix protein VP40", "virion" and "virus assembly" (Table 1). The papers with the highest in-degree are "Vesicular release of Ebola virus matrix protein VP40" [44] and "Ebola virus VP40-induced particle formation and association with the lipid bilayer" [45]. Cluster 4 is basic research focused in the Ebola virus structural protein VP40.

Cluster 6 consists of 15 papers and 51 inter-citations. The average rate of clinical terms is 1.2%. Its distinguishing

GOPubmed terms are “Interferons”, “polymerase cofactor VP35” and “virus replication”. The papers with the highest in-degree are “Comparison of the transcription and replication strategies of Marburg virus and Ebola virus by using artificial replication systems” and “The Ebola virus VP35 protein functions as a type IIFN antagonist” [46]. Cluster 4 is basic research focused in the Ebola virus structural protein VP35.

Cluster 7 consists of 9 papers and 19 inter-citations. The average rate of clinical terms is 1.2%. The Gopubmed terms are shared with the rest of clusters, i.e., they are too general to consider cluster 7 related to a putative research front.

Figure 2 summarizes how these cluster are organized together. Each node represent one cluster and the arrows are formed by the sum of the inter-citations between two clusters. In order to make it more readable, we hid the links formed with less than 30 inter-citations. Cluster 3 (pathology) is the hub of the Ebola research map. The strongest connection is between cluster 3 and cluster 2 (vaccines and glycoproteins). The second strongest connection is between cluster 1 (glycoproteins and viral envelope) and cluster 3. The basic and pre-clinical researchs on glycoproteins (clusters 1 and 2) are connected

by the third biggest inter-citation. Clusters 6 (VP35) and 4 (disease outbreaks) are mainly connected to cluster 3. Cluster 4 (VP40) is mostly connected to cluster 1. Cluster 7 is just an appendix of cluster 1. The citations among the clusters show a directionality from cluster 4 “disease outbreaks” to cluster 3 “pathogenesis” to the clusters that are related to Ebola virus proteins.

110 papers of the network model were coauthored by researchers working in The United States of America.

Qualitative content analysis of the clusters

The qualitative content analysis is consistent with that observed in the GO and MeSH term distribution (Table 1). Cluster 4 most distinctive words are “outbreak”, “patient”, “case” and “human” (Table 2). The correspondence analysis plot showed that cluster 3 has the most similar content to cluster 4 (Figure 3). This matches with the fact that cluster 4 is mainly connected to the rest of the citation network through cluster 3 (Figure 2). The GO and MeSH terms and the quantitative content analysis suggested that cluster 4 is related to a clinical-epidemiological research front on Ebola. Cluster 3 most distinctive words are “cell”, “infection”, “level”, “response”, “viral” and “endothelial”

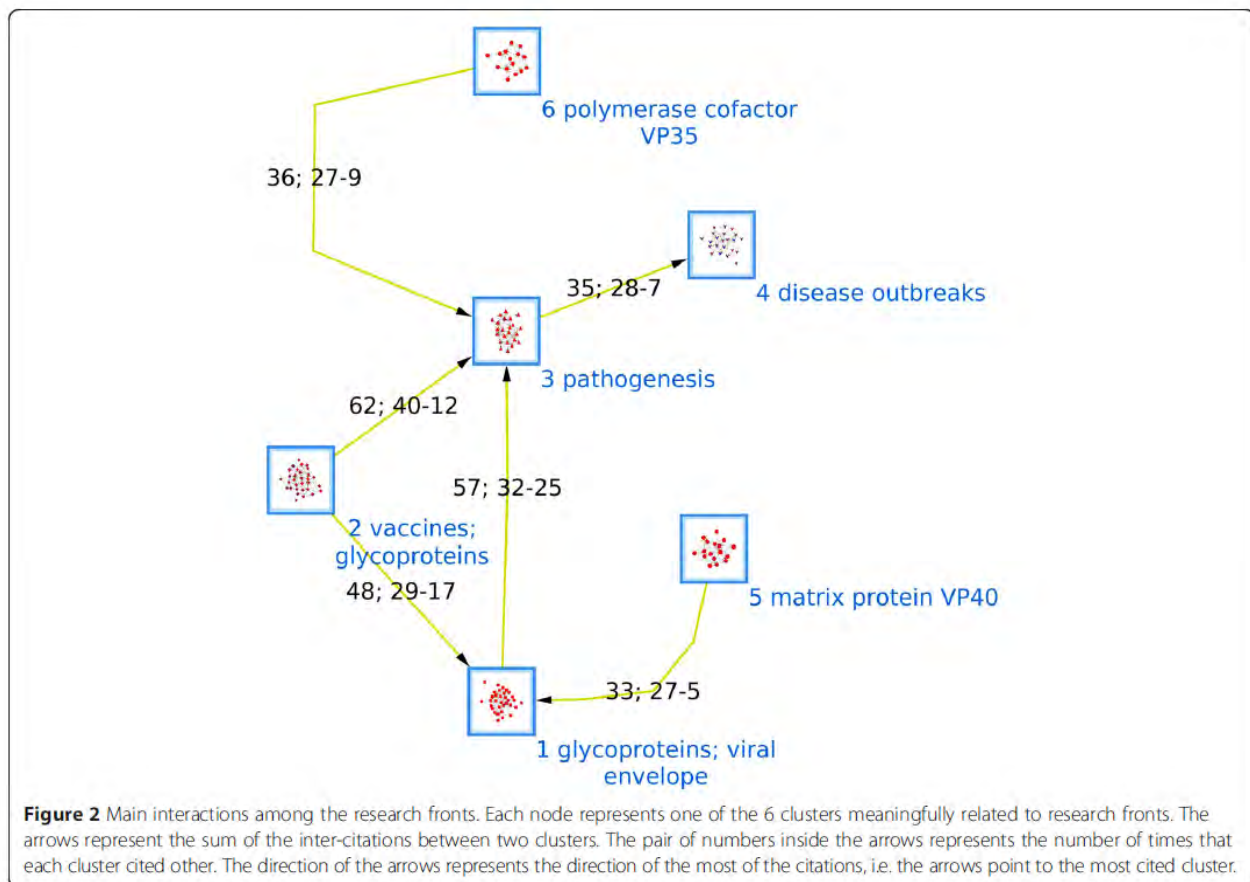


Table 2 List of the top 10 distinctive world of each cluster

Cluster 1	Distinctiveness	Cluster 2	Distinctiveness	Cluster 3	Distinctiveness	Cluster 4	Distinctiveness
GP	.277	Vaccine	.273	Cell	.153	Outbreak	.216
Cell	.222	Ebola	.210	Infection	.131	Patient	.186
Virus	.201	Virus	.202	Level	.102	Case	.164
Glycoprotein	.177	Challenge	.163	Response	.099	Human	.096
Ebola	.167	Protect	.154	Viral	.098	Antigen	.093
Entry	.130	Lethal	.143	Endothelial	.084	Hemorrhagic	.091
Viral	.088	Infection	.134	Replication	.079	Fever	.090
Fusion	.086	Mouse	.122	Patient	.077	Assay	.090
GP2	.081	Antibody	.108	Study	.076	Serum	.087
Surface	.072	Animal	.102	Macrophage	.076	Antibody	.087
Cluster 5	Distinctiveness	Cluster 6	Distinctiveness				
VP40	.406	Protein	.144				
Bud	.254	EBOV	.136				
Protein	.200	VP35	.133				
Particle	.156	Gene	.094				
Motif	.143	RNA	.093				
Membrane	.126	Interferon	.087				
Assembly	.121	VP24	.083				
Ebola	.116	IFN	.082				
Matrix	.106	Response	.079				
vlp	.106	Activation	.078				

(Table 2). The correspondence analysis placed cluster 3 in a intermediate position between cluster 1 and cluster 4 (Figure 3), which resembles the inter-citation structure among the clusters (Figure 2). The quantitative content analysis and the GO and MeSH terms distribution suggest that cluster 3 is basic research focused on the host immune system-virus pathogenic interaction. Clusters 1, 5 and 6 most distinctive words are related to molecular-level concepts like “Glycoprotein”, “virus”, “VP40” (Viral protein 40), “particle”, “motif”, “VP35” (Viral protein 35) or “interferon” (Table 2). These three clusters are practically equidistant in the concurrence analysis plot (Figure 3). According to the MeSH and GO terms distribution and the quantitative content analysis, these three clusters are basic research focused on the interaction of the viral proteins and the molecular machinery of the host immune cells. Finally, cluster 2 most distinctive words are “vaccine”, “ebola”, “virus”, “challenge”, “protect” and “lethal” (Table 2). Cluster 2 is located far away from the other ones in the correspondence analysis plot, i.e., its content is quite different from the rest of clusters. The distribution of MeSH and GO terms (Table 1) and the qualitative content analysis (Table 2 and Figure 3) suggest that cluster 2 is translational research focused in the development of vaccines.

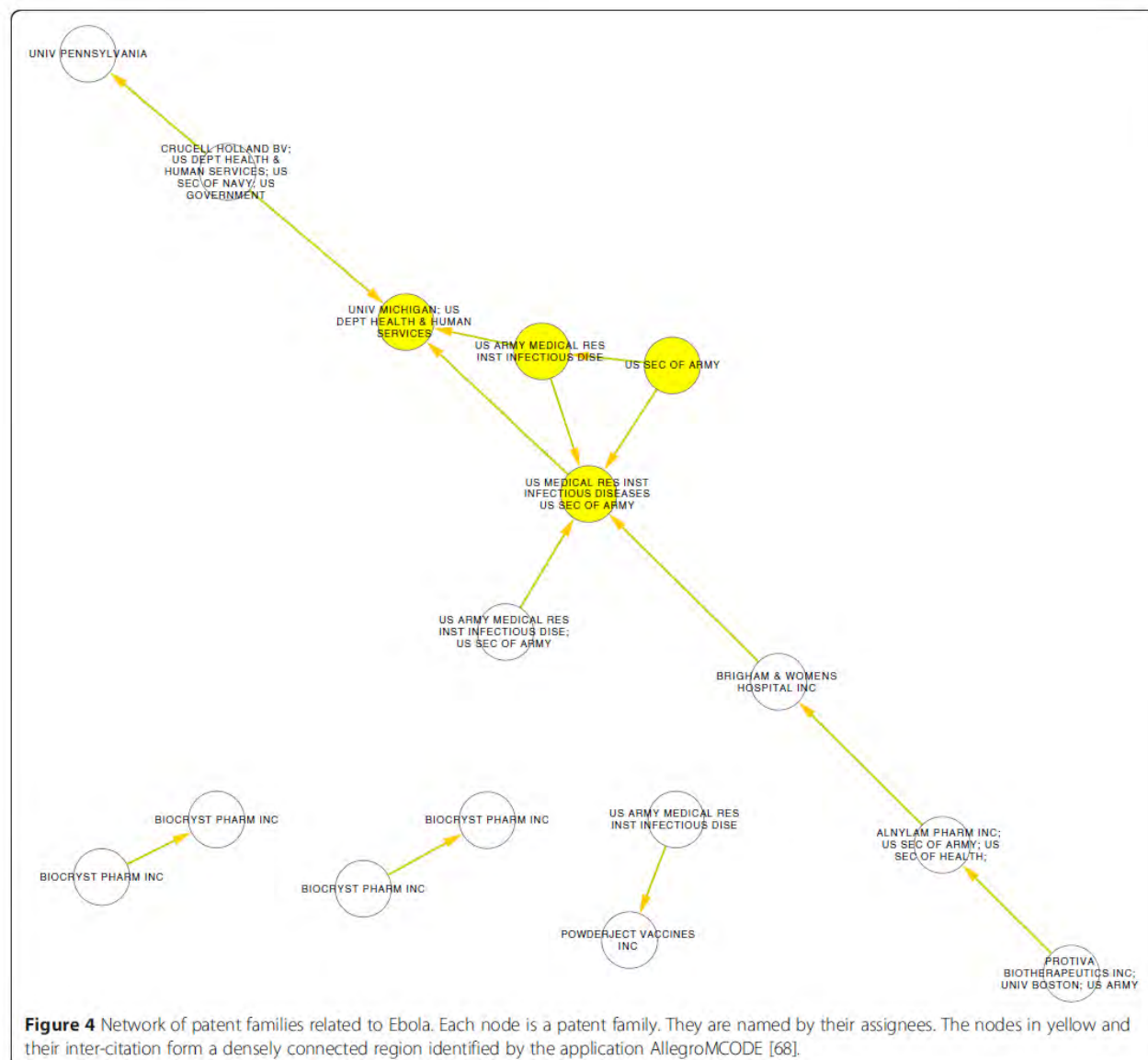
Ebola patenting map

16 of the selected patent families form four small and simple networks (Figure 4). AllegroMCOE identified just one densely connected region formed by four patent families (Figure 4, yellow nodes). The United States Secretary of the Army is the leading assignee in this central region (Figure 4). A more recent search (December 2014) in the Derwent Innovations Index show that patent families in the densely connected region are the first (Derwent Primary Accession Number, DPAN: 2000–160677), second (DPAN: 1999–405117) and fourth (DPAN: 2004–226835) most cited. The semantic analysis showed these four inventions are related to vaccine development, antibodies and viral DNA (Table 3). Basic Gopubmed terms like “Infection”, “Cells” and “viral reproduction” are commons to the most of the 16 inter-connected patent families (Table 3).

Discussion

Elements for the interpretation of results

We consider that there are two necessary conceptual elements to interpret our results. First of all, we searched for papers and patent families with the word “Ebola” in their titles. We did not a priori search for papers on pathogenesis of Ebola disease, Ebola virus genome or health policy research on Ebola, we searched just for



biggest interactions among the putative research fronts, i.e., the knowledge seems to flow from “disease outbreaks” (A population-to-individual level research front) to “pathogenesis” (A cellular level research front) to the viral protein-related research fronts (biomolecular level). Secondly, the only one research front that is related to the development of potential therapeutic alternatives (cluster 2 “vaccines”) is at a cellular-biomolecular level and this research front strongly cites papers belonging to the “glycoprotein” and “pathogenesis” research fronts. These two features are discussed in detail next.

The reductionist directionality and the contextualization

Apparently, there is a reductionist directionality among the research fronts from higher to lower organization levels (Figure 2). The exception could be the interaction

between clusters 3 and 1, which is mostly bidirectional. Reduction means that a more complex phenomenon is explained by the interaction of other phenomena in a simpler or more fundamental level. Thus, “Disease outbreaks” research (Cluster 4) is, in a way, the phenomenological description of the disease that should be explained by the more fundamental “pathogenesis” research (Cluster 3). In turn, the “pathogenesis” phenomenon would be explained by the research on the structural Ebola virus proteins GP, VP40 and VP35 (Clusters 1, 5 and 6 respectively). On the other hand, “pathogenesis” research would be contextualized by the “disease outbreaks” research, and viral proteins research, in turn, would be contextualized by the “pathogenesis”. In this research, contextualization means that the interactions occurring in a lower lever are correctly interpreted

Table 3 Main GO and MeSH terms of the all connected patent families and the densely connected region

Main GO and MeSH terms	Number of papers
All the connected patent families	
Viruses	16
Ebolavirus	15
Infection	11
Cell	10
Cells	10
Viral reproduction	10
Acids	8
Methods	8
RNA	8
Vaccination	8
Vaccines	8
The densely connected region	
Biosynthetic process	4
Ebolavirus	4
Vaccination	4
Vaccines	4
Viruses	4
Acids	3
Antibodies	3
Antibodies, Viral	3
Antigen binding	3
Cell	3
Cells	3
DNA	3
DNA, Viral	3
Host	3
Infection	3
Viral reproduction	3

as long as they are considered as a part of a high level phenomenon. In order to clarify the idea of contextualization a passage of a paper written by Thomas W. Geisbert et al. is used as an example (this paper belongs to the cluster 3 “pathogenesis”):

“Animal models that adequately reproduce human EBOV HF are clearly needed to gain further insight into the pathogenesis of this disease. [...] two rodent models of EBOV infection are not ideal for studying human EBOV HF; neither mice nor guinea pigs exhibit the hemorrhagic manifestations that characterize human EBOV infections” [47].

This paragraph clearly notes that the disease manifestation in the patient is the context of Ebola pathogenesis.

The discoveries at the cellular and molecular levels are relevant, useful and meaningful as long as animal models resemble the disease in the patients. So, because of the context, we could consider that cynomolgus macaque is a more adequate animal model for Ebola research than rodent models. On the other hand, the disruption of the behavior of some types of leukocytes provoked by Ebola virus is a key component of the explanation of Ebola disease.

This kind of “reduction-contextualization” relationship could be also observed between “pathogenesis” and the viral proteins research fronts. A example of this type of relation is noted in a paper of cluster 6 “polymerase cofactor VP35” citing another document of cluster 3 “pathogenesis”.

Mahanty et al. state in a paper belonging to the “pathogenesis” the next conclusion (Please note that DC is the abbreviation of dendritic cells in the passage):

“Ebola and Lassa viruses infect human monocyte-derived DC and impair their function [...] These data represent the first evidence for a mechanism by which Ebola and Lassa viruses target DC to impair adaptive immunity” [48].

Basler et al. cited the previous paper in this paragraph:

“Ebola virus infection has recently been reported to impair human dendritic cell function. It is possible that the ability of VP35 to inhibit IFN production may contribute to the ability of Ebola virus to inhibit dendritic cell functions” [49].

Dendritic cells impairment by Ebola virus is a key element of the explanation of Ebola disease. However, a reductionist approach requires a more fundamental (bio-molecular) explanation: VP35 inhibition of anti-viral genes could be a factor that explains the dendritic impairment and therefore these could be fundamental to understand Ebola disease. Oppositely cellular behavior and communication are the context of research on VP35.

From lab bench (glycoprotein) to bedside (vaccines)

According to our results, Ebola research does not have a applied clinical research front, unlike cancer research. However, it does have a pre-clinical or translational research front focused on vaccines development with virus glycoprotein as the main target: Cluster 2 “vaccines” (Figures 1, 2, 3 and Tables 1 and 2). The papers on vaccines strongly cite “pathogenesis” and “glycoproteins” documents (Figure 2). These results suggest that the development of medical interventions for Ebola disease are only considering the knowledge at the cellular-molecular

level, at least in terms of organized research fronts and the communication among these. That is, the reductionist approach is dominating the knowledge translation process (NT). It is important to note that we operatively define NT as the communication between basic (discovery) research and applied clinical research through the inter-citation [23,24]. In the case of Ebola research, KT would be the inter-communication that the “vaccines” research front has with “pathogenesis” and “glycoproteins”. A couple of examples of “vaccines” papers citing documents of the two basic research fronts are briefly analyzed below.

The first example shows how the knowledge on apoptosis impacts on the development of vaccines. A “pathogenesis” paper reported that massive apoptosis happened in fatal human Ebola disease as follows:

“We compared the immune responses of patients who died from Ebola virus disease with those who survived [...] DNA fragmentation in blood leukocytes and release of 41/7 nuclear matrix protein in plasma indicated that massive intravascular apoptosis proceeded relentlessly during the last 5 days of life” [50].

The above research is cited by a “vaccines” paper in order to argue that primate models are more suitable than rodent models for vaccine testing. Here the citing paragraph:

“...rodent models of EBOV hemorrhagic fever do not consistently predict efficacy of candidate vaccines in nonhuman primates [...] Lymphocyte apoptosis was not reported to be a prominent feature of EBOV infection in mice or guinea pigs but was a consistent feature of disease in humans and nonhuman primates” [51].

These two previous paragraphs show how reductionism is influencing the KT process in Ebola research. That is, differences and similarities between humans and animal models at the cellular-molecular level, like the lymphocyte apoptosis, are what would predict the success or failure of a treatment.

An important part of the knowledge translation process (the interaction between clusters 1 and 2) is dominated by the research on one single biomolecule: the Ebola virus glycoprotein. The glycoprotein is simultaneously considered the key determinant of Ebola disease and the main component in the development of anti-Ebola vaccines. A cluster 2 of papers citing a cluster 1 document provides an example of the importance of this viral protein.

Yang et al. reported the importance of the glycoprotein mucin domain to explain the pathogenesis as follows:

“...synthesis of the virion glycoprotein (GP) of Ebola virus Zaire induced cytotoxic effects in human endothelial cells in vitro and in vivo [...] These findings indicate that GP, through its mucin domain, is the viral determinant of Ebola pathogenicity and likely contributes to hemorrhage during infection” [52].

Martin et al. employed the above mentioned knowledge in order to design a safer glycoprotein-based vaccine through deletions in the pathogenic region of the viral protein. The citing paragraph is:

“The Ebola virus GP genes expressed by plasmid DNA constructs in this vaccine contain deletions in the transmembrane region of GP that were intended to eliminate potential cellular toxicity observed in the in vitro experiments using plasmids expressing the full-length wild-type GPs” [53].

Finally, it is important to notice that the reductionist biomolecular approach of Ebola research is necessarily coordinated with pharmaceutical strategies of intervention, like vaccines and other immunotherapies. According to our patents and scientific literature analyses, vaccines are the dominant design for Ebola, i.e., they are the hegemonic strategy to fight Ebola (see Figures 1, 2, 3 and Tables 1, 2, 3). Importantly, this strategy is fundamentally based on pre-clinical knowledge. In this research we did not find an organized body of clinical evidence (i.e., controlled trials, cohort studies or ecological studies). Instead, we found an organized body of mechanistic or pre-clinical evidence (rodent models and experiments involving non-human primates): the cluster 2. Previously, we had identified a full knowledge translation process for cervical cancer [54] and cancer nanotechnologies [23,24], i.e., basic research connected to clinical research through a translational research field. This is not the case with Ebola research, which has an incomplete knowledge translation process. This is important because the level of evidence is a key factor for decision-making in health [55]. Currently, there is a debate on the ethical use of experimental intervention on Ebola [56]. Some authors consider ethically valid the use of vaccines even though there is not clinical evidence to support it [57]. They consider that the dramatic dimension of the current outbreak makes the experimental pharmaceutical interventions necessary [57]. However, because these experimental interventions could imply unknown health risks [58] it is important to examine how the knowledge on Ebola is organized and who are the dominant stakeholders that influence its organization. Our results indicate that the US Army is the main assignee and the main research institution on Ebola. Particularly, the

content of the patents (Table 3) and the leadership of US Army researchers in the clusters 2 and 3 suggest a possible connection between a national security paradigm and a highly sophisticated reductionist approach. In this regards, Colonel Erin P. Edgar commander of the United States Army Medical Research Institute of Infectious Diseases state the following:

“...it is also clear that USAMRIID plays a critical role in the status of our country's preparedness for biological terrorism and biological warfare. While our primary mission is to protect the warfighter, our research benefits civilians as well” [59].

If these experimental intervention on Ebola were originally designed to satisfy the requirement of a national security agenda, how then we could be sure that these immunological technologies are the best option for the people of Sub-Saharan countries affected by the current outbreak?

The reductionist approach and the lethal nature of Ebola disease

Unlike research on cancers and possibly other chronic diseases, it is difficult to study the Ebola disease as a condition of the patient (clinical knowledge). That is, in the case of Ebola there are not yet organized research fronts on treatment outcome (humans), survival, health policy or quality of life because of the acute and lethal nature of the disease. There is not enough time to focus on the patient suffering an acute disease unlike chronic diseases, which could last years. Ebola lethality could be enhancing a reductionist approach to study the disease mainly through two mechanisms. Firstly, biosafety level 4 requirement to work with Ebola virus could hamper some studies [60]. In order to avoid that problem researchers disassemble the Ebola virus to separately work with the structural proteins. For example, researchers uses recombinant vesicular stomatitis virus [60], replication-deficient adenovirus [61] or a plasmid containing genes of viral proteins [62]. Secondly, rodent models are the most feasible for high security biocontainment facilities [63] but they do not properly resemble the disease in human as non-human primates do [63,64]. Some mouse models are genetically modified in order to study specific molecular-cellular interaction among the virus and the host [63,64]. That is, the use of genetically-modified mouse model furthers the partition of the knowledge on the disease in molecular interaction and then synthetically rebuilds the pathogenesis (the whole) through the parts.

The reductionism approach of Ebola research may be lessened in the future due to two fundamental events: The emergence of approved and effective anti-Ebola

drugs, and the current outbreak (2013–2015). First, the availability of pharmaceutical countermeasures could increase the chances of survival of the patients. In turn, higher survival rates would allow the emergence of research fields focused in the patient. Second, the dramatic differences between the current and the previous outbreaks can not be explained by biological phenomena but socioeconomic and environmental changes affecting the national health systems of the affected countries.

Involvement of the US Army in Ebola Research & Development (R&D)

Two of our results suggest that Ebola R&D is influenced by the fact that Ebola disease is consider a national or global security threat, i.e., Ebola disease would be a military interest. The first result is that the main assignee in the patenting network is the United State Army (Figure 2). The second result is the overwhelming leadership of the United States in Ebola Research (110 of 150 top papers are authored by a researchers based in that country). The three most important authors of Ebola research namely, Peter Jahrling, Thomas Geisbert and Thomas Ksiazek (they are the leaders of clusters 2, 3 and 4, respectively) are or have been related to the United States Army Medical Research Institute of Infectious Diseases. It is clear the relevant participation of the US army in the Ebola R&D. But the important question is whether this implication of the Army is affecting the way Ebola is researched and understood. Our results suggest, at least, a possible relation between reductionism and the involvement of the US Army in Ebola research. The central and organizing patent family (DPAN: 2000–160677), which is owned by the United State Army, reported as an invention key epitopes and sequences of the structural viral proteins GP, NP, VP24, VP30, VP35 and VP40. The GO and MeSH terms related to the patents families (Table 3) that are mainly owned by the US army show that the inventions are conceptualized at a molecular-cellular level. Using Ebola virus proteins as a target of vaccines and other immunotherapies is the dominant design that could be being promoted by the military institution.

Ebola shares key features with neglected diseases. The social dimension of Ebola and the lethal nature of the disease could partially explain why there is not currently research focused in the patient and the observed reductionist and military orientation of Ebola research. Ebola R&D is not an attractive business to the pharmaceutical industry because its too expensive and there is not a large enough market [9,10]. However, Ebola is still considered a threat to the national security of United States ant therefore Ebola research is powered with public funds through the US army [65]. The US army, the main assignee, is currently looking for the development of drugs and biotechnological tools, a sort of magic bullets,

to treat Ebola, which could be only possible through a reductionist approach.

The gap between Ebola research and the multiple stakeholders expectancy

Previously, we have mentioned that the hegemonic knowledge on Ebola is mainly aimed to satisfy the requirement of a national security agenda. However, there is a plethora of stakeholders at different levels that could need different technological alternatives and approaches on Ebola: the affected communities, women, children, local governments, neighbor countries, the African Union, the World Health Organization, the US government, etc. In this regard, Daniel Sarewitz and Roger A. Pielke Jr. conceptualized the relationship between the supply and demand of knowledge with two key questions in a 2x2 matrix: 1) "Is relevant information produced?" 2) "Can user benefit from research?" [66]. We could use these two questions as a conceptual tool to evaluate current research topics and propose new research strategies for Ebola. For example, sophisticated immunotherapies to treat and control Ebola can be very relevant research topics but they could be too expensive and difficult for mass production. So, some putative users could be "marginalized". If this were the case, two research strategies should be raised: the first would be aimed to improve the accessibility of immunotherapies while the second one would aimed to develop more accessible and suitable technological alternatives for the neglected stakeholders.

Matthew L. Wallace and Ismael Rafols propose that global maps of science -a scientometrics analysis tool- could "provide a sense of the range of existing theories and methodologies" (supply of knowledge) "with a connection to a given set of outcomes" (demand of knowledge) "which is conducive to identifying potential gaps and positive interactions" [67]. We consider that a combination of the methodologies used in the present paper with the use of global map of science could be a powerful strategy for analysis and management of the relation between the supply and demand of knowledge of multiple stakeholders.

Conclusions

For the first time we have mapped the hegemonic structure of basic, clinical and patented knowledge on Ebola research. Our results suggested that Ebola research is organized around a reductionist paradigm. Three viral proteins, particularly the Ebola virus glycoprotein, and their interaction with the host immune system cells are at the core of the explanation of the disease. The involvement of the US Army is a important feature of Ebola research. The US Army is the main assignee of anti-Ebola inventions and the leading researchers are or have been

related to this military institution. The lethality of Ebola and its condition as a neglected disease could be the main influence behind the reductionism and militarization of Ebola research. The knowledge structure of Ebola may be modified in the future by two fundamental events: The emergence of approved anti-Ebola treatments and the current outbreak (2013–2015) booting the clinical and public health research fields. Further research on the putative changes in the knowledge structure of Ebola would be relevant.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Authors' contributions

All authors contributed to the interpretation of results and writing of the paper. DF-O and VMC designed the research. DF-O built the database, and performed the network analyses and text mining. All authors read and approved the final manuscript.

Acknowledgements

David Fajardo-Ortiz is supported by a CONACYT PhD scholarship. The Digital Medical Library of the Faculty of Medicine, UNAM provided access to the Web of Science, which enabled this research.

Author details

¹Graduate program in Medical Sciences and Health, Universidad Nacional Autónoma de México, Mexico City, Mexico. ²SAGARPA, Mexico City, Mexico. ³Centro de Física Aplicada y Tecnología Avanzada, Universidad Nacional Autónoma de México, Queretaro, Mexico.

Received: 19 February 2015 Accepted: 16 April 2015

Published online: 19 April 2015

References

- Barry M, Traoré FA, Sako FB, Kpamy DO, Bah EI, Poncin M, et al. Ebola outbreak in Conakry, Guinea: epidemiological, clinical, and outcome features. *Med Mal Infect.* 2014;44(11–12):491–4. doi:10.1016/j.jmedmal.2014.09.009. Epub 2014 Oct 23.
- Shears P, O'Dempsey TJ. Ebola virus disease in Africa: epidemiology and nosocomial transmission. *J Hosp Infect.* 2015. doi:10.1016/j.jhin.2015.01.002. [Epub ahead of print].
- Ebola Response Team WHO. Ebola virus disease in West Africa—the first 9 months of the epidemic and forward projections. *N Engl J Med.* 2014;371(16):1481–95. doi:10.1056/NEJMoa1411100. Epub 2014 Sep 22.
- Hotez P, Ottesen E, Fenwick A, Molyneux D. The neglected tropical diseases: the ancient afflictions of stigma and poverty and the prospects for their control and elimination. *Adv Exp Med Biol.* 2006;582:23–33.
- MacNeil A, Rollin PE. Ebola and Marburg hemorrhagic fevers: neglected tropical diseases? *PLoS Negl Trop Dis.* 2012;6(6), e1546. doi:10.1371/journal.pntd.0001546. Epub 2012 Jun 26.
- Sanchez A, Trappier SG, Mahy BW, Peters CJ, Nichol ST. The virion glycoproteins of Ebola viruses are encoded in two reading frames and are expressed through transcriptional editing. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1996;93(8):3602–7.
- Baron RC, McCormick JB, Zubeir OA. Ebola virus disease in southern Sudan: hospital dissemination and intrafamilial spread. *Bull World Health Organ.* 1983;61(6):997–1003.
- Hoenen T, Feldmann H. Ebolavirus in West Africa, and the use of experimental therapies or vaccines. *BMC Biol.* 2014;12(1):80 [Epub ahead of print].
- Gupta R. Rethinking the development of Ebola treatments. *Lancet Glob Health.* 2014;2(10):e563–4. doi:10.1016/S2214-109X(14)70304-3.
- Acharya M. Ebola viral disease outbreak-2014: implications and pitfalls. *Front Public Health.* 2014;2:263. doi:10.3389/fpubh.2014.00263. ECollection 2014.
- Haynes DM. Still the heart of darkness: the ebola virus and the meta-narrative of disease in the hot zone. *J Med Hum.* 2002;23(2):133–45.
- Murdocca C. When Ebola came to Canada: Race and the making of the respectable body. *Atlantis.* 2003;27(2):24–31.

13. Colhoun D. How xenophobia is driving the Ebola narrative. *Columbia J Rev*. 2015. Available at http://www.cjr.org/behind_the_news/racialized_ebola_narrative.php?page=all.
14. Preston R. *The hot zone* (1st ed.). New York: Random House; 2004.
15. Elbe S, Roemer-Mahler A, Long C. Medical countermeasures for national security: A new government role in the pharmaceuticalization of society. *Soc Sci Med*. 2014. doi:10.1016/j.socscimed.2014.04.035. [Epub ahead of print]
16. Gostin LO, Waxman HA, Foegen W. The president's national security agenda: curtailing Ebola, safeguarding the future. *JAMA*. 2015;313(1):27–8. doi:10.1001/jama.2014.16572.
17. United States National Intelligence Council. National intelligence estimate: the global infectious disease threat and its implications for the United States. *Environ Change Secur Proj Rep*. 2000;6(1):33–65.
18. Leffell EK, Reed DS. Marburg and Ebola viruses as aerosol threats. *Biosecure Bioterror*. 2004;2(3):186–91.
19. Borio L, Inglesby T, Peters CJ, Schmaljohn AL, Hughes JM, Jahrling PB, et al. Working Group on Civilian Biodefense. Hemorrhagic fever viruses as biological weapons: medical and public health management. *JAMA*. 2002;287(18):2391–405.
20. Letter to the Speaker of the House on emergency appropriations request (and enclosures). President Barack Obama. <https://www.whitehouse.gov/the-pressoffice/2014/11/05/letter-president-emergency-appropriations-request-ebola-fiscal-year-2015>.
21. Shibata N, Kajikawa Y, Takeda Y, Sakata I, Matsushima K. Detecting emerging research fronts in regenerative medicine by the citation network analysis of scientific publications. *Technol Forecast Soc Change*. 2011;78(2):274–82.
22. Murmann JP, Frenken K. Toward a systematic framework for research on dominant designs, technological innovations, and industrial change. *Res Policy*. 2006;35(7):925–52.
23. Fajardo-Ortiz D, Duran L, Moreno L, Ochoa H, Castaño VM. Liposomes versus metallic nanostructures: differences in the process of knowledge translation in cancer. *Int J Nanomedicine*. 2014;9:2627–34. doi:10.2147/IJNS62315.
24. Fajardo-Ortiz D, Duran L, Moreno L, Ochoa H, Castaño VM. Mapping knowledge translation and innovation processes in Cancer Drug Development: the case of liposomal doxorubicin. *J Transl Med*. 2014;12:227. doi:10.1186/s12967-014-0227-9.
25. Fajardo-Ortiz D, Castaño VM. Patenting Networking and Knowledge Translation in Liposomes for Cancer Therapy. *Recent Patents Nanomed*. 2014 [Epub ahead of print]. doi:10.2174/1877912305666150121001330
26. Falagas ME, Pitsouni EI, Malietzis GA, Pappas G. Comparison of PubMed, Scopus, Web of Science, and Google Scholar: strengths and weaknesses. *FASEB J*. 2008;22(2):338–42.
27. Newman ME. Power laws, Pareto distributions and Zipf's law. *Contemp Phys*. 2005;46:323–51.
28. Garfield E. From the science of science to Scientometrics visualizing the history of science with HistCite software. *J Informetr*. 2009;3:173–9.
29. Cline MS, Smoot M, Cerami E, Kuchinsky A, Landys N, Workman C, et al. Integration of biological networks and gene expression data using Cytoscape. *Nat Protoc*. 2007;2:2366–82.
30. Spinelli L, Gambette P, Chapple CE, Robisson B, Baudot A, Garreta H, et al. Clust&see: a Cytoscape plugin for the identification, visualization and manipulation of network clusters. *Biosystems*. 2013;113:91–5.
31. Newman ME. Fast algorithm for detecting community structure in networks. *Phys Rev E*. 2004;69:066133.
32. Doms A, Schroeder M. GoPubMed: exploring PubMed with the Gene Ontology. *Nucleic Acids Res*. 2005;33:W783–6.
33. Gene Ontology Consortium. The Gene Ontology project in 2008. *Nucleic Acids Res*. 2008;36:D440–4.
34. Lowe HJ, Barnett GO. Understanding and using the medical subject headings (MeSH) vocabulary to perform literature searches. *JAMA*. 1994;271:1103–8.
35. Higuchi K. Analysis of free comments in a questionnaire survey: Quantitative analysis by KH Coder. *Shakai Chosa*. 2012;8:92–6 (In Japanese).
36. Hachiken H, Mastuoka A, Murai A, Kinoshita S, Takada M. Quantitative analyses by text mining of journal articles on medical pharmacy. *Japanese J Drug Inform*. 2012;13:152–9 (In Japanese).
37. Shineha, Ryuma, Atiko Hibino, and Kazuto Kato. "Analysis of Japanese Newspaper Articles on Genetic Modification". *J Sci Commun* 2008, 7(2). [http://jcom.sissa.it/archive/07/02/Jcom0702\(2008\)A02/](http://jcom.sissa.it/archive/07/02/Jcom0702(2008)A02/).
38. Thomson Reuters. Derwent Innovations Index®. Available at: <http://sub3.webofknowledge.com>.
39. Bray M1, Davis K, Geisbert T, Schmaljohn C, Huggins J. A mouse model for evaluation of prophylaxis and therapy of Ebola hemorrhagic fever. *J Infect Dis*. 1999;179 Suppl 1:S248–58.
40. Xu L, Sanchez A, Yang Z, Zaki SR, Nabel EG, Nichol ST, et al. Immunization for Ebola virus infection. *Nat Med*. 1998;4(1):37–42.
41. Department of Microbiology and Immunology. Thomas W Geisbert profile available at <http://microbiology.utmb.edu/faculty/Geisbert.asp>.
42. Geisbert TW, Jahrling PB, Hanes MA, Zack PM. Association of Ebola-related Reston virus particles and antigen with tissue lesions of monkeys imported to the United States. *J Comp Pathol*. 1992;106(2):137–52.
43. Le Guenno B, Formenty P, Wyers M, Gounon P, Walker F, Boesch C. Isolation and partial characterisation of a new strain of Ebola virus. *Lancet*. 1995;345(8960):1271–4.
44. Timmins J, Scianimanico S, Schoehn G, Weissenhorn W. Vesicular release of ebola virus matrix protein VP40. *Virology*. 2001;283(1):1–6.
45. Jasenosky LD, Neumann G, Lukashevich I, Kawaka Y. Ebola virus VP40-induced particle formation and association with the lipid bilayer. *J Virol*. 2001;75(11):5205–14.
46. Basler CF1, Wang X, Mühlberger E, Volchkov V, Paragas J, Klenk HD, et al. The Ebola virus VP35 protein functions as a type I IFN antagonist. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000;97(22):12289–94.
47. Geisbert TW, Hensley LE, Larsen T, Young HA, Reed DS, Geisbert JB, et al. Pathogenesis of Ebola hemorrhagic fever in cynomolgus macaques: evidence that dendritic cells are early and sustained targets of infection. *Am J Pathol*. 2003;163(6):2347–70.
48. Mahanty S, Hutchinson K, Agarwal S, McRae M, Rollin PE, Pulendran B. Cutting edge: impairment of dendritic cells and adaptive immunity by Ebola and Lassa viruses. *J Immunol*. 2003;170(6):2797–801.
49. Basler CF, Mikulasova A, Martinez-Sobrido L, Paragas J, Mühlberger E, Bray M, et al. The Ebola virus VP35 protein inhibits activation of interferon regulatory factor 3. *J Virol*. 2003;77(14):7945–56.
50. Baize S, Leroy EM, Georges-Courbot MC, Capron M, Lansoud-Soukate J, Debré P, et al. Defective humoral responses and extensive intravascular apoptosis are associated with fatal outcome in Ebola virus-infected patients. *Nat Med*. 1999;5(4):423–6.
51. Geisbert TW, Pushko P, Anderson K, Smith J, Davis KJ, Jahrling PB. Evaluation in nonhuman primates of vaccines against Ebola virus. *Emerg Infect Dis*. 2002;8(5):503–7.
52. Yang ZY, Duckers HJ, Sullivan NJ, Sanchez A, Nabel EG, Nabel GJ. Identification of the Ebola virus glycoprotein as the main viral determinant of vascular cell cytotoxicity and injury. *Nat Med*. 2000;6(8):886–9.
53. Martin JE, Sullivan NJ, Enama ME, Gordon IJ, Roederer M, Koup RA, et al. A DNA vaccine for Ebola virus is safe and immunogenic in a phase I clinical trial. *Clin Vaccine Immunol*. 2006;13(11):1267–77. Epub 2006 Sep 20.
54. Fajardo-Ortiz D, Ochoa H, García L, Castaño V. [Translation of knowledge on cervical cancer: is there a gap between research on causes and research on patient care?]. *Cad Saude Publica*. 2014;30(2):415–26. doi:10.1590/0102-311X00168512. (In Spanish).
55. Merlin T, Weston A, Toohar R. Extending an evidence hierarchy to include topics other than treatment: revising the Australian 'levels of evidence'. *BMC Med Res Methodol*. 2009;9:34. doi:10.1186/1471-2288-9-34.
56. Cohen J, Kupferschmidt K. Infectious Diseases. Ebola vaccine trials raise ethical issues. *Science*. 2014;346(6207):289–90. doi:10.1126/science.346.6207.289.
57. Rid A, Emanuel EJ. Ethical considerations of experimental interventions in the Ebola outbreak. *Lancet*. 2014;384(9957):1896–9. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61315-5. Epub 2014 Aug 22.
58. Hantel A, Olopade CO. Drug and vaccine access in the Ebola epidemic: advising caution in compassionate use. *Ann Intern Med*. 2015;162(2):141–2. doi:10.7326/M14-2002.
59. Edgar EP. USAMRIID: Biodefense Solutions to Protect our Nation. Wellcome letter to the website of the U.S. Army Medical Research Institute of Infectious Diseases (USAMRIID). Available at: <http://www.usamriid.army.mil/>.
60. Takada A, Robison C, Goto H, Sanchez A, Murti KG, Whitt MA, et al. A system for functional analysis of Ebola virus glycoprotein. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1997;94(26):14764–9.
61. Simmons G, Wool-Lewis RJ, Baribaud F, Netter RC, Bates P. Ebola virus glycoproteins induce global surface protein down-modulation and loss of cell adherence. *J Virol*. 2002;76(5):2518–28.

62. Warfield KL, Bosio CM, Welcher BC, Deal EM, Mohamadzadeh M, Schmaljohn A, et al. Ebola virus-like particles protect from lethal Ebola virus infection. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003;100(26):15889–94.
63. Bente D, Gren J, Strong JE, Feldmann H. Disease modeling for Ebola and Marburg viruses. *Dis Model Mech*. 2009;2(1–2):12–7. doi:10.1242/dmm.000471.
64. Feldmann H, Geisbert TW. Ebola haemorrhagic fever. *Lancet*. 2011;377(9768):849–62. doi:10.1016/S0140-6736(10)60667-8.
65. Strauss S. Ebola research fueled by bioterrorism threat. *CMAJ*. 2014;186(16):1206. doi:10.1503/cmaj.109-4910. Epub 2014 Oct 6.
66. Sarewicz D, Pielke RAJ. The neglected heart of science policy: reconciling supply of and demand for science. *Environ Sci Policy*. 2007;10(1):5–16.
67. Wallace ML, Rafols I. "Research Portfolios in Science Policy: Moving from Financial Returns to Societal Benefits". 2014. Available at SSRN: <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.2500396>.
68. Saito R, Smoot ME, Ono K, Ruschinski J, Wang PL, Lotia S, et al. A travel guide to cytoscape plugins. *Nat Methods*. 2012;9(11):1069–76.

**Submit your next manuscript to BioMed Central
and take full advantage of:**

- Convenient online submission
- Thorough peer review
- No space constraints or color figure charges
- Immediate publication on acceptance
- Inclusion in PubMed, CAS, Scopus and Google Scholar
- Research which is freely available for redistribution

Submit your manuscript at
www.biomedcentral.com/submit



Capítulo de conclusiones

En el capítulo se presentará, en primer lugar, una síntesis de los resultados de investigación publicados en los artículos que incluye la organización del proceso de traducción del conocimiento desde las redes de literatura científica estructurada en tres distintas escalas de observación. La primer escala ofrece una perspectiva más general del conocimiento biomédico sobre los problemas de salud y su interacción con el conocimiento clínico. En dicha escala se expondrán los casos del conocimiento biomédico sobre el Ébola y sobre el cáncer cervicouterino. La siguiente escala se centra en el desarrollo de terapias el cual es una disciplina dentro del campo del conocimiento biomédico. En esta escala se utilizará el caso de dos tipos de nanotecnologías aplicadas al tratamiento del cáncer: los liposomas y las nanopartículas metálicas. La tercera escala de observación se centra en un sistema de productos: las formulaciones de la doxorubicina liposomal. En cada escala de observación se discutirá la dinámica del proceso de traducción del conocimiento entendido como una zona de intercambio interdisciplinaria.

Posteriormente, se expondrá de manera sintética una propuesta de modelo de traducción del conocimiento la cual parte, por un lado, de las ideas de Hubertus Nederbragt sobre la organización del conocimiento biomédico e integra la noción de redes jerárquicas propuestas por Albert-László Barabási. El elemento central de este modelo son los núcleos transdisciplinarios los cuales serían regiones identificables en las redes que conectan a las diversas culturas científicas en las distintas escalas. Además, se expondrán algunas limitaciones de este modelo y se discutirán futuras investigaciones que pudieran aportar información para evaluar la adecuación y utilidad del modelo propuesto. Finalmente, a modo de epílogo, se hace una lectura de los resultados a la luz del trabajo de Kuhn “La estructura de las revoluciones científicas”, y se presenta el carácter **pragmático** de la gestión y políticas de salud -en oposición al carácter **paradigmático** del conocimiento biomédico- como el principal factor que oculta esta área de investigación en los modelos de redes de literatura científica.

La traducción del conocimiento desde la perspectiva de los problemas de salud: los casos del Ébola y del cáncer cervicouterino

En el modelo de redes de literatura sobre el cáncer cervicouterino es posible distinguir con claridad (inclusive de manera intuitiva) dos grandes aglomeraciones relacionadas una con el conocimiento biomédico centrado en la enfermedad mientras que la otra con el conocimiento clínico centrado en

el paciente.[10] Entre estas dos grandes aglomeraciones (relacionadas a dos estilos fundamentales de investigación) se observa un muy limitado proceso de traducción del conocimiento.[10] Por otra parte, al interior del conglomerado relacionado con el conocimiento biomédico sobre cáncer cervical se pueden identificar tres disciplinas principales: (1 la etiología molecular, (2 la epidemiología y (3 el desarrollo de métodos de detección.[10] El conocimiento biomédico sobre cáncer cervicouterino está organizado en torno a un núcleo traductor que conecta la etiología molecular con la epidemiología y el desarrollo de herramientas de detección de la enfermedad.[10] Este núcleo traductor se encuentra intrínsecamente asociado a la comunidad de investigación interdisciplinaria que logró determinar que la infección por el virus del papiloma humano es causa necesaria para el desarrollo de la enfermedad.[10]

En el caso de la investigación sobre Ébola no existe un cuerpo organizado de conocimiento clínico que sea identificable desde las redes de literatura científica.[9] Probablemente esto sea debido a la naturaleza aguda y letal de la enfermedad que no da oportunidad para la generación del conocimiento sobre el paciente enfermo. Interessantemente, la estructura de investigación sobre el Ébola muestra que esta es altamente reduccionista.[9] Esto se observa primeramente en el hecho de que cuatro de los seis frentes de investigación (conglomerados en la red de citas) están relacionados con la etiología molecular de la enfermedad, cada uno estando vinculado a alguna de las proteínas estructurales del virus del Ébola (un frente está centrado en VP35 otro en VP40 y dos frentes en la glicoproteína) quedando otros dos frentes enfocados uno en la descripción clínico-epidemiológica de la enfermedad mientras que el otro en la explicación de la enfermedad a escala celular-tisular (patogénesis).[9] Más importante aún, la preponderancia del reduccionismo en la investigación sobre el Ébola se observa en la relación de explicación que guardan entre sí los frentes de investigación. Esto es, las manifestaciones clínico-epidemiológica reportadas en un frente de investigación encuentran su explicación a nivel celular-tisular en el frente de investigación relacionado con la patogénesis.[9] A su vez, lo observado a escala celular-tisular es explicado por la interacciones moleculares de las proteínas del virus del Ébola.[9] El reduccionismo en la investigación sobre el Ébola podría ser parcialmente explicado por su condición de enfermedad aguda y letal que afecta a poblaciones pobres y estigmatizadas en combinación con el hecho de que la investigación es principalmente llevada a cabo por el ejército de los Estados Unidos del Norte de América bajo la lógica de la seguridad nacional.[54, 56, 57]

Para el caso de la investigación sobre el Ébola la región traductora está localizada en la interacción entre los frentes de investigación vinculados a la glicoproteína viral, la patogénesis y el desarrollo

de medicamentos.[9] Esta articulación entre estos frentes de investigación sobre el Ébola determina que el proceso de traducción del conocimiento se concentre únicamente en una comunicación entre la explicación biomolecular de la enfermedad y el desarrollo de inmunoterapias cuyos blancos son específicas regiones de las proteínas virales (targeting) particularmente de la glicoproteína.[9]

Sin duda, los dos casos analizados resultan insuficientes como para sustentar un modelo alternativo de traducción del conocimiento. Se requieren estudiar muchos más casos agrupados por tipos de enfermedades: agudas, crónicas, desatendidas, infecciosas, transmitidas por vector, etc. Como se menciono anteriormente (y se puede leer en los artículos) existen grandes diferencias en cuanto a la estructura de investigación y en cuanto a sus respectivos contextos entre el Ébola y el cáncer cervicouterino. Sin embargo, ambos casos aportan información relevante sobre cómo el proceso de traducción del conocimiento tendría lugar a grandes rasgos, particularmente en términos de la hipótesis general enunciada en el capítulo introductorio. Esto es, el conocimiento biomédico sobre estas dos enfermedades presenta regiones identificables en la red de citas donde ocurre un proceso de intercambio interdisciplinario. En ambos casos la etiología molecular de la enfermedad interactúa con otras disciplinas biomédicas básicas, la patogénesis en el caso del Ébola y la epidemiología en el caso del cáncer cervicouterino, “para desarrollar” instrumentos tecnológicos para hacer frente a estas enfermedades (métodos moleculares de detección y vacunas para el caso del cáncer cervicouterino y sofisticadas inmunoterapias para el caso del Ébola).

Notoriamente, el peso que adquiere la etiología molecular en el proceso de negociación y formación de lenguaje resulta abrumador en la investigación sobre estas dos enfermedades. En ambos casos la etiología molecular da sustento a las otras disciplinas que estudian el fenómeno a escalas mayores de organización (celular-tisular para el caso del Ébola y poblacional para el caso del cáncer cervicouterino) y da sustento al desarrollo de las tecnologías orientadas a la “lucha” contra estas enfermedades.

En el caso del conocimiento sobre cáncer cervicouterino la epidemiología molecular constituye el núcleo traductor que organiza en términos topológicos (de redes) a todo el campo biomédico. Dicha epidemiología molecular no es en última instancia un diálogo entre la epidemiología y la etiología molecular sino que es una extensión de esta última a un nivel poblacional en donde el objeto de estudio sería la distribución de los genes del virus entre las poblaciones estudiadas. Aquí es donde cobra especial importancia el papel de las herramientas tecnológicas en el desarrollo de un campo de investigación. Podría decirse, por ejemplo, que en el caso del cáncer cervicouterino el núcleo

traductor es una epidemiología (el estudio de la enfermedad a nivel poblacional) que solamente utiliza las herramientas moleculares para facilitar o mejorar la detección de la enfermedad. Sin embargo, el uso de estas herramientas impone a las otras disciplinas los conceptos y los paradigmas de la biología molecular. Habría que considerar que un verdadero diálogo interdisciplinario, en donde se tomara en cuenta la evidencia epidemiológica, clínica y de la salud pública, cuestionaría el desarrollo de las vacunas y los métodos rápidos de desarrollo como una panacea para solucionar el problema del cáncer cervicouterino. Esta otra evidencia mostraría, por ejemplo, que la pobreza, el racismo y el sexismo son factores fundamentales que determinan la enfermedad.

Por su parte, el campo del conocimiento biomédico sobre el Ébola está articulado en torno a la glicoproteína viral como elemento fundamental en la explicación de la enfermedad y en el desarrollo de terapias, y de forma similar al caso del cáncer cervicouterino, no existe un diálogo interdisciplinario sino que la etiología molecular domina por sobre las otras disciplinas. En el desarrollo de intervenciones (desde una biomedicina hegemónica) para hacer frente al Ébola no se considera el efecto de las guerras, de la falta de infraestructura sanitaria, del proceso de urbanización y del daño al medio ambiente sino que el desarrollo tecno-científico responde a una lógica diferente: la militar que hace sinergia con un enfoque reduccionista en la investigación sobre el Ébola.

Por otra parte, los resultados muestran que la investigación que constituye núcleo traductor del conocimiento biomédico sobre el Ébola (el cual como mencionamos arriba gira en torno a la glicoproteína viral como causa de la enfermedad y objetivo de la cura) fue realizada por el United States Army Medical Research Institute of Infectious Diseases cuyo comandante declara que dicha institución “juega un papel crítico en el estado de preparación de nuestro país para el terrorismo y la guerra biológica. No obstante que nuestra función primaria (la del instituto) es proteger a nuestras tropas, nuestras investigaciones también benefician a los civiles” (*USAMRIID plays a critical role in the status of our country's preparedness for biological terrorism and biological warfare. While our primary mission is to protect the warfighter, our research benefits civilians as well*)[62]. Asimismo, el ejército de los Estados Unidos es el principal apoderado de las patentes relacionadas con el Ébola de acuerdo a nuestros resultados de la estructura de redes de patentes. Esta institución armada posee la propiedad intelectual sobre específicas regiones (epítopes) en las proteínas virales las cuales pueden ser blanco de inmunoterapias. Si aunado a lo anterior consideramos que los tratamientos propuestos para el Ébola son altamente sofisticados y caros podríamos decir que los esfuerzos de investigación y desarrollo no estarían abocados a apoyar a las poblaciones y países afectados con el

problema del Ébola sino principalmente orientado a la protección del personal militar estadounidense en el África Subsahariana y otros escenarios de guerra.

La traducción del conocimiento a escala de desarrollo de terapias: El caso de las nanotecnologías aplicadas al cáncer

La investigación sobre liposomas aplicados al cáncer está dividida en seis frentes de investigación. [1] Dos de estos frentes están relacionados con el desarrollo de terapias a partir de la combinación de los liposomas con el químico doxorubicina.[1] Uno de estos frentes está constituido por la investigación pre-clínica que conduce al desarrollo de las doxorubicinas liposomales, mientras que el otro frente consiste de los ensayos clínicos que prueban estas formulaciones.[1] Los otros cuatro frentes de investigación están relacionados a diferentes enfoques terapéuticos: Terapia genética, inducción de hipertermia, RNA pequeño de interferencia, y la combinación de los liposomas con fármacos convencionales del tipo de moléculas pequeñas.[1] A pesar de esta relativa diversidad de enfoques terapéuticos la traducción del conocimiento (entendida a esta escala de observación como la comunicación entre el desarrollo de terapias con los ensayos clínicos) únicamente ocurre para la doxorubicina liposomal mientras que los otros enfoques terapéuticos se encuentran aun a un nivel de investigación pre-clínica.[1] Esto podría estar relacionado con el hecho de que el Doxil fue el primer nanofármaco aprobado por la FDA de los Estados Unidos de América. [62]

Por otra parte, las nanopartículas metálicas aplicadas al cáncer no exhiben un proceso de traducción del conocimiento (comunicación entre el desarrollo de terapias con los ensayos clínicos), es decir, este tipo de tecnologías está aun a un nivel de investigación básica.[1] Aun más, la investigación sobre este tipo de nanotecnologías no se encuentra segmentada en conglomerados, es decir, es un único frente de investigación el cual está organizado en torno a unos pocos documentos fundamentales.[1]

Las diferencias, en términos de estructura y traducción del conocimiento observadas al comparar a los liposomas con las nanopartículas metálica y al comparar entre si a los distintos enfoques terapéuticos que utilizan liposomas podrían ser explicadas en términos de la dinámica de la innovación radical y la innovación continua. La innovación continua o incremental ocurre cuando, una vez que se ha impuesto un diseño dominante (un conjunto de propiedades establecidas como el estándar de facto dentro de una clase de productos), la competencia tecnológica suele ser no por diferencias significativas sino por lograr precios más bajos o por desarrollar productos que sean lo

más cercanos al estándar ideal.[63] Por otra parte, cuando los desarrollos científicos y tecnológicos convergen en un nuevo producto cuyas diferencias cualitativas representan ventajas significativas y logran desbancar al otrora diseño dominante, es entonces cuando hablamos de una innovación radical.[63] El colocar en el mercado productos con propiedades cualitativamente superiores (los discos compactos frente a los casete de cinta magnética, por ejemplo) requiere de una mayor inversión en investigación y desarrollo que el realizar mejoras continuas a los productos ya existentes. Esta inversión solo tiene sentido si le permite a un nuevo competidor “arrancarle” al operador tradicional (the incumbent) una porción del mercado.

Todas las nanotecnologías aplicadas al tratamiento de enfermedades serían, en caso de llegar a convertirse en productos disponibles en el mercado, innovaciones radicales. Una carencia en la investigación doctoral es el no haber analizado la estructura del conocimiento en torno a tratamientos más convencionales a modo de tener un contraste para el análisis del proceso de traducción del conocimiento en nanotecnologías aplicadas al cáncer. Sin embargo, entre las nanotecnologías aplicadas al cáncer existen diferencias claves que determinan que unas sean innovaciones más radicales o más continuas que otras. Los liposomas serían nanotecnologías comparativamente más continuas en tanto que ya tienen más tiempo de haber sido desarrolladas pero sobre todo por su mayor acople a los productos farmacéuticos. Es decir, los liposomas son la nanotecnología “titular” (incumbent) debido a que ésta constituye una mera adición a tecnologías ya desarrolladas: los fármacos de bajo peso molecular (small molecule drugs), particularmente los fármacos viejos cuya propiedad intelectual a caducado. En este caso el esfuerzo en investigación y desarrollo se reduce por el uso de tecnologías ya disponibles. Por otra parte, los anticuerpos, el RNA de interferencia, la terapia genética y la hipertermia para tratar el cáncer son propuestas tecnológicas radicales *per se*. Su combinación con los liposomas implica un aumento en la complejidad tecnológica lo que dificulta en el mediano plazo la traducción de estas tecnologías en innovaciones disponibles para su consumo. Las nanopartículas metálicas por su parte son propuestas tecnológicas mucho más radicales que los liposomas. Estos son totalmente distintos a las propuestas farmacéuticas en tanto no están orientados a modular la maquinaria biomolecular de las células. En cambio, las nanopartículas metálicas en combinación con instrumentos ópticos son dirigidos a la destrucción física de los tejidos cancerosos mediante nanobombas térmicas.

Como se mencionó en la introducción existe una tensión entre el desarrollar tecnologías innovadoras que desbancan a los competidores, lo cual requiere de una gran inversión en investigación y desarrollo, y el riesgo de fallo. Dado que todas las nanotecnologías son de por sí

altamente radicales existiría una tendencia a convertir en innovaciones aquellas que fueran más conservadoras o similares a los productos ya establecidos.

La traducción del conocimiento a la escala de un sistema producto: la doxorrubicina liposomal

El análisis del modelo de redes de literatura sobre doxorrubicina liposomal muestra que estas investigaciones están organizadas en frentes de investigación relacionados a comunidades de inventores, innovadores e imitadores.[2] Se identificó un frente de investigación en donde las bases científico-tecnológicas de la doxorrubicina liposomal fueron establecidas (La fase de invención).[2] Un segundo frente constituye la fase de innovación la cual se relaciona con la comunidad que desarrolló el Doxil.[2] Un tercer frente está constituido por la literatura sobre los ensayos clínicos orientados en primer lugar a obtener la aprobación de la FDA para tratar el sarcoma de Kaposi y en segundo lugar para extender el uso del Doxil al tratamiento de otros tipos de cáncer.[2] Por último, existen otros frentes de investigación que están relacionados con la fase de imitación.[2] Estos frentes se pueden agrupar en dos distintas estrategias de desarrollo. La primera es el uso del Doxil en combinación con otro tipo de terapias más convencionales como la quimioterapia.[2] La segunda se relacionaría con el mejoramiento (innovación incremental) de la doxorrubicina liposomal por medio de su combinación con anticuerpos o mediante el desarrollo de liposomas “sensibles” a la temperatura.[2]

El frente de investigación relacionado al desarrollo del Doxil representa el núcleo traslacional que conecta la investigación básica (la fase de invención) con los ensayos clínicos.[2] Es importante mencionar el frente de innovadores constituyen una comunidad internacional de colaboradores que se plantearon el desarrollo del Doxil con base en tres grandes propiedades que definen los estándares de este tipo de nanomedicamentos: 1) Liposomas a escala nanométrica, 2) El uso de gradientes de PH de iones de amonio para la carga de los nanoliposomas con el medicamento y 3) el recubrimiento de los liposomas con el objeto de evitar su procesamiento en el sistema retículoendotelial.[2, 60] Parecería que solo a esta escala (sistema-producto) se observa un diálogo interdisciplinario más fluido y equilibrado. Y es también a esta escala de observación cuando el tradicional modelo de traducción del conocimiento (el de tubería o pipeline en inglés) parece adquirir cierto sentido. Es decir, en esta escala se pueden observar con claridad distintas fases del proceso de innovación y de la traducción del conocimiento en forma secuencial.

Hacia un nuevo modelo de traducción del conocimiento

Nuestro modelo considera que la traducción del conocimiento es un fenómeno jerárquico multiescala que puede ser trazado en las redes de comunicación científica, en el cual, el máximo nivel jerárquico lo ocupan los conocimientos biomédico y clínico, los cuales representan dos estilos de investigación diametralmente distintos: la argumentación acumulativa y la argumentación competitiva, respectivamente. Un primer nivel de traducción del conocimiento sería el proceso de comunicación y negociación entre estos dos grandes campos. En un segundo nivel jerárquico, dentro del conocimiento biomédico estaría dividido en seis disciplinas fundamentales las cuales serían: la etiología molecular, la patogénesis celular-tisular, el diagnóstico-detección, el desarrollo de terapias, los ensayos clínicos y la epidemiología. La traducción del conocimiento a este nivel sería entonces el dialogo entre estas disciplinas. A un tercer nivel en la jerarquía es posible observar, por ejemplo, que al interior de etiología molecular de una enfermedad existen pequeñas comunidades de investigación orientadas al estudio de particulares mecanismos moleculares-celulares. También se observaría que el desarrollo de medicamentos para una determinada enfermedad puede estar subdividido en distintos enfoques terapéuticos. La traducción del conocimiento a este nivel sería entre quienes estudian los diversos mecanismos moleculares o entre quienes desarrollan distintos enfoques terapéuticos, o entre los que investigan un determinado mecanismo y quienes desarrollan una terapia basada en el mismo. Finalmente, dentro de un mismo enfoque terapéutico es posible encontrar comunidades de inventores, innovadores e imitadores y la traducción del conocimiento sería la comunicación entre estos grupos.

Son tres las principales limitaciones de la presente tesis. La primera es que nuestros modelos de redes no se ajustan completamente al arquitectura de las redes jerárquicas propuestas por Barabási. Sí presentan modularidad pero la distribución de las citas no se ajustan completamente a una ley de potencia sino que la distribución de las citas es un tanto más horizontal. Esto se debe parcialmente a que los casos seleccionados (Ébola, nanotecnologías aplicadas al cáncer y la doxrrubicina liposomal) son temas de investigación pequeños pero de alto impacto. El estudio sobre el Ébola, por ejemplo, es realizado por una relativamente pequeña comunidad (debido a lo costos de las medidas de seguridad) la cual es altamente citada (por su relevancia mediática y su relación con el discurso de la seguridad nacional). Una alternativa para poder discernir si existen comunidades de investigación organizadas jerárquicamente (una dentro de otra) comunicadas entre si por núcleos de traducción del conocimiento (regiones de la red altamente conectadas y cosmopolitas) es mediante el estudio de grupos de enfermedades en lugar de casos individuales, por ejemplo, estudiar

la estructura de los cánceres, las enfermedades tropicales desatendidas, las enfermedades infecciosas emergentes.

La segunda limitación es el pequeño número de casos estudiados lo cual resultan claramente insuficientes para sostener el modelo propuesto. Sin embargo, hay que recordar que la presente tesis es pionera en el procesamiento de información masiva para discernir cómo el conocimiento biomédico está organizado. Se requiere entonces ampliar de manera significativa los casos estudiados. Particularmente, se requiere estudiar grupos de enfermedades tales como las enfermedades emergentes y las desatendidas dado que en teoría presentan un contexto común. La comparación entre la estructura del conocimiento y su proceso de traducción del conocimiento entre enfermedades y grupos de enfermedades podría arrojar información fundamental sobre cómo funciona la biomedicina. La cantidad de información a analizar resultaría así multiplicada. Afortunadamente, gracias a las sugerencias de uno de los pares revisores del artículo sobre el Ébola se pudo analizar grandes volúmenes de textos mediante el uso de nuevas aplicaciones informáticas.

Finalmente, nuestros estudios carecen de una perspectiva dinámica. Cómo la organización del conocimiento sobre una determinada enfermedad o tecnología cambia a lo largo del tiempo. Qué factores influyen en esa dinámica o cómo se van “ensamblando” las redes de investigación es algo que queda para investigaciones futuras.

La traducción del conocimiento tiene lugar fundamentalmente en la ciencia normal: una lectura de nuestros resultados a la luz de “La estructura de las revoluciones científicas” de Thomas S. Kuhn[27]

Thomas S. Kuhn define tres momentos claves en el proceso evolutivo de la ciencia: ciencia normal, crisis y revoluciones científicas.[27] La ciencia normal es aquel esfuerzo científico que se guía por los paradigmas, es decir, por aquellos conjuntos de “ilustraciones recurrentes y casi estándar de diversas teorías en sus aplicaciones conceptuales, observacionales e instrumentales” con los que se forman los miembros de una determinada comunidad científica.[27] Los paradigmas -descubrimientos científicos sin precedentes y que sientan precedentes- son de acuerdo a Kuhn prioritarios y definen para una determinada comunidad científica los conceptos, las relaciones conceptuales, la práctica científica, los instrumentos de investigación a usar, la forma en que se usan estos instrumentos, la interpretación de lo observado y los problemas científicos a investigar.[27] La crisis de la ciencia normal tienen lugar cuando las anomalías, es decir, los descubrimientos no

“predichos” por el paradigma se acumulan o adquieren tal fuerza que el paradigma se pone en cuestión y la actividad científica entra en una etapa de incertidumbre. Surgen entonces paradigmas alternativos que compiten entre sí.[27] Cabe señalar que de acuerdo a Kuhn la competencia entre paradigmas no es determinada en base a la lógica en tanto que los paradigmas representan distintos modos de observar y entender distintos problemas, distintos compromisos.[27] No hay bases comunes para un entendimiento, la instauración de un nuevo paradigma exige la destrucción del anterior. La competencia se da por persuasión, es una lucha entre los defensores del viejo y del nuevo “régimen”. [27] La persuasión consiste fundamentalmente en mostrar “lo que será la práctica científica para quienes adopten la nueva visión de la naturaleza”. Es decir, en los distintos problemas a resolver que ofrece cada paradigma. Como cada paradigma define distintos problemas no hay un posible dialogo en torno a la mejor solución de estos: son modos diferentes de ver al mundo y la comunidad tiene que elegir entre cuales son los problemas-soluciones más atractivas y de mayor alcance.[27] Esta sustitución competitiva de paradigmas es lo que se entendería como revoluciones científicas.[27]

Nuestros resultados claramente sugieren que el proceso de traducción del conocimiento tiene lugar dentro de la ciencia normal (paradigmática) y no en un estadio de crisis o de revoluciones. Antes de discutir los casos estudiados cabría exponer cinco puntos medulares para explicar esta aseveración: 1) La productividad y confiabilidad de la ciencia normal, 2) El subsecuente éxito de la explicación biomolecular de la enfermedad como paradigma biomédico, 3) enajenación de la actividad científica de las necesidades de la sociedad, 4) el carácter pragmático de la clínica y de la gestión y políticas de salud y 5) la interdisciplina no implica un cambio paradigmático. Estos cinco puntos se exponen a continuación:

1. La ciencia normal es, de acuerdo a Kuhn, altamente productiva. El dominio de un paradigma permite a los científicos concentrarse en la resolución de problemas específicos de una manera articulada permitiendo entender con gran detalle y profundidad los fenómenos a estudiar a costa de una hiper-especialización.
2. La hiper-especialización es la clave del éxito del paradigma biomédico: los investigadores biomédicos se reparten la tarea de estudiar una enfermedad a través del estudio de los diferentes mecanismos moleculares y celulares de la patogénesis de la enfermedad. Estos mecanismos son entonces susceptibles de ser integrados en mecanismos de mayor jerarquía hasta tener una red-sistema de interacciones que constituiría la explicación de la enfermedad. El estudio de los mecanismos moleculares de la enfermedad permite la

identificación de blancos terapéuticos que han sido muchas veces exitosos a lo largo de la historia de la biomedicina. No existen, hasta ahora, un paradigma suficientemente poderoso o anomalías que pongan en riesgo este paradigma biomédico vigente. Por otra parte, la explicación biomolecular de las enfermedades funciona bien para las enfermedades “simples” es decir aquellas que tienen un agente etológico identificables (un virus, una bacteria, una sustancia cancerígena o un gen metabólico defectuoso) y presenta ciertas dificultades para explicar y ofrecer soluciones a enfermedades de mayor complejidad como lo serían varios tipos de cánceres, enfermedades psiquiátricas o el síndrome metabólico. Aun así, la contribución de las ciencias de la complejidad (redes metabólicas, reguladoras y su dinámica) o el enfoque de las ciencias genómicas permiten ajustar el paradigma biomédico a las anomalías en tanto posibilita el manejo de grandes volúmenes de información al tiempo que se mantiene intacto a las entidades moleculares (proteínas y ácidos nucleicos) y sus interacciones como los objetos paradigmáticos de estudio.

3. Existe una tendencia inercial en la investigación científica. Los investigadores se guían por los paradigmas preestablecidos y por lo tanto presentan agendas preestablecidas de investigación independientemente de las demandas sociales. Lo cual tiene que ver con la formación especializada de los científicos. Un neurobiólogo no ve el contexto social, familiar o psicológico de una enfermedad mental porque no puede incorporarlo a su investigación. Simplemente no tiene las herramientas y le resultaría una distracción y una fuente de desprestigio entre su comunidad.
4. En la clínica tanto el profesional y como el investigador de gestión y políticas de salud, al trabajar con pacientes o grupos sociales con contextos y condiciones particulares, no se plantea una contradicción al interior de la diversidad de paradigmas que entran en contacto con un problema de salud, sino que estas disciplinas pragmáticas va a tratar de aplicar lo más conveniente de cada paradigma a los problemas según su contexto. Esto se discutirá con más detalle en el siguiente apartado.
5. la interdisciplina no implica necesariamente un cambio de paradigma sino la articulación de paradigmas, lo cual es parte substancial de la ciencia normal. El conocimiento generado en una de las disciplinas biomédicas como lo es epidemiología normalmente se corresponde con lo observado a nivel de etiología molecular y viceversa. Estas a su vez, pueden informar al desarrollo de terapias y este a los ensayos clínicos, los cuales sucesivamente pueden informar a la etiología molecular y a la epidemiología. En campos interdisciplinarios como la biofísica ni la biología ni la física entran en conflicto. Cada disciplina predecesora mantiene intactos sus paradigmas. Como se ha mencionado anteriormente, la interdisciplina podría

implicar la emergencia de (sub)paradigmas particulares al nuevo campo, lo que implica a su vez la emergencia de un lenguaje y de estándares interdisciplinarios. Aun en este caso no se sale de la ciencia normal en tanto que estos (sub)paradigmas no suelen contradecir o negar la validez de los paradigmas “padres” antes bien se encuentran en un estado de sometimiento como se discute a continuación para los casos estudiados.

En el caso de las nanotecnologías aplicadas al cáncer claramente el paradigma, es decir, el ejemplo que ilustra y guía el desarrollo de este campo interdisciplinario es la doxorubicina liposomal pegilada. Este paradigma tecnológico, también llamado diseño dominante en el campo de los estudios de innovación, forma parte de una ciencia normal en la que dominan los paradigmas de la etiología molecular -que prescribe fármacos- y de las particulares propiedades físico-químicas de la materia a escala nanométrica. Desde la visión de Kuhn una forma de entender las diferencias en cuanto al grado de desarrollo que se da entre los liposomas y las nanopartículas metálicas en su aplicación al tratamiento del cáncer tiene que ver con la productiva certidumbre que proporciona la ciencia normal. Es decir, el tender a “irse por lo seguro” permite el desarrollo extensivo de una tecnología cuyos resultados son más o menos esperados: la doxorubicina mataría a las células cancerosas y los nanoliposomas protegerían del daño cardíaco y favorecerían la concentración del fármaco en los tejidos cancerosos. Ciertamente, las nanopartículas metálicas, en cuanto a su potencial uso para tratar el cáncer, se corresponden con un paradigma alternativo y su desarrollo dependería tanto de que se empezara a poner en cuestión el poderoso paradigma de la biología molecular de las enfermedades y sus prescripciones farmacológicas (lo cual ocurriría solo en un posible futuro lejano) y del poder de persuasión de las nanotecnologías, de las expectativas que crea.

Cabría señalar que las fases del ciclo tecnológico de invención, innovación e imitación identificadas en el desarrollo de la doxorubicina liposomal exhiben un cierto paralelismo con las fases del progreso científico tal y como lo plantea Kuhn. La fase de invención es equivalente al periodo pre-paradigmático. Previamente al desarrollo del Doxil® existieron diversos intentos de combinar los liposomas y la doxorubicina para tratar el cáncer los cuales fallaron a la hora de lograr un producto. Sin embargo, estos desarrollos sentaron las bases del Doxil® (que incorporó tres novedades suficientemente persuasivas: liposomas a escala nanométrica, técnicas para introducir el fármaco dentro del liposoma y el desarrollo de una cubierta que impedía su procesamiento por el sistema reticular endoplásmico). La fase de innovación equivaldría a la emergencia de un nuevo paradigma, en este caso del Doxil®. Mientras que la fase de imitación que se extiende hasta la actualidad

equivale a la ciencia normal.

Respecto a los casos del Ébola y del cáncer cervicouterino nuestros resultados señalan sus paradigmas particulares son el conjuntos de mecanismos moleculares que describen la interacción de los virus con el organismo. Esto es, el estudio de estas enfermedades está dominado por el paradigma biomédico de la biología molecular. En ambos caso y particularmente para el cáncer cervicouterino se observa una colaboración interdisciplinaria pero claramente dentro de la ciencia normal. El descubrimiento de ciertas variantes del virus del papiloma humano como agente causal del cáncer cervicouterino surgió de la estrecha colaboración entre la epidemiología y la biología molecular. Se observa un intercambio de conceptos y de instrumentos de investigación e incluso la emergencia de una comunidad interdisciplinaria especializada en dicha colaboración. Pero esta colaboración es armónica y las observaciones epidemiológicas se corresponden, fortalecen y/o complementan las de la virología molecular. En el caso del Ébola la afinidad y complementariedad entre las disciplinas es aun mayor. Los paradigmas de la biología molecular definen que ver de las enfermedades y como verlas, definen los problemas y las soluciones a las enfermedades y eso tiene un impacto fundamental en la traducción del conocimiento. La consecuencia lógica del dominio del paradigma biomédico de la explicación molecular de las enfermedades es la prescripción farmacéutica. No se puede esperar un resultado distinto. Mientras no se ponga en entredicho el paradigma biomédico, mientras este no entre en crisis, el conocimiento de las determinantes sociales de la salud u otras formas de ver y entender a la enfermedad no podrán ser traducidas puesto que estas no forman aun parte de la ciencia normal sino que ubican en la marginalidad a la espera de su momento. Finalmente, hay que retomar la idea de Kuhn de que los cambios de paradigmas no se dan en el terreno de la lógica sino de la política: de la relación de poder entre las distintas comunidades intelectuales. La marginación de las mujeres de las comunidades indígenas y rurales de Latinoamérica explica a otro nivel al cáncer cervicouterino, sin embargo, la traducción de las determinantes sociales de la salud en políticas de salud y práctica médica no tendrán lugar hasta que políticamente se destrone o debilite el paradigma biomédico.

La gestión y políticas de salud como conocimiento pragmático y su ubicación en los mapas del conocimiento

En los mapas del conocimiento sobre problemas de salud y tecnologías realizados en la presente tesis no se observan cuerpos del conocimiento organizados (frentes de investigación, aglomeraciones) relacionados a la gestión y políticas de salud ni al uso del conocimiento de las

determinantes sociales. Una posible explicación radicaría en la hegemonía (imperialismo epistémico) del conocimiento biomédico. Más relevante aun es la coexistencia de distintos estilos de investigación en conflicto dentro del campo de la gestión y las políticas de salud.

Primeramente habría que argumentar porqué la epidemiología y los ensayos clínicos pertenecen al campo del conocimiento biomédico, a diferencia de la gestión y las políticas de salud que están fundamentalmente vinculadas al campo clínico. La clave está en el concepto de robustez. Lena Soler define robustez de la siguiente manera:

"Robustness is defined as the use of "multiple means of determinations" to "triangulate" the existence and the properties of a phenomenon, of an object or of a result. The fundamental idea is that any object (a perceptual object, a physical phenomenon, an experimental result, etc.) that is sufficiently invariant under several independent derivations (in a wide sense of the term 'derivation', including means of identification, sensorial modalities, measurements processes, tests, models, levels of description, etc.) owes its strength (i.e. its robustness) to this situation." [64]

"Robustez se define como el uso de "múltiples medios de determinación" para "triangular" la existencia y propiedades de un fenómeno, de un objeto o de un resultado. La idea fundamental es que cualquier objeto (un objeto perceptible, un fenómeno físico el resultado de un experimento, etc) que es suficientemente invariante bajo diversas derivaciones independientes (en un sentido amplio del término 'derivación', incluyendo medios de identificación, modalidades sensoriales, mediciones de procesos, pruebas, modelos, niveles de descripción, etc.) posee su fortaleza (es decir, su robustez) a esta situación". [64]

La epidemiología y los ensayos clínicos persiguen generar un conocimiento estadístico robusto. Esto es, las observaciones individuales al acumularse permiten observar patrones que pueden conducirnos al descubrimiento de la naturaleza epidemiológica de una enfermedad o a conocer sobre la eficacia de un nuevo tratamiento farmacológico. En ese mismo sentido, los distintos estudios sobre una intervención se pueden integrar en un meta-análisis para generar un conocimiento todavía más robusto. Existe una conexión entre el concepto de robustez, la argumentación acumulativa y los paradigmas (entendidos como un particular tipo de culturas científicas). En la argumentación acumulativa existe la idea de una unidad armónica del conocimiento científico. Existe una sola realidad objetiva que hay que desmenuzar en partes para

después integrarlas de manera lógica como piezas de un rompecabezas. Lo observado en una disciplina biomédica debe fortalecer los descubrimientos de otra. Por ejemplo, los descubrimientos de la biología molecular del Ébola explican lo observado a nivel celular-tisular y esto a su vez explica las manifestaciones clínicas y epidemiológicas de la enfermedad.

Lo opuesto a la robustez es el contexto. Entre más pese el contexto en la realidad de un fenómeno éste será menos robusto. El descubrimiento de la infección por ciertas variantes del virus del papiloma como causa necesaria del cáncer cervicouterino es un conocimiento robusto. Pero el cáncer cervicouterino como problema de salud es contextual. Basta con observar las diferencia en su prevalencia entre las distintas regiones geográficas del mundo. La realidad socio-económica de las distintas regiones y entre las distintos grupos sociales, el conjunto de determinantes sociales, constituye el contexto que determina que poblaciones son mayormente afectadas por la enfermedad. [65, 66]

Tanto en el conocimiento clínico como en la gestión y políticas de salud presentan una tensión entre la robustez y el contexto,[66] y por lo tanto presentan una argumentación competitiva [ver 6]que las distingue de las disciplinas biomédicas de tipo paradigmático. En ese sentido, la gestión y políticas de salud constituirían la dimensión colectiva del conocimiento clínico de modo análogo a la epidemiología que es el nivel poblacional del conocimiento biomédico. Un ejemplo de la tensión entre robustez y contexto a nivel clínico y a nivel de políticas de salud se refleja en el debate en torno a la regulación de las cesáreas en México. [67, 68] Existe un consenso (robustez) de que no más del diez al quince por ciento de los partos por cesáreas son necesarias desde el punto de vista médico.[67, 68] Sin embargo, en México se ha incrementado el porcentaje de partos por cesárea hasta triplicar lo recomendado por la OMS.[67, 68] A nivel clínico pesa en la decisión de realizar el parto por cesárea no solo las cuestiones médicas sino las percepciones subjetivas de la madres, la idea de priorizar la seguridad del neonato, el interés económico de los proveedores privados, el derecho de las mujeres al control sobre su cuerpo, la lucha de grupos feministas por un parto humanizado, etc.[67] Todo lo cual constituye el contexto que puede modificar la decisión en un caso individual.[67] A nivel de políticas se ha intentado regular los partos mediante un intento de modificación a la ley general de salud en el sentido de prohibir los partos no necesarios desde la perspectiva biomédica.[67] Dicha reforma fue desechada ante el riesgo de violar el derecho a la elección por parte de las mujeres.[67]

El conocimiento biomédico es paradigmático mientras que el conocimiento clínico y de las políticas

de salud es pragmático. En una cultura paradigmática si existen una constante contradicción entre las observaciones y los paradigmas se puede producir un cambio fundamental en la explicación de un fenómeno. Se busca la explicación con mayor resiliencia (robusta) a los embates de la evidencia. En una cultura científica pragmática los argumentos de las distintas fuentes se contrastan y debaten para determinar cual es la decisión más conveniente para cada situación en particular. Los distintos enfoques no se invalidan entre sí, puesto que se entienden que definen y explican distintos objetos. Los derechos reproductivos no validan ni invalidan la evidencia epidemiológica en torno al parto por cesárea o viceversa. El conocimiento de las determinantes sociales del dengue como problema de salud en México no invalida el conocimiento biomédico que sustentaría el desarrollo de una inmunoterapia pero sí puede determinar que para el caso de México otro tipo de intervenciones son mejores.

Las diferencias en el nivel de complejidad entre los campos biomédico (que incluye a la epidemiología) y clínico (que incluye a la gestión y políticas de salud) son notables. Lo cual afecta la estructura de las redes de citas y la capacidad de detectar frentes de investigación en políticas de salud. Hay que tener presente que los frentes de investigación (aglomeraciones en la red de citas) son producidos por la práctica de citar información que robustezca la argumentación (lo cual implica entre otras cosas auto-citas y exclusión de puntos de vista opuestos). También implica seguir los estándares (paradigmas) de cada disciplina y línea de investigación, lo cual implica citar a los artículos más citados del campo. La estrategia de citación en la gestión y políticas de salud sería, considerando los argumentos arriba señalados, más dispersa en tanto que se pretendería recabar información de distintas disciplinas y enfoques, y en caso de que emergieran frentes de investigación relacionados con la gestión y políticas de salud estos serían transversales al conocimiento de las enfermedades. Por transversales me refiero a que en lugar de que existan un frente de investigación sobre las políticas de salud para hacer frente a enfermedades específicas como el VIH/SIDA o la tuberculosis se observarían frentes organizados por enfoques, por ejemplo un frente sobre el enfoque feminista de la salud cuyos investigadores trabajarían simultáneamente distintas enfermedades de transmisión sexual.

Tres interesantes proyectos de investigación podrían surgir para analizar la estructura del conocimiento en gestión y políticas de salud: 1) Determinar la diversidad de las fuentes de información (que otras disciplinas citan) y analizar los procesos de integración de dicha información; 2) analizar la estructura del conocimiento sobre temas particulares de la gestión y políticas de salud como lo es el tema de la calidad o la estructura del conocimiento sobre problemas

de salud complejos como lo son la desnutrición o el narcotráfico, y 3) Identificar diferencias en la arquitectura de redes y en el nivel de complejidad entre las culturas paradigmáticas (biomédicas) y culturas pragmáticas (clínica y gestión y políticas de salud).

Conclusiones finales

La presente tesis constituye una forma naciente de definir, estudiar y explicar la traducción del conocimiento como un proceso complejo de comunicación interdisciplinaria que tiene lugar a distintos niveles. No obstante se requieren estudiar más casos y se requiere de un perfeccionamiento metodológico, el análisis de los casos estudiados son consistentes -aun en su diversidad- en el sentido de que la traducción del conocimiento requiere de la emergencia de comunidades de investigación interdisciplinarias, las cuales construyen nuevas jergas y prácticas apoyadas en las disciplinas que comunican. Nuestro enfoque ha permitido que estas comunidades puedan ser identificadas y estudiadas en su estructura y evolución a partir de analizar la información que estas mismas producen y publican.

Bibliografía de los capítulos introductorio y de conclusiones

1. Fajardo-Ortiz D, Duran L, Moreno L, Ochoa H, Castaño VM. Liposomes versus metallic nanostructures: differences in the process of knowledge translation in cancer. *Int J Nanomedicine*. 2014 26;9:2627-34. doi: 10.2147/IJN.S62315. ECollection 2014.
2. Fajardo-Ortiz D, Duran L, Moreno L, Ochoa H, Castaño VM. Mapping knowledge translation and innovation processes in Cancer Drug Development: the case of liposomal doxorubicin. *J Transl Med*. 2014 3;12:227. doi: 10.1186/s12967-014-0227-9.
3. Fajardo-Ortiz D, Castano VM. Patenting Networking and Knowledge Translation in Liposomes for Cancer Therapy. *Recent Patents on Nanomedicine* 2014;4(2): 121-128.
4. Fajardo-Ortiz D, Castaño VM. Nanotecnología para el cáncer e intercambio transdisciplinario. *Observatorio del Desarrollo.-Investigación, reflexión y análisis* 2014; 3(11): 55-59.
5. Fajardo D, Castano V. "Hierarchy of knowledge translation: from health problems to ad-hoc drug design." (Aceptado con modificaciones por la revista *Current Medicinal Chemistry*) Prepublicado en arXiv de la Cornell University en 2015. arXiv:1510.06124
6. Nederbragt H. The biomedical disciplines and the structure of biomedical and clinical knowledge. *Theor Med Bioeth*. 2000; 21(6):553-66.

7. Winther R. Evo-Devo as a trading zone. In *Conceptual Change in Biology*; Love A Ed., Springer Netherlands, 2015; 459-482.
8. U.S. National Library of Medicine. Fact Sheet MEDLINE®. 2015 página gubernamental de Internet: <https://www.nlm.nih.gov/pubs/factsheets/medline.html>
9. Fajardo-Ortiz D, Ortega-Sánchez-de-Tagle J, Castaño VM. Hegemonic structure of basic, clinical and patented knowledge on Ebola research: a US army reductionist initiative. *J Transl Med.* 2015; 19(13):124. doi: 10.1186/s12967-015-0496-y.
10. Fajardo-Ortiz D, Ochoa H, García L, Castaño V. [Translation of knowledge on cervical cancer: is there a gap between research on causes and research on patient care?]. *Cad Saude Publica.* 2014; 30(2):415-26. doi: 10.1590/0102-311X00168512.
11. Greenhalgh T, Wieringa S. Is it time to drop the 'knowledge translation' metaphor? A critical literature review. *J R Soc Med.* 2011; 104(12):501-9. doi: 10.1258/jrsm.2011.110285
12. Russell B: *The impact of science on society.* Nueva York: Psychology Press; 1985.
13. Stahel R, Bogaerts J, Ciardiello F, et al. Optimising translational oncology in clinical practice: strategies to accelerate progress in drug development. *Cancer Treat Rev.* 2015; 41(2):129-35. doi: 10.1016/j.ctrv.2014.12.004.
14. Jones K, Armstrong R, Pettman T, Waters E. Knowledge Translation for researchers: developing training to support public health researchers KTE efforts. *J Public Health (Oxf).* 2015; 37(2):364-6. doi: 10.1093/pubmed/fdv076.
15. Drolet BC, Lorenzi NM. Translational research: understanding the continuum from bench to bedside. *Transl Res.* 2011; 157(1):1-5. doi: 10.1016/j.trsl.2010.10.002. Epub 2010 Nov 13.
16. Khoury MJ1, Gwinn M, Yoon PW, Dowling N, Moore CA, Bradley L. The continuum of translation research in genomic medicine: how can we accelerate the appropriate integration of human genome discoveries into health care and disease prevention? *Genet Med.* 2007; 9(10):665-74.
17. Khoury MJ, Gwinn M, Ioannidis JP. The emergence of translational epidemiology: from scientific discovery to population health impact. *Am J Epidemiol.* 2010;172(5):517-24. doi: 10.1093/aje/kwq211.
18. Kon AA. The Clinical and Translational Science Award (CTSA) Consortium and the translational research model. *Am J Bioeth.* 2008; 8(3):58-60; discussion W1-3. Doi: 10.1080/15265160802109389.
19. Sampson UK, Chambers D, Riley W, Glass RI, Engelgau MM, Mensah GA. Implementation Research: The Fourth Movement of the Unfinished Translation Research Symphony. *Glob Heart.* 2016;11(1):153-8. doi: 10.1016/j.gheart.2016.01.008.

20. Lenfant C. Shattuck lecture--clinical research to clinical practice--lost in translation? *N Engl J Med.* 2003; 349(9):868-74.
21. Jones DS, Cambrosio A, Mogoutov A. Detection and characterization of translational research in cancer and cardiovascular medicine. *J Transl Med.* 2011;9:57. doi: 10.1186/1479-5876-9-57.
22. Nijhara R, Balakrishnan K. Bringing nanomedicines to market: Regulatory challenges, opportunities, and uncertainties. *Nanomedicine* 2006; 2(2): 127-36.
23. Pammolli F, Magazzini L, Riccaboni M. The productivity crisis in pharmaceutical R&D. *Nat Rev Drug Discov* 2011; 10(6): 428-38.
24. Ramsay S. No closure in sight for the 10/90 health-research gap. *Lancet.* 2001 20;358(9290):1348.
25. Dussel E. La ciencia y la tecnología en el proyecto de autodeterminación nacional. En *Ciencia, tecnología, innovación e industrialización en América del Sur: hacia una estrategia regional.* UNASUR 2014.
26. Stevenson DK, Shaw GM, Wise PH, Norton ME, Druzin ML, Valentine HA, McFarland DA; March of Dimes Prematurity Research Center at Stanford University School of Medicine. Transdisciplinary translational science and the case of preterm birth. *J Perinatol.* 2013; 33(4):251-8. Doi: 10.1038/jp.2012.133.
27. Kuhn T. *The Structure of Scientific Revolutions.* University of Chicago Press. 1962.
28. Senghas A, Kita S, Ozyürek A. Children creating core properties of language: evidence from an emerging sign language in Nicaragua. *Science.* 2004 17;305(5691):1779-82.
29. Chuang HY, Hofree M, Ideker T. A decade of systems biology. *Annu Rev Cell Dev Biol.* 2010;26:721-44. doi: 10.1146/annurev-cellbio-100109-104122.
30. Crick F. Central dogma of molecular biology. *Nature.* 1970 Aug 8;227(5258):561-3.
31. Foladori G. The challenge of infectious diseases to the biomedical paradigm. *Bulletin of Science, Technology & Society.* 2005; 25(2):145-58.
32. Barabási AL, Albert R. Emergence of scaling in random networks. *Science.* 1999; 286(5439):509-12.
33. McPherson M, Smith-Lovin L, Cook J. Birds of a feather: Homophily in social networks. *Annual review of sociology.* 2001; 415-444.
34. Ding Y. Scientific collaboration and endorsement: Network analysis of coauthorship and citation networks. *J Informetr.* 2011;5(1):187-203
35. Cambrosio A, Keating P, Mercier S, Lewison G, Mogoutov A. Mapping the emergence and development of translational cancer research. *European journal of cancer.* 2006;

42(18):3140-8

36. Newman ME. Fast algorithm for detecting community structure in networks. *Phys Rev E Stat Nonlin Soft Matter Phys.* 2004; 69(6 Pt 2):066133. Epub 2004 Jun 18.
37. Guimerà R, Nunes Amaral LA. Functional cartography of complex metabolic networks. *Nature.* 2005; 433(7028):895-900.
38. Anegón F, Contreras E, Corrochano M. Research fronts in library and information science in Spain (1985–1994). *Scientometrics.* 1998; 42(2):229-246.
39. Shibata N, Kajikawa Y, Takeda Y, Matsushima K. Detecting emerging research fronts based on topological measures in citation networks of scientific publications. *Technovation.* 2008;28(11):758-775.
40. Clauset, Aaron, Cosma Rohilla Shalizi, and Mark EJ Newman. Power-law distributions in empirical data. *SIAM review.* 2009; 51(4): 661-703.
41. Bhavnani SK, Wilson C.S Information scattering. *Encyclopedia of Library and Information Sciences.* 2010; 2564-2569. DOI: 10.1081/E-ELIS3-120043255.
42. Baltussen A, Kindler CH. Citation classics in critical care medicine. *Intensive Care Med.* 2004; 30(5):902-10.
43. Hennessey K, Afshar K, Macneily AE. The top 100 cited articles in urology. *Can Urol Assoc J.* 2009; 3(4):293-302.
44. Van Noorden R, Maher B, Nuzzo R. The top 100 papers. *Nature.* 2014 Oct 30;514(7524):550-3. doi:10.1038/514550a.
45. Harris JK, Luke DA, Zuckerman RB, Shelton SC. Forty years of secondhand smoke research: the gap between discovery and delivery. *American journal of preventive medicine.* 2009; 36(6):538-48.
46. Ravasz E, Barabási AL. Hierarchical organization in complex networks. *Phys Rev E Stat Nonlin Soft Matter Phys.* 2003; 67(2 Pt 2):026112. Epub 2003 Feb 14.
47. Röhrig B, du Prel JB, Blettner M. Study design in medical research: part 2 of a series on the evaluation of scientific publications. *Dtsch Arztebl Int.* 2009; 106(11):184-9. doi: 10.3238/arztebl.2009.0184.
48. Harris JK. Connecting discovery and delivery: the need for more evidence on effective smoking cessation strategies for people living with HIV/AIDS. *American journal of public health.* 2010; 100(7):1245-9.
49. Manterola C. Revisión sistemática de la literatura síntesis de la evidencia. *Rev Med Clin Condes.* 2009;20(6):897-903.
50. Sarewitza D, Pielke RAJ. The neglected heart of science policy: reconciling supply of and

- demand for science. *Environ Sci Policy*. 2007;10(1):5–16. doi:10.1016/j.envsci.2006.10.001
51. Gakidou E, Nordhagen S, Obermeyer Z. Coverage of cervical cancer screening in 57 countries: low average levels and large inequalities. *PLoS Med*. 2008 Jun 17;5(6):e132. Doi:10.1371/journal.pmed.0050132.
 52. MacNeil A, Rollin PE. Ebola and Marburg hemorrhagic fevers: neglected tropical diseases? *PloS Negl Trop Dis*. 2012;6(6), e1546. Doi:10.1371/ journal.pntd.0001546.
 53. Colhoun D. How xenophobia is driving the Ebola narrative. *Columbia J Rev*. 2015. Disponible en http://www.cjr.org/behind_the_news/racialized_ebola_narrative.php?page=all.
 54. Murdocca C. When Ebola came to Canada: Race and the making of the respectable body. *Atlantis*. 2003;27(2):24–31.
 55. Braun V, Gavey N. “Bad girls” And “Good girls”? sexuality and cervical cancer. In *Women's studies international forum*. 1999; 22(2):203-213.
 56. Elbe S, Roemer-Mahler A, Long C. Medical countermeasures for national security: A new government role in the pharmaceuticalization of society. *Soc Sci Med*. 2014. doi:10.1016/j.socscimed.2014.04.035.
 57. Gostin LO, Waxman HA, Foege W. The president's national security agenda: curtailing Ebola, safeguarding the future. *JAMA*. 2015; 313(1):27–8. doi:10.1001/jama.2014.16572.
 58. Samad A, Sultana Y, Aqil M. Liposomal drug delivery systems: an update review. *Curr Drug Deliv*. 2007; 4(4):297-305.
 59. Huang X, Jain PK, El-Sayed IH, El-Sayed MA. Gold nanoparticles: interesting optical properties and recent applications in cancer diagnostics and therapy. *Nanomedicine (Lond)*. 2007; 2(5):681-93.
 60. Barenholz Y. Doxil® — The first FDA-approved nano-drug: Lessons learned. *J Control Release*. 2012; 160(2):117-34. doi: 10.1016/j.jconrel.2012.03.020. Epub 2012 Mar 29.
 61. Murmann J, Frenken K. Toward a systematic framework for research on dominant designs, technological innovations, and industrial change. *Research Policy*. 2006;35(7):925-952.
 62. USAMRIID: Biodefense Solutions to Protect our Nation. Wellcome letter to the website of the U.S. Army Medical Research Institute of Infectious Diseases (USAMRIID). Available at: <http://www.usamriid.army.mil/>.
 63. Anderson P, Tushman ML. Technological discontinuities and dominant designs: A cyclical model of technological change. *Administrative science quarterly*, 1990; 604-633.
 64. Soler L. Introduction: The solidity of scientific achievements: structure of the problem, difficulties, philosophical implications. En *Characterizing the Robustness of Science 2012*

(pp. 1-60). Springer Netherlands.

65. Marmot M, Commission on Social Determinants of Health. Achieving health equity: from root causes to fair outcomes. *The Lancet*. 2007; 370(9593):1153-63.
66. Gilson L, Hanson K, Sheikh K, Agyepong IA, Ssengooba F, Bennett S. Building the field of health policy and systems research: social science matters. *PLoS Med*. 2011; 8(8):e1001079.
67. Nazar-Beutelspacher A, Salvatierra-Izaba B, Sánchez-Moreno I. la complejidad de las cesáreas entre el riesgo las razones medicas y el derecho. *Ecofronteras*. 2012; 46: 26-29.
68. Suárez L, Campero L, de la Vara E, Rivera L, Hernández MI, Walker D, Hernández M, Lazcano E. Elevada recurrencia a las cesáreas: revertir la tendencia y mejorar la calidad en el parto. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012. Disponible en: <http://ensanut.insp.mx/doctos/analiticos/Cesareas.pdf>. 2012.

Anexo

Protocolo de investigación para ingresar al Doctorado en Ciencias Sociomédicas

UNAM

Modelación de la evolución dinámica de la nanotecnología en cáncer

como zona de intercambio transdisciplinar

Aspirante: David Guillermo Fajardo Ortiz

Tutor: Víctor Manuel Castaño Meneses

Abril 2013

Marco teórico

En el presente proyecto el objeto principal y último de estudio es la transdisciplina y dentro de ésta nos hemos delimitando a la intersección que se da entre el estudio de un problema complejo como lo es el cáncer (Grizzi y Chiriva-Internati, 2006), el cual requiere de un enfoque transdisciplinario en la búsqueda de nuevos modos de intervención más eficaces (Croyle, 2008), y de una nueva área de investigación, la nanotecnología, que “promete” impulsar dicho enfoque (Heath et al, 2003) (Ferrari, 2005) (Heath y Davis, 2008).

La nanotecnología en cáncer es un campo más bien definido por las oportunidades de investigación e intervención en el cáncer que por una estructura y jerarquía entre sus conceptos; una serie de estructuras físicas a escala nanométrica (Micelas, nanopartículas, nanoalambres, nanotubos, puntos cuánticos) son utilizadas en una multiplicidad de combinaciones con una serie de dispositivos, fármacos, medios de contraste y productos biotecnológicos para lograr superar una serie de retos actuales de la clínica y la biomedicina del cáncer, tales como pasar barreras biológicas, objetivación de las células cancerosas o la detección en vivo de múltiples señales moleculares o fisiológicas (Ferrari, 2005 ; Misra et al, 2010).

Es por ello que la pregunta sobre la evolución y emergencia de la transdisciplina dentro de la nanotecnología en cáncer se centra no en la parte nanotecnológica sino en cómo esta última afecta la evolución de los modos de explicación del cáncer, en particular, la explicación mecanicista y la explicación estructuralista. De la primera Rasmus Winther (2013) da la siguiente definición:

“The mechanism style takes a functional system and breaks it down in order to understand how it works. The functional system may itself be part of a larger system -i.e., it may be a module. Of which (types of) parts does the system consist? How do these parts behave, and what do they cause each other to do? What are the basic

theoretical principles governing the parts, as well as the system as a whole?”

“El estilo mecanicista toma un sistema funcional y lo rompe con el objeto de entender cómo es que este funciona. El sistema funcional podría así mismo ser parte de un sistema más grande, es decir, este podría ser un módulo. ¿De qué tipo de partes el sistema está hecho? ¿Cómo se comportan estas partes, y qué efecto se causan unas a otras?”

Por otra parte el estructuralismo es definido por Winther de la siguiente manera:

“The structuralism paradigm emphasizes the development and organization of kinds of parts of a system typically understood as self-organizing. Parts—or rather kinds or equivalence classes of parts—are connected and mutually dependent in complex and hierarchical ways.”

“El paradigma estructuralista enfatiza el desarrollo y la organización de unas especies de partes de un sistema comúnmente entendidas como auto-organizantes. Las partes -o más bien especies equivalentes a las partes- están conectadas y son mutuamente dependientes en arreglos complejos y jerárquicos.”

Estas dos culturas científicas plantean a su vez dos modos de explicación del cáncer, en los que se propone existe una complementariedad y un intercambio de conceptos. Estas dos formas de explicar al cáncer se exponen en este documento en el apartado “Definición operativa de los tipos de explicación mecanicista y estructuralista”.

Como se señaló al inicio el estilo y objeto general de estudio es la transdisciplinariedad y nuestra estrategia para abordar el problema será enfocarnos en la interacción de los dos modos de explicación arriba mencionados. El espacio de interacción entre estos modos de explicación (o culturas científicas) es a lo que Peter Galison (1997) llama zona de intercambio. Un elemento clave de la definición de Galison es la analogía con el proceso de creación de nuevos lenguajes a partir de la interacción de otros; en ese sentido, para que dos modos de explicación distintos (culturas) puedan interactuar requieren de un lenguaje provisional poco estructurado, un pidgin. Este pidgin podría evolucionar entonces hacia formas más sofisticadas hasta convertirse en un nuevo lenguaje denominado criollo (creole). De manera paralela Stevenson et al (2013) ha planteado que para la resolución de problemas de salud complejos es necesario instituir formas transdisciplinarias de investigación, lo cual supone gestar un tránsito desde la multidisciplinaria hacia la interdisciplina en la que ya se hace uso de una forma de pidgin, y de ésta hacia la transdisciplina en la que emerge un nuevo idioma criollo.

Al integrar la propuesta de gestión de la transdisciplina de Stevenson et al (2013) con la

definición de zona de intercambio de Galison (1997) junto con las definiciones de nanotecnología en cáncer propuesta Ferrari (2005) y Misra (2010), proponemos por nuestra parte que la nanotecnología en cáncer es una potencial zona de intercambio en la que se da un proceso de construcción de un nuevo lenguaje transdisciplinar a partir de la interacción en ese espacio de dos modos de explicación del cáncer, el mecanicista y el estructuralista.

Planteamiento del problema

El problema que se busca resolver con esta investigación es identificar cuáles son los factores claves que influyen en la evolución y emergencia de un lenguaje transdisciplinario o criollo, en un campo del conocimiento reciente y valorado como innovador como lo es la nanotecnología en cáncer (Ferrari, 2005). Dado que se ya han planteado modelos de gestión del conocimiento que pudieran conducir a la construcción de una transdisciplina en salud (Stevenson et al, 2013 ; Kon, 2008) y se han realizado estudios “analíticos” sobre el intercambio e interacción entre distintas culturas científicas como el de Winther, 2013. El vacío del conocimiento está por un lado en la exploración de cómo se da este proceso dentro de las redes de inter-citaciones de manera similar a como ya se ha estudiado el proceso de traducción del conocimiento en otros trabajos (Cambrosio et al 2006; Harris et al 2009; Harris et al 2010; Jones et al 2011), y por otro en la ausencia de construcción y validación de modelos dinámicos que permitan identificar las principales variables que explique la evolución y emergencia de una transdisciplina.

Justificación

El cáncer es un conjunto de enfermedades complejas que presenta una multiplicidad de etiologías, y cuyas manifestaciones pueden ser estudiadas a distintos niveles de organización que van desde el nivel biomolecular al social (Grizzi y Chiriva-Internati, 2006). Para abordar dicha complejidad se ha planteado la necesidad de enfoques interdisciplinarios y/o transdisciplinarios, lo que implican la participación conjunta de una multiplicidad de culturas científicas para lograr una mejor comprensión del problema y un desarrollo más eficiente de instrumentos de intervención en salud (Croyle, 2008). Así mismo, se ha propuesto que para abordar los problemas de salud de mayor complejidad, se promueva la institución de modos transdisciplinarios de investigación a partir de la creación de un nuevo lenguaje criollo (Stevenson, et al, 2013). Por otra parte se ha sugerido que la nanotecnología impulsaría una transición de un tipo de explicación mecanicista hacia un tipo de explicación sistémica o estructural (Heath et al, 2003) (Ferrari, 2005) (Heath y Davis, 2008). Es por ello que el análisis y modelación de la estructura y evolución de la nanotecnología en cáncer permitiría

generar una evidencia “dura” sobre como se construye realmente el conocimiento transdisciplinario en cáncer en particular y la salud en general. La evidencia generada en este estudio pudiera entonces contribuir al diseño o rediseño de políticas que buscan impulsar el proceso de traducción e integración del conocimiento en salud tales como la ambiciosa y costosa iniciativa del “Clinical and Translational Science Award (CTSA) Consortium” de los Estados Unidos de América (Kon, 2008) o la “promoción de proyectos multidisciplinarios que favorezcan la traducción de las ciencias básicas en aplicaciones clínicas” al interior del los institutos nacionales de salud de México (Secretaría de salud, 2007).

Objetivos

Identificar las principales variables y dinámicas que explican la evolución de los modos de explicación mecanicista y estructuralista y la emergencia de la transdisciplina dentro del campo de la nanotecnología en cáncer.

Construir un modelo de creolización del lenguaje científico basado en redes neuronales que permita predecir la evolución de los términos del Medical Subject Heading (MeSH) (Savage, 2005) y del Gene Ontology (GO) (Gene Ontology Consortium, 2008) vinculados a los dos modos de explicación mecanicista y estructuralista.

Evaluar la capacidad predictiva del modelo e identificar la sensibilidad del sistema a las distintas variables.

Hipótesis

La distribución de los términos que están asociados a los modos de explicación mecanicista (genético-celular) o estructuralista (orgánico-sistémico) en la red de inter-citaciones de los artículos sobre nanotecnología en cáncer, sería parcialmente explicada por un modelo de creolización del lenguaje científico, en el cual el grado de “mecanización” o de “estructuración” de un artículo “descendiente” sería función de la distribución de los términos asociados entre “sus ancestros inmediatos” (los artículos de la red que este cita) y del peso transversal de estos últimos. Sin embargo, la dinámica de este modelo sería intervenida por el tipo de nanotecnología considerada o utilizada en la investigación. Las nanotecnologías centradas en el transporte de fármacos y medios de contraste favorecerían la “mecanización” de los artículos mientras que las nanotecnologías centradas en la detección y transducción “multipleja” de señales favorecerían la “estructuración”.

Definición operativa de los tipos de explicación mecanicista y estructuralista

El presente estudio se apoyará para la identificación de términos mecanicistas y estructuralistas, en el uso de los vocabularios controlados "Gene Ontology" (Gene Ontology

Consortium, 2008) y "Medical Heading Subject" (Savage, 2005) los cuales permiten el análisis de contenido semántico mediante el uso del GOPUBMED (Doms, 2005).

Explicación mecanicista del cáncer

Una acumulación de mutaciones en oncogenes y genes supresores a través de un proceso de selección natural conllevan a la aparición de células cancerosas caracterizadas por los siguientes atributos: resistencia a la muerte celular, evasión de los supresores del crecimiento, metástasis, inmortalidad e inducción de angiogénesis (Hanahan y Weinberg, 2011).

Para los fines de este proyecto de investigación la explicación mecanicista del cáncer estará definida por el contenido de los siguientes dos artículos:

Hanahan, Douglas, Weinberg, Robert A. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*, Vol. 144 (5): 646-74, 2011.

Vogelstein, Bert, Kinzler, Kenneth W. Cancer genes and the pathways they control. *Nature medicine (Nat Med)*, Vol. 10 (8): 789-99, 2004.

Las categorías y términos asociados (GO y MeSH) a la explicación mecanicista del cáncer son aquellos que GOPUBMED identifica de los dos artículos arriba mencionados, siendo estos términos los siguientes:

"Genomic Instability", "Cell Death", "Variation (Genetics)", "Energy Metabolism", "Cell Death", "Genomics", "Genome", "Metabolism", "Inflammation", "Immunity", "metabolic process", "Signal Transduction", "Angiogenesis", "Stromal Cells", "Genes", "Neoplasm", "Mutation", "Hypoxia-Inducible Factor", "Smad Proteins", "Adenomatous Polyposis Coli Protein", "Receptor Protein-Tyrosine Kinases", "Apoptosis", "Retinoblastoma Protein", "Tumor Suppressor Protein p53", "Genes, Tumor Suppressor", "Trans-Activators". Más los términos asociados a la búsqueda en GOPUMED por la combinación de estos.

Explicación estructuralista del cáncer

"Una enfermedad del proceso de desarrollo que gobierna el cómo las células se organizan en tejidos y los tejidos en órganos" (Ingber, 2002). Esta explicación no desconoce la importancia de genes, proteínas y células, sin embargo, se centra en las propiedades emergentes de la interacción de estos y otros elementos. Tenemos así por ejemplo que los "Los cánceres que son más resistentes a los tratamientos presentan una mayor complejidad en sus vías regulatorias" (Breitkreutz et al 2012), o que las propiedades nanomecánicas de las células cancerosas invasoras son distintas de las células "normales" (Cross et al, 2007).

Para los fines de este proyecto de investigación la explicación estructuralista del cáncer estará definida por el contenido de los siguientes dos artículos:

Thiery, Jean Paul, Sleeman, Jonathan P. Complex networks orchestrate epithelial-mesenchymal transitions. Nature reviews. Molecular cell biology (Nat Rev Mol Cell Bio), Vol. 7 (2): 131-42, 2006.

Huang, Sui, Ingber, Donald E. A non-genetic basis for cancer progression and metastasis: self-organizing attractors in cell regulatory networks. Breast disease (Breast Dis), Vol. 26, 2006-2007.

Las categorías y términos asociados (GO y MeSH) a la explicación estructuralista del cáncer son aquellos que GOPUBMED identifica de los dos artículos arriba mencionados, siendo estos términos los siguientes:

“Tissues”, “Mesenchymal Cell Differentiation,” “Mesenchymal Cell Development”, “Mesenchymal Cell Proliferation,” “Epithelial to Mesenchymal Transition”, “Morphogenesis,” “Mesoderm”, “Fibrosis”, “Anatomical Structure Morphogenesis”, “Embryonic Development,” “Gastrula,” “Epithelial Cells,” “Cell Differentiation” Más los términos asociados a la búsqueda en GOPUMED por la combinación de estos.

Universo de estudio

la totalidad de artículos de investigación indexados más citados con los siguientes criterios de búsqueda: “Title=(cancer* & carcinoma) AND Topic=("liposome*"; "nanoparticle*"; "micelle*"; "dendrimer*"; "nanocantilever*"; "nanotube*"; "quantum dots*"; "nanowire*"; "fullerene*")”.

Considerando todos los años y las siguientes bases de datos del ISI-Web of Science:

SCIEXPANDED,

SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH.

Unidad de estudio y variables

La unidad de estudio son los artículos de investigación los cuales despliegan entre sí intercitaciones a través de la cual ocurre un intercambio de conocimiento. Cada artículo presenta una serie de atributos a partir de los cuales se obtienen las siguientes variables:

Peso transversal: Es el cociente del número de rutas conectas por un mismo nodo (el artículo) entre el total de rutas posibles en el modelo de red. El peso transversal nos da una idea teórica del volumen de información que “fluye” a través de un determinado documento (de Nooy, 2005).

Cociente de “estructuración” del artículo: Es el cociente entre el número de términos GO y MeSH “estructuralistas” sobre el número de términos “mecanicistas” para cada artículo.

Tipo de nanotecnología: Es una variable nominal que pudiera intervenir de la dinámica del modelo de creolización. Esta variable agrupa tres clases de nanotecnologías:

1. “Nanovectores” conformada por micelas, liposomas, nanopartículas y dendrímeros.

2. Múltiples” conformada por “puntos cuánticos”, nanotubos, nanoalambres y fotolitografía a escala nanométrica.

3. Otros.

Diseño de investigación

El estudio pretende validar la capacidad predictiva del modelo de creolización así como determinar si el tipo de nanotecnología cumple un papel de variable interviniente del modelo. Para ello se calculará el coeficiente de determinación R^2 entre el valor medido y el predicho del cociente de “estructuración” de los artículos de la red y se determinará si el efecto de la variable “tipo de nanotecnología” sobre la diferencia entre el valor predicho y el valor medido del cociente de estructuración es estadísticamente significativo.

El modelo de creolización de lenguaje propuesto se basa en una red neuronal (MacKay, 2005) que tiene como entradas de información el Cociente de “estructuración” y el peso transversal de los artículos “padres”. Un segundo modelo de creolización incluirá además, como entrada de información, la variable “tipo de nanotecnología.”

Estrategias metodológicas

A partir de una consulta al ISI-Web of Science (Thomson Reuters, 2013) se seleccionará la totalidad de artículos de investigación indexados más citados con los siguientes criterio de búsqueda: “Title=(cancer*) AND Topic=("Liposome*"; "Nanoparticle*"; "micelle*"; "Dendrimer*"; "Nanocantilever*"; "Nanotube*"; "Quantum dots*"; "Nanowire*"; "Fullerene*")”.

Considerando todos los años y las siguientes bases de datos del ISI-Web of Science:

SCIEXPANDED,

SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH.

Se descargará del ISI-Web of Knowledge la información sobre los artículos la cual incluye: Autores, título, revista, volumen, número, fecha de publicación, resumen y lista de artículos citados. Esta información será procesada mediante el programa informático HistCite (Garfield, 2009) con el cual se construirá el modelo de red de intercitaciones.

Una vez construido el programa de red con el uso de HistCite se calculará para cada artículo el peso transversal utilizando para ello el programa informático Pajek (De Nooy et al, 2005). A partir de una búsqueda de los artículos seleccionados en el GOPUBMED (Doms et al, 2005) se obtendrá el conjunto de terminos MeSH (Savage et al, 2005) y GO (Gene Ontology Consortium, 2008) para cada artículo y se calculará el Cociente de “estructuración” del artículo.

A partir de la información contenida en el título y resumen así como de los términos GO y MeSH vinculados a cada artículo, estos documentos se clasificarán por el tipo predominante

de nanotecnología que usen en “nanovectores” o en “multiplejos.”

Todo el conjunto de atributos anteriormente mencionados que están ligados a cada artículo se integrarán en una base de datos utilizando para ello la aplicación OpenOffice Calc 3.2.0 (Sun Microsystems Inc, 2009).

El modelo de red y la base de datos de los atributos de los artículos serán integrados para su visualización y análisis topológico utilizando el programa Cytoscape (Cline et al, 2007).

Construcción del modelo de creolización del lenguaje

Se utilizará para ello, un modelo de red neuronal de dos capas a modo de predictor (MacKay, 1995), el cual tendrá como entrada de información los valores de peso transversal y cociente de estructuración de los artículos predecesores, y como información de salida el valor predicho del cociente de estructuración. Este valor predicho será posteriormente utilizado como entrada de un nuevo procesamiento por la red neuronal y así sucesivamente hasta calcular el valor predicho para todo el conjunto de artículos de la red de intercitaciones. Se elaborará un nuevo modelo de red neuronal que incluya al “tipo de nanotecnología” como información de entrada.

Análisis e interpretación de resultados

Para medir el nivel de ajuste de modelo de creolización del lenguaje con y sin la variable “tipo de nanotecnología” se utilizará un cociente de determinación R^2 (Karadavut et al, 2010). Para dar mayor aceptación a los valores de R^2 se calculará también la raíz cuadrada del promedio de los errores al cuadrado RPER (Vazquez-Cruz et al, 2010).

Un valor de R^2 superior al 0.8 es esperado para el modelo de creolización sin considerar la variable “tipo de tecnología”. Un incremento de al menos una décima y sin aumentar el valor de RPER es esperado cuando se agregue al modelo la variable antes mencionada.

A partir del ajuste de los pesos de la red neuronal se calculará la sensibilidad relativa del cociente de estructuración a cada una de las variables del modelo.

Una representación gráfica del modelo de red a distintos cohortes de tiempo, permitirá extraer información cualitativa de importancia en torno a la agregación de los dos distintos modos de explicación y de regiones criollas tal y como se observa gráficamente en el modelo de Nakamura et al, 2009.

Productos esperados

Dos artículos en revistas indizadas, un registro de Derecho de Autor y/o una patente

Recursos humanos, materiales y financieros necesarios

Humanos

El aspirante al doctorado cuenta con los conocimientos requeridos para el proyecto entre los

cuales destaca la capacidad de búsqueda y construcción de bases de datos, análisis e interpretación de redes sociales, manejo del software especializado y conocimientos suficientes sobre biomedicina, cáncer, epidemiología y salud pública.

El tutor propuesto, el Dr. Víctor Castaño, es con seguridad el nanotecnólogo más importante del país en términos de productividad académica. Pero además es experto en el campo de la gestión de conocimiento, la tecnología y la innovación. El Dr. Castaño fue fundador y director (actualmente investigador titular C) del Centro de Física Aplicada y Tecnología Avanzada de la UNAM. Es así mismo editor de la revista The Journal of Materials Education, y editor en jefe de la revista Recent Patents on Nanomedicine.

La asesoría de un tutor del programa especializado en filosofía e historia de la ciencia y de un tutor especializado en la evaluación de la tecnología en salud sería altamente deseable.

Materiales

Los programas a utilizar que están señalados en la metodología o bien son de código abierto como en el caso de Cytoscape o son de libre acceso como Hiscite, Pajek y OpenOffice. El acceso al motor de búsqueda GOPUBMED es gratuito y el acceso al ISI-Web of Science ya esta cubierto para todos los estudiantes y académicos de la UNAM. Por lo que ninguno de estos recursos materiales genera un costo.

Semestre del doctorado								
Actividad	1	2	3	4	5	6	7	8
Corregir protocolo	X							
Construcción de base de datos	X	X						
Construcción de modelo de red de citaciones	X	X						
Calculo de valores de las variables		X						
Desarrollo de modelo predictor			X					
Evaluación del modelo			X					
Análisis e interpretación de datos			X	X				
Escritura y publicación de artículos				X	X	X		
Escritura de la tesis					X	X	X	
Obtención								X

Cronograma

Bibliografia

Breitkreutz D, Hlatky L, Rietman E, Tuszynski JA. Molecular signaling network complexity is correlated with cancer patient survivability. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012 Jun 5;109(23):9209-12. doi: 10.1073/pnas.1201416109. Epub 2012 May 21.

Cambrosio A, Keating P, Mercier S, Lewison G, Mogoutov A. Mapping the emergence and development of translational cancer research. *Eur J Cancer*. 2006 Dec;42(18):3140-8. Epub 2006 Oct 31.

Cline MS, Smoot M, Cerami E, Kuchinsky A, Landys N, Workman C, Christmas R, Avila-Campilo I, Creech M, Gross B, Hanspers K, Isserlin R, Kelley R, Killcoyne S, Lotia S, Maere S, Morris J, Ono K, Pavlovic V, Pico AR, Vailaya A, Wang PL, Adler A, Conklin BR, Hood L, Kuiper M, Sander C, Schmulevich I, Schwikowski B, Warner GJ, Ideker T, Bader GD. Integration of biological networks and gene expression data using Cytoscape. *Nat Protoc*. 2007;2(10):2366-82.

Cross SE, Jin YS, Rao J, Gimzewski JK. Nanomechanical analysis of cells from cancer patients. *Nat Nanotechnol*. 2007 Dec;2(12):780-3. doi: 10.1038/nnano.2007.388. Epub 2007 Dec 2.

Croyle RT. The National Cancer Institute's transdisciplinary centers initiatives and the need for building a science of team science. *Am J Prev Med*. 2008 Aug;35(2 Suppl):S90-3. doi: 10.1016/j.amepre.2008.05.012.

de Nooy W, Mrvar A, Batagelj V. Exploratory social network analysis with Pajek. In: Granovetter M, ed. *Structural analysis in the social sciences*. New York: Cambridge University Press, 2005.

Doms A, Schroeder M. GoPubMed: exploring PubMed with the Gene Ontology. *Nucleic Acids Res*. 2005 July 1; 33(Web Server issue): W783–W786.

Galison, P. 1997. *Image and Logic. A Material Culture of Microphysics*. Chicago: University of Chicago Press.

Garfield E. The evolution of the Science Citation Index. *International Microbiology* 2007; 10:65-69

Gene Ontology Consortium. The Gene Ontology project in 2008. *Nucleic Acids Res.* 2008 January; 36(Database issue): D440–D444.

Grizzi F, Chiriva-Internati M, 2006. Cancer: looking for simplicity and finding complexity. *Cancer Cell International*, 6:4.

Ferrari M. Cancer nanotechnology: opportunities and challenges. *Nat Rev Cancer.* 2005 Mar;5(3):161-71.

Hanahan, Douglas, Weinberg, Robert A. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*, Vol. 144 (5): 646-74, 2011.

Harris J, Luke D, Zuckerman R, Shelton S. Forty Years of Secondhand Smoke Research The Gap Between Discovery and Delivery. *Am J Prev Med* 2009; 36(6):538–548.

Harris JK. Connecting Discovery and Delivery: The Need For More Evidence on Effective Smoking Cessation Strategies for People Living With HIV/AIDS. *Am J Public Health.* 2010 Jul;100(7):1245-9.

Heath, J. R., Phelps, M. E. & Hood, L. NanoSystems biology. *Mol. Imaging Biol.* 5, 312–325 (2003).

Heath JR, Davis ME. Nanotechnology and cancer. *Annu Rev Med.* 2008;59:251-65. Huang, Sui, Ingber, Donald E. A non-genetic basis for cancer progression and metastasis: self-organizing attractors in cell regulatory networks. *Breast disease (Breast Dis)*, Vol. 26, 2006-2007.

Ingber DE. Cancer as a disease of epithelial-mesenchymal interactions and extracellular matrix regulation. *Differentiation.* 2002 Dec;70(9-10):547-60.

Jones D, Cambrosio A, Mogoutov A. Detection and characterization of translational research in cancer and cardiovascular medicine. *J Transl Med.* 2011 May 11; 9:57. Epub 2010 May 13.

Karadavut U, Palta C, Kökten K, Bakoğlu A (2010). Comparative study on some non-linear

growth models for describing leaf growth of maize. *Int. J. Agric. Biol.* 12:227-230.

Kon A. The Clinical and Translational Science Award (CTSA) Consortium and the Translational Research Model. *Am J Bioeth.* 2008 March; 8(3): 58–61.

MacKay, D. J. Probable networks and plausible predictions-a review of practical Bayesian methods for supervised neural networks. *Network: Computation in Neural Systems*, 1995, 6(3), 469-505.

Misra R, Acharya S, Sahoo SK. Cancer nanotechnology: application of nanotechnology in cancer therapy. *Drug Discov Today.* 2010 Oct;15(19-20):842-50. Doi: 10.1016/j.drudis.2010.08.006. Epub 2010 Aug 18.

Newman M. Power laws, Pareto distributions and Zipf's law. *Contemporary Physics*, 46, 5, 2005.

Savage A. Changes in MeSH data structure. *NLM Tech Bull [Internet]*. 2000 Mar; (313): e2 [Cited 2012 october]. Available from: http://nlm.nih.gov/pubs/techbull/ma00/ma00_mesh.html.

Stevenson DK, Shaw GM, Wise PH, Norton ME, Druzin ML, Valantine HA, McFarland DA. Transdisciplinary translational science and the case of preterm birth. *J Perinatol.* 2013 Apr;33(4):251-8. doi: 10.1038/jp.2012.133. Epub 2012 Oct 18.

Secretaría de Salud, 2007. Programa de Acción Específico 2007-2012. Investigación para la Salud. [Documento oficial en línea] Disponible en: www.ccinshae.gob.mx/descargas/Investigacion/PAEIPS.pdf

Thiery, Jean Paul, Sleeman, Jonathan P. Complex networks orchestrate epithelial-mesenchymal transitions. *Nature reviews. Molecular cell biology (Nat Rev Mol Cell Bio)*, Vol. 7 (2): 131-42, 2006.

Thomson Reuters, Web of Knowledge. Disponible en: <http://apps.webofknowledge.com>.

Vázquez-Cruz MA, Torres-Pacheco I, Miranda-López R, Cornejo-Pérez O, Osorio-Ríos AR, Romero-Troncoso R, Guevara-González RG. (2010). Potential of mathematical modeling in fruit

quality. Afr. J. Biotechnol. 1684-5315.

Vogelstein, Bert, Kinzler, Kenneth W. Cancer genes and the pathways they control. Nature medicine (Nat Med), Vol. 10 (8): 789-99, 2004.

Winther RG. Evo-Devo as a Trading Zone. En A. Love (ed.), Conceptual change in biology: scientific and philosophical perspectives on evolution and development, 2011 USA: Springer Verlag.