

CÁNCER:
NATURALEZA, CULTURA Y COMPLEJIDAD
*Elementos para un enfoque transdisciplinario
de la enfermedad*

Edgar Octavio Valadez Blanco



CopIt-arXives
Publishing Open Access
with an Open Mind
2018

Este libro contiene material protegido por leyes de autor

Todos los derechos reservados © 2018

Publicado electrónicamente en México, por CopIt-arXives.

Diseño de portada: Octavio Valadez.

Obra editada por Octavio Miramontes Vidal, Eduardo Vizcaya Xilotl y Homero Garcés.

Cáncer: naturaleza, cultura y complejidad. Elementos para un enfoque transdisciplinario de la enfermedad; [autor] Octavio Valadez Blanco — México CDMX: CopIt-arXives, 2018

Incluye bibliografía e índice

ISBN: 978-1-938128-17-2 ebook

Derechos y permisos

Todo el contenido de este libro es propiedad intelectual de su autor quien, sin embargo, otorga permiso al lector para copiar, distribuir e imprimir sus textos libremente, siempre y cuando se cumpla con lo siguiente: (i) el material no debe ser modificado ni alterado, (ii) la fuente debe ser citada siempre y los derechos intelectuales deben ser atribuidos a sus respectivos autores, (iii) estrictamente prohibido su uso con fines comerciales.

El contenido y puntos de vista planteados son responsabilidad exclusiva del autor y no corresponden necesariamente a los de los editores o a los de ninguna institución, incluidas CopIt-arXives o la UNAM.

Producido con software libre incluyendo \LaTeX . Indexado en el catálogo de publicaciones electrónicas de la UNAM y en Google Books.

Todas las figuras, diagramas e imágenes son obra del autor.

Los editores agradecen el apoyo de DGAPA-UNAM a través de los proyectos PAPIIT IN-105015 y PAPIME PE-106516.

ISBN: 978-1-938128-17-2 ebook

<http://scifunam.fisica.unam.mx/mir/copit/>

Este libro ha pasado por revisión de pares

CopIt-arXives

Cd. de México - Cuernavaca - Madrid - Curitiba
Viçosa - Washington DC - London - Oxford

Con el apoyo de la
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
Instituto de Física

*A mi padre y mi madre
por recordarme,
tantas veces.*

AGRADECIMIENTOS

Este libro tiene las marcas de un proceso colectivo, aún cuando su escritura sea mi responsabilidad. A continuación hago mención de algunas de las personas que fueron imprescindibles para que este trabajo pudiera ser realizado:

Germinal Cocho, con su mente llena de puentes, fue determinante para traer la diversidad explicativa que una ciencia del cáncer debe ejercitar. Mario Casanueva contribuyó en la ontogenia del intrincado proceso de esta edición. Erandi Villavicencio aportó la cuerda y la vida para ayudarme a rescatar este trabajo del ostracismo obligado. David Fajardo, David Heras, Homero Garcés, Gilberto Ruíz, Hugo Cruces, Luciana Raggi, Fabiola Martínez, Andrés González, Estela Lázaro, Kay Nicté García, Maruca González, Sirahuen Millán, Javier Rivera, Violeta Hernández, Cesar Camacho, OPC-Cleta, y otras más, contribuyeron con el incendio crítico que resuena en varios de los capítulos y mensajes secretos del libro. Octavio Miramontes y Eduardo Vizcaya apoyaron en la edición de este libro. Pedro Miramontes, Mariana Benítez-Keinrad, Lorena Caballero, Hugo Iván Cruz, Moisés Villegas y Siobhan Guerrero agregaron las convicciones y, al mismo tiempo, las dudas necesarias sobre el orden categorial que aquí se presenta. Virginia, Rogelio, Carlos, Diana, Rogelio, Angélica, Jeshua, Gisela, Jose, Janet, Valadez y Blancos, contribuyeron con su manantial para las sequías que afectaron el desarrollo de este libro. Yuyi Morales es corresponsable de la portada de este libro y la dignidad de este libro.

Y finalmente agradezco a los siguientes apoyos institucionales y públicos: al programa de becas posdoctorales de la UNAM 2018; al proyecto SEP-CONACYT CB 2012/182084, bajo la responsabilidad del Dr. Mario Casanueva López (UAM-Cuajimalpa); al proyecto PAPIME PE-106516, bajo la responsabilidad del Dr. Germinal Cocho (IF-UNAM); a la Coordinación "Naturaleza, Ciencia y Sociedad", (Facultad de Ciencias, UNAM); y a la Escuela de Cultura Popular (OPC-Cleta).

Octavio Valadez Blanco,
CDMX, mayo de 2018.
Becario del Programa de Becas Posdoctorales-UNAM,
Instituto de Investigaciones Antropológicas,
Asesorado por el Dr. Luis Alberto Vargas Guadarrama.

ÍNDICE

PRÓLOGO	VII
Trayectorias teóricas y mutaciones sucesivas	VII
El papel del medio ambiente y el origen no mutagénico del cáncer	VIII
Lo epigenético y las redes epigenéticas como integradores de lo genético y del medio ambiente físico y sociocultural	VIII
PRESENTACIÓN	XI
1. EL CÁNCER COMO PROBLEMA SOCIAL: SALUD Y DESARROLLO	1
El cáncer como primera causa de muerte en el mundo	2
La gravedad e importancia del cáncer depende del punto de partida social	3
El cáncer en un mundo de ‘desarrollo humano’ desigual	4
Situación del desarrollo en México	7
El componente cultural del cáncer	8
El tabaco	8
Hábitos alimenticios	9
Infecciones	10
Hábitos capitalistas	10
El cáncer en México	11
Delimitación social del cáncer, paso necesario para su comprensión y tratamiento	12
2. LA INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA DEL CÁNCER: ENCRUCIJADAS Y DESAFÍOS	13
El problema de la definición: no existe	14
Definición mínima del cáncer	14
Paradigma molecular del cáncer	16
Conceptos principales del paradigma molecular	16
Impacto de la concepción molecular del cáncer	17
Limitaciones de los trabajos basados en enfoques moleculares	18
Emergencia de las llamadas “enfermedades complejas”	18
Retos y ejemplos de la integración de conocimientos	19

Cáncer y el estudio de la vida	21
Sistemas complejos al estudio del cáncer y la vida	22
Cáncer y el problema de la interdisciplina	23
3. ASPECTOS BÁSICOS SOBRE LA BIOLOGÍA DEL CÁNCER	25
Nociones generales sobre el desarrollo biológico	27
Procesos generales	27
Comportamientos celulares durante el desarrollo	27
Organización biológica	28
Interacción célula-ambiente como determinante del proceso ontogénico	30
Homeostasis: punto de partida del cáncer	30
El fenotipo celular canceroso	32
Bases genéticas del comportamiento canceroso	34
Oncogenes	35
Genes supresores de tumor	35
Modelos de tumorigénesis	36
Fuerzas estructurales y mecánicas en respuestas biológicas	37
La célula en su microambiente	37
El medio extracelular	38
Mecanismos de control estructural a nivel celular	39
La mecanotransducción	39
La regulación mecánica en el crecimiento celular	40
Una posible respuesta: tensegridad histológica	41
Tensegridad celular	42
Tensegridad y comportamiento celular	43
4. SISTEMAS COMPLEJOS: UNA NUEVA PERSPECTIVA DE LOS SISTEMAS VIVOS	45
Caracterización de los sistemas complejos	46
No linealidad y caos	46
Auto-organización	47
Entre la física y la biología	49
Implicaciones de los desafíos del evo-devo	51
Ejemplos adicionales de sistemas complejos	52
5. DE LA PARTE AL TODO: EL CÁNCER COMO DISRUPCIÓN JERÁRQUICA DE LOS MECANISMOS DE ORGANIZACIÓN Y DESARROLLO DEL ORGANISMO	55
Los genes como redes y sistemas	56
Perspectivas en el estudio de los sistemas de interacción molecular	59
Limitaciones del uso de las redes complejas	60
La célula como sistema mecánico	61
La célula cancerosa como sistema biomecánico en el ambiente	62
El microambiente canceroso como sistema	63
El papel del microambiente celular	64

El microambiente como contexto histológico	65
El tejido como sistema	67
Papel de la arquitectura tisular.	67
Control tisular por matriz extracelular	68
El cáncer como enfermedad histológica	70
Hacia una concepción ontogénica del cáncer	70
El tumor como sistema	71
La robustez de los tumores	71
La tensión homeostática del tumor puede determinar el fenotipo celular canceroso	73
El tumor como sistema complejo	73
El organismo como sistema	74
Regulación sistémica	74
Otros procesos sistémicos	75
Epigenoma	75
Microevolución	76
Síntesis parcial 1: sistemas y propiedades emergentes	76
6. DEL TODO A LAS PARTES: EL CÁNCER COMO UNA DISRUPCIÓN DE LOS PROCESOS DE ADAPTACIÓN Y MANTENIMIENTO DEL SISTEMA CELULAR	81
El cáncer en el mapa de las enfermedades humanas	82
Del ambiente a la célula	83
Respuestas jerárquicas	83
Procesos homeostáticos	84
Procesos morfostáticos	85
Síntesis parcial 2: Restricciones de los sistemas y propiedades emergentes	87
Conclusiones parciales 2	88
Hacia una historia natural de la complejidad del cáncer	88
7. EL CÁNCER Y SUS NIVELES DE ORGANIZACIÓN	95
Consideraciones genéricas	96
I. Nivel evolutivo del cáncer	97
Registros interespecíficos	97
Cáncer pre humano	98
Cáncer en el ser humano	99
La rareza del cáncer	100
II. Nivel histórico-social del cáncer	101
Evidencias históricas	101
III. Nivel físico-biológico del cáncer	107
IV. Nivel médico-tecnológico del cáncer	111
Sintomatología	112
Detección precoz	114
Diagnóstico	114
Tratamiento	118

V. Nivel ético-político	121
Trascendiendo los niveles de organización	123
8. DEBATES TRANSDISCIPLINARIOS SOBRE EL CÁNCER	127
Biología: ¿demasiadas partes?	128
El enfoque genómico-funcional	128
Física: ¿demasiadas generalidades?	133
Procesos y principios globales en el cuerpo humano	133
Prioridad de los sistemas y principios globales por sobre las partes	134
Los sistemas complejos ante el mecanicismo. Sobre el nivel mesoscópico de la materia	135
Limitaciones y reacciones	136
Hacia un marco conceptual integral	138
Desafíos de una síntesis físico-biológica	138
El todo es más que la suma de sus partes	139
El todo es menos que la suma de sus partes	140
Puentes conceptuales y metodológicos	141
Debate interdisciplinario	141
La interdisciplina: el problema	141
La interdisciplina: cuestión de principios y sujetos	142
Relatividad histórica	143
Del organismo al paciente como problema moderno	145
Individuo evolutivo	145
Individuo histórico	146
Individuo tecnológico	146
Individuo ético-político	146
Lo social: de factor a condición causal	146
La modernidad capitalista como sistema mundial	149
El cáncer como problema ético	152
El desafío político del cáncer	154
9. LA COMPLEJIDAD DEL CÁNCER	159
La complejidad molecular del cáncer	160
La complejidad histológica del cáncer	161
La complejidad físico-biológica del cáncer	162
La complejidad del ambiente y temporalidad del cáncer	163
La complejidad del cáncer como individuo y proceso cultural	163
La complejidad objetiva de la dimensión social del cáncer	164
La complejidad subjetiva de la dimensión social del cáncer	165
La complejidad del cáncer en su concreción histórico-social	165
La complejidad del cáncer como reto político	166
La complejidad del cáncer como complejidad de lo real	166

APÉNDICE	169
El espacio de complejidad	169
Plantear los problemas	171
Ubicar los sistemas	173
Jerarquizar y priorizar procesos	175
Enmarcar el problema en horizontes de investigación	177
Formular estrategias de transformación	179
BIBLIOGRAFÍA	181

⊙ *Esta es una página en blanco.* ⊙

Durante buena parte del siglo XX el cáncer fue asumido como una enfermedad predominante sólo en poblaciones envejecidas de países desarrollados. La guerra contra el cáncer que se impulsó en la década de los setenta prometía encontrar una cura para la enfermedad e impedir que su incidencia creciera. Sin embargo, diversas estadísticas mundiales, ya del siglo XXI, afirman no sólo que el cáncer es una enfermedad global, sino que su incidencia crece en países no-desarrollados, los cuales tienen que lidiar además con las crisis ecológicas, económicas y políticas. Este es el caso de México, donde el cáncer también se ha convertido en una de las principales causas de muerte, bajo un contexto de guerra, crisis económica y corrupción generalizada en las instituciones. El cáncer se vuelve así un desafío global no sólo para la ciencia, sino también para los diversos actores involucrados en la salud de las poblaciones. Y es que la carga de esta enfermedad cae no sólo sobre los cuerpos de los enfermos, sino que se extiende al tejido de sus familias y de sus comunidades.

El cáncer refleja así una realidad biológica, pero también civilizatoria, que debe ser abordada desde una perspectiva abierta y transdisciplinaria que permita poner en relación diversos niveles de organización biológica y política.

Este libro dota al lector de una perspectiva general de la complejidad bio-social del cáncer, sin reducir el problema a uno de sus aspectos necesarios, pero insuficientes. A lo largo de los capítulos, el libro de Octavio Valadez permite recuperar tres nociones clave de la complejidad del cáncer: 1) los modelos celulares y de mutaciones sucesivas, que dominaron gran parte de las investigaciones en el siglo XX; 2) el papel del medio ambiente y la cultura en la explicación de la enfermedad; y 3) los puentes epigenéticos que pudieran explicar el engarce entre el ambiente y la herencia asociada a la enfermedad.

TRAYECTORIAS TEÓRICAS Y MUTACIONES SUCESIVAS

Durante décadas las teorías sobre la enfermedad prestaron su atención a los mecanismos genéticos que producen el fenotipo celular canceroso. Bajo este paradigma se formularon diversos modelos genéticos que buscaban explicar y reproducir experimentalmente las capacidades de proliferación, invasión y metástasis de las células cancerosas. Gracias a estas investigaciones se logró identificar una diver-

sidad de oncogenes y genes supresores de tumor, así como las vías de regulación asociadas al fenotipo celular canceroso. El modelo más importante que resultó de esto fue el modelo de mutación somática, el cual postula que ciertas células mutadas entran en un proceso microevolutivo, donde mutaciones sucesivas y retroalimentaciones fisiológicas van dando ventajas adaptativas a las células dañadas para crecer, expandirse e invadir otros tejidos.

Como bien lo desarrolla el autor, este modelo genético del cáncer comenzó a cuestionarse tanto por la creciente cantidad de genes o mutaciones, como por el tipo de modelos y representaciones que reducían la fenomenología de la enfermedad a circuitos de una decena de elementos dañados. De este modo, la diversidad genética del cáncer comenzó a plantear retos tecnológicos para poder identificar y modelar las complejas alteraciones que producían la enfermedad.

Los modelos de redes complejas y otros modelos no lineales de la complejidad biológica representan buenos ejemplos del giro sistémico que ha habido en la biología y la biomedicina, donde se busca modelar las redes de regulación y los patrones que emergen desde sistemas heterogéneos, auto-organizados y lejos del equilibrio termodinámico. Estas perspectivas sistémicas son justo las que Valadez trae al campo interdisciplinario de la investigación sobre el cáncer, en tanto que logra ordenar diferentes enfoques y programas de investigación, asociados a diferentes niveles de organización y complejidad que recorren los procesos cancerosos.

EL PAPEL DEL MEDIO AMBIENTE Y EL ORIGEN NO MUTAGÉNICO DEL CÁNCER

Aunado a esta perspectiva sistémica de las bases moleculares y celulares del cáncer, el ambiente también ha recobrado parte de su importancia causal en las investigaciones sobre el cáncer. Y es que como se muestra en este trabajo, las perspectivas ambientales y epidemiológicas han confirmado el carácter ambiental del cáncer y la necesidad no sólo de una cura, sino de medidas de prevención asociadas a estilos de vida y exposiciones ambientales a factores de riesgo. Pero no sólo se trata de agregar una dimensión ambiental al cáncer, sino de entender la inherente relación entre los procesos genéticos, celulares y sistémicos con los diversos contextos y ambientes transformados biológica y culturalmente. De hecho, esta carga ambiental del cáncer es lo que ha llevado a definir al cáncer como una enfermedad compleja, donde los procesos epigenéticos cobran una relevancia causal, en tanto que, por ejemplo, muchos de los agentes cancerígenos como los compuestos de níquel, arsenitos de sodio y otros, pueden inducir tumores, pero sin tener actividad mutagénica.

LO EPIGENÉTICO Y LAS REDES EPIGÉNÉTICAS COMO INTEGRADORES DE LO GENÉTICO Y DEL MEDIO AMBIENTE FÍSICO Y SOCIOCULTURAL

La epigenética fue mencionada ya desde la década de los cincuenta por el biólogo Conrad Hal Waddington para referirse a los procesos no genéticos que modificaban el desarrollo de los organismos. Se trataba de una visión dinámica del organis-

mo y del ambiente, que buscaba entender cómo, en una multitud de interacciones y mecanismos, el desarrollo podía producir sólo ciertos fenotipos o estados celulares y orgánicos. El concepto de epigenética se ha ido especificando en modelos dinámicos que buscan dar cuenta de la emergencia de patrones de diferenciación, pero también como modificaciones ambientales y heredables sobre la regulación de la expresión genética. Estas investigaciones confirman la necesidad de una visión del cáncer que articule la genética, el desarrollo, la ecología y los estudios epidemiológicos, en tanto que una modificación ambiental podría producir un fenotipo canceroso, sin que haya necesariamente una mutación involucrada.

Así, la complejidad del cáncer puede ser entendida no sólo en función de la intrincada red de mecanismos genéticos, sino en su relación dinámica con los ambientes celulares e histológicos, pero también con los sistemas ecológicos y los contextos socioculturales.

Aunque existen grandes compendios que buscan articular las diversas líneas de investigación que existen en torno al cáncer, el libro que aquí se presenta logra mostrar no sólo la diversidad de enfoques, sino los hilos conductores y disruptores que existen entre las diversas aproximaciones sobre la enfermedad.

Esta tarea de selección, ordenamiento y crítica no es trivial, toda vez que si consideramos la inmensa cantidad de artículos, revisiones, libros y tratados que existen sobre aspectos hiperespecializados del cáncer, el estudiante, el tomador de decisiones, o incluso el paciente, no pueden ordenarla en una imagen coherente.

¿Cómo articular la dimensión social del cáncer, los aspectos genéticos, epigenéticos y ambientales en una perspectiva que nos permita comprender el desafío que la complejidad del cáncer plantea?

La propuesta de Octavio Valadez busca articular lo que denomina tres dimensiones del cáncer: la físico-biológica, la ambiental y la social, y nos presenta una detallada revisión bibliográfica que permite al lector tener una perspectiva balanceada entre las partes y el todo, entre lo natural y lo cultural, entre lo científico y lo filosófico.

Como podrá verse durante la lectura del libro, existe un hilo conductor a lo largo de todos los capítulos y que permite ir construyendo una perspectiva de conjunto sobre el cáncer, con la cual pueden diseñarse modelos que, aún siendo específicos, puedan tener conciencia de las totalidades que se abstraen.

Pero el libro también permite una lectura modular, esto es, aquellas personas que decidan leer sólo un apartado del texto, encontrarán elementos necesarios para construir una visión no reductiva de la enfermedad.

Para el caso de los afectados, tanto enfermos como familiares, el libro puede servir como una excelente introducción no caricaturizada de la enfermedad, y les brindará elementos para comprender la especificidad del caso.

No sobra decir que tuve la oportunidad de conocer el proceso de producción de este libro, así como los embates que tuvo que sortear el autor para que esta obra pudiera ser aceptada por aquellos que aún defienden versiones reduccionistas o chovinistas de las ciencias del cáncer.

Este libro lleva entonces la marca de ser una obra osada y ambiciosa, aun dentro del campo científico (acostumbrado a investigaciones ultraspecíficas), y que confirma la necesidad de una actitud herética, e incluso rebelde, para aquellos que quieren enfrentar la complejidad de un problema civilizatorio como el cáncer. La complejidad requiere un pensamiento crítico o de lo contrario se convertirá en un nuevo paradigma por vencer.

Germinal Cocho
CDMX, Ciudad Universitaria,
abril de 2018.

PRESENTACIÓN

La mayoría de las investigaciones sobre el cáncer suelen enfocarse en algunos aspectos particulares de los más de cien tipos de cáncer que existen, ya sea en términos de mecanismos moleculares, datos epidemiológicos o bien enfoques clínicos y terapéuticos. Si bien los mecanismos moleculares juegan un papel preponderante en la explicación del cáncer, gracias a una perspectiva ampliada de la complejidad de la enfermedad puede comprenderse la insuficiencia de las explicaciones que reducen la enfermedad a una simple suma aritmética de estos mecanismos.

Este libro nace como un esfuerzo por construir un marco teórico general donde estas diversas visiones y dimensiones específicas del cáncer puedan ubicarse y comprenderse críticamente. Está basado en el trabajo de investigación que realicé con el Dr. Germinal Cocho, del Instituto de Física de la UNAM, con el cual obtuve mi grado de licenciatura en el Instituto de Investigaciones Biomédicas de la UNAM, así como del trabajo de maestría que realicé en la UAM y el de doctorado en la Facultad de Filosofía de la UNAM.

Aquella frase de Hegel de que “hay que empezar por tener una visión de conjunto, antes de poder entrar en detalle, de otro modo los detalles nos impedirán ver el todo, los árboles no nos dejarán ver el bosque, las filosofías nos impedirán ver la filosofía” me inspiró a construir una visión de conjunto del cáncer donde se pudieran ubicar las troncos y las ramas, donde los modelos, tanto moleculares como matemáticos, pudieran aplicarse.

En un primer momento mi objetivo era aplicar algunas categorías y modelos de la física de los sistemas complejos para poder mostrar la insuficiencia y dar una alternativa explicativa sobre la complejidad del cáncer; sin embargo, pronto pude comprobar que todo modelo científico exige ubicar el nivel de abstracción, las variables y los parámetros que serán puestos en relación, ya sea mediante formalismos matemáticos o bien experimentalmente.

El resultado fue una tesis de más de 260 páginas donde pude enumerar los diversos enfoques existentes sobre el cáncer y ubicar la vigencia de modelos complejos, i.e. modelos de redes complejas y el de tensegridad biológica. La tesis tuvo una respuesta académica contradictoria y polémica: mientras los médicos exigían precisión explicativa, los matemáticos exigían modelos definidos y los biólogos un diseño experimental más acotado. Fueron los lectores que trabajaban directamen-

te con el cáncer los que más valoraron la aportación global del trabajo, como un intento de síntesis necesaria para la construcción de proyectos específicos.

Convertir todo este trabajo de investigación académica en un libro de divulgación especializada ha requerido omitir muchos detalles. Si bien con ello se ha perdido perspicacia, esperamos haber alcanzado una visión más accesible para el estudiante, el investigador, el lector interesado o, inclusive, el enfermo, sobre algunas de las determinaciones fundamentales de esta enfermedad.

En el capítulo 1 el cáncer se presenta en el contexto geopolítico nacional y mundial, lo que permite ver la estrecha relación que existe entre la enfermedad y los desafíos económicos y políticos de habitar un mundo desigual. Una de las conclusiones de este capítulo apunta a tomar conciencia de los estreñimientos sociales que padecen tanto los enfermos de cáncer, como los mismos científicos que habitamos alguno de los países no-desarrollados.

En el capítulo 2 el cáncer se presenta como un problema científico y semántico, en tanto que definir al cáncer implica un debate sobre los enfoques y las entidades fundamentales de la enfermedad. Se presenta aquí el paradigma dominante del cáncer, asociado al enfoque genético-molecular y algunas de las crisis que han orillado a plantear una mirada inter-transdisciplinaria de la complejidad del cáncer.

El capítulo 3 presenta elementos fundamentales para entender la biología del cáncer, y que funcionarán como un andamiaje para comprender los diversos modelos que buscan explicar dos de los procesos fundamentales del cáncer: la tumorigenesis y la metástasis.

En el capítulo 4 se presentan algunos elementos para entender la importancia y la vigencia de los sistemas complejos para comprender y modelar los sistemas biológicos. Esta sección permite comprender algunas diferencias entre las perspectivas lineales del cáncer y lo que puede ser una explicación dinámica y estructural de la complejidad biológica.

Los capítulos 5 y 6 presentan lo que podría ser una de las aportaciones fundamentales del libro: la comprensión del cáncer como la disrupción de dos dinámicas articuladas, a saber: i) la de los procesos del desarrollo, y ii) la del mantenimiento de las estructuras y dinámicas del organismo (homeostasis y morfostasis). En el primer caso, el cáncer parece recapitular y transformar las dinámicas del desarrollo, desde la modificación de los patrones de expresión y diferenciación, hasta la generación de microambiente y capacidades de invasión y metástasis. En el segundo caso, el cáncer aparece como una disrupción de los procesos de regulación fisiológica del organismo, entendido no sólo como células o tejidos, sino como una totalidad funcional, es decir, como una estructura dinámica que habita un ecosistema dado.

El capítulo 7 logra poner a la enfermedad en diversas temporalidades, que permiten por ejemplo recuperar las preguntas evolutivas sobre la enfermedad, pero también la explicación histórica tanto de la incidencia de la enfermedad, como de las teorías y modelos que han emergido en la historia de la enfermedad.

El capítulo 8 muestra que la discusión sobre la complejidad del cáncer deja de ser sólo empírica, o acotada a los modelos científicos, cuando se consideran las

tensiones epistemológicas y sociológicas que trae consigo la dimensión bio-social del cáncer. La distinción entre naturaleza y cultura, pero también entre ciencia y filosofía, se vuelven relevantes para la investigación sobre el cáncer, toda vez que las crisis no son sólo explicativas, como un desafío interdisciplinario, sino también resolutivas, donde se requiere la participación no sólo de los expertos científicos, sino de otros actores involucrados en la lucha contra la enfermedad.

Finalmente, el libro cierra con una metodología que recapitula la lógica del libro, pero que abre a su vez una discusión sobre la forma en que se pueden crear los puentes inter y transdisciplinarios para la investigación sobre el cáncer.

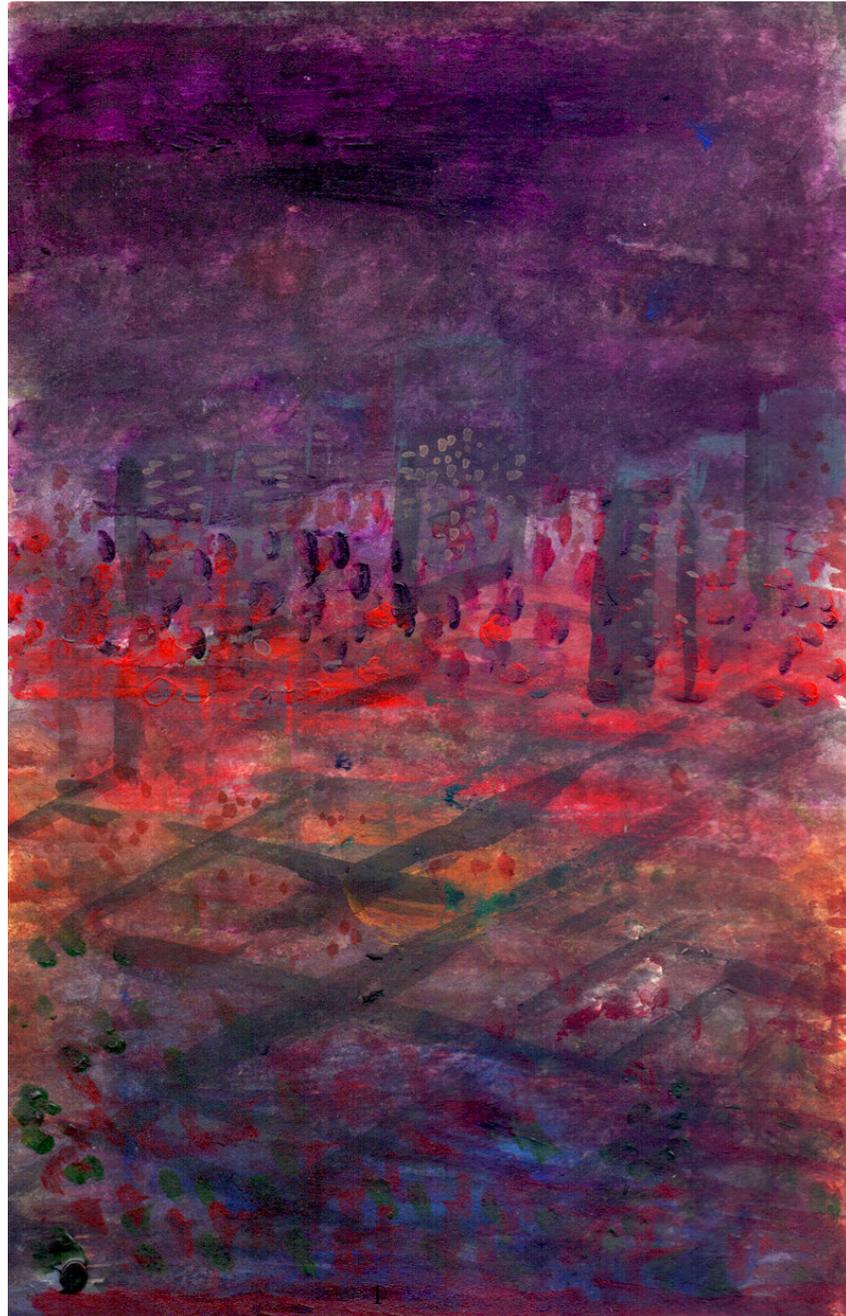
Cabe agregar que en los últimos cinco años las investigaciones biomédicas, médicas y epidemiológicas sobre el cáncer han ido aportando nuevos elementos y procesos, ampliando o modificando algunos de los datos que este libro presenta. Pese a esta continua transformación de los modelos sobre el cáncer, confío en que mi propuesta aporta una estructura conceptual lo suficientemente robusta como para incorporar dichas actualizaciones y tener con ello una perspectiva general o sistémica del desafío del cáncer.

En una época donde predominan las investigaciones ultraespecializadas, mi trabajo propone la necesidad y vigencia de esfuerzos que busquen ordenar y articular teóricamente la inmensa cantidad de datos y resultados obtenidos experimental o matemáticamente. Este libro se suma así a un enfoque pluralista, donde, siguiendo la metáfora hegeliana, se realice la comprensión de las hojas sin olvidarse del árbol, del bosque y de su ecosistema.

El cáncer es hoy la primera causa de muerte en un mundo donde los conflictos sociales son ya conflictos también ecológicos, médicos y biológicos. Sólo mirando el contexto, y mirando la mirada del contexto, podremos quizás comprender y superar los desafíos científicos, políticos y económicos que el cáncer plantea.

Espero que este trabajo pueda abonar hacia la construcción de una perspectiva global del cáncer que incluya las especificidades, las prácticas y las perspectivas sociales. Y es que quizás sólo con la inclusión de esas otras miradas, debates y propuestas, el cáncer podrá definir su complejidad, trascendiendo los atrincheramientos disciplinares, academicistas e institucionales, contribuyendo a la construcción de estrategias transdisciplinarias de resolución social.

⊙ *Esta es una página en blanco.* ⊙



Dejar a seres humanos sin comida es una falta que ninguna circunstancia atenúa; aquí no se aplica la distinción de lo voluntario e involuntario [...] Ante el hambre de seres humanos la responsabilidad se mide objetivamente.

Emmanuel Levinas, *Totalidad e infinito*.

Todas las relaciones estancadas y enmohecidas, con su cortejo de creencias y de ideas veneradas durante siglos, quedan rotas, las nuevas se hacen añejas antes de llegar a osificarse. Todo lo sólido se desvanece en el aire; todo lo sagrado es profanado, y los hombres, al fin, se ven forzados a considerar serenamente sus condiciones de existencia y sus relaciones recíprocas.

Carlos Marx y Federico Engels, *Manifiesto del Partido Comunista*.

★ ★ ★

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

Hay en el mundo 22.4 millones de personas luchando contra la enfermedad, y cada año se le suman más de 10 millones de casos nuevos. Estas estadísticas podrían bastar para mostrar la gravedad social de esta enfermedad. Sin embargo, al ir a las fuentes de donde surgen estas cifras, aparecen innumerables estudios e interpretaciones donde la OMS, la ONU e incluso el Banco Mundial alertan sobre la relación entre el cáncer y abrupta desigualdad de la situación mundial de salud y desarrollo que prevalece en nuestro planeta y en nuestro país.

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

EL CÁNCER COMO PRIMERA CAUSA DE MUERTE EN EL MUNDO

El cáncer es la primera causa de muerte en el mundo, ya que representa más de 7.6 millones de muertes anualmente, lo cual significa un porcentaje mayor de muertes, que el causado por el SIDA, la tuberculosis y la malaria juntas (WHO, 2010a). Aunado a esto el cáncer es uno de los factores más importantes de la carga de morbilidad y lo será cada vez más en los decenios venideros. Se estima que el número anual de casos nuevos pasará de los 10 millones registrados en 2000 a 15 millones antes del 2020.

Ahora, decir que el cáncer es la primera causa de muerte en el mundo, pierde significado si se abstrae en qué consiste la idea de este mundo, y cómo muere la

gente en él. Si sólo se deja esta afirmación pareciera que el cáncer y enfermedades crónico-degenerativas serían las nuevas pandemias de la humanidad. Sin embargo, resulta obligado preguntar si el cáncer es una prioridad de investigación en países como Sierra Leona, continentes como África o en regiones como Chiapas.

Así pues, el mundo al que se refiere esta contundente y alarmante estadística es un mundo habitado por más de 6900 millones de seres humanos, distribuidos en más de 200 países con una lengua y una cultura particulares y con una situación interna de salud y desarrollo muchas veces desigual y heterogénea.

Actualmente mueren al año cerca de 36 millones de personas, debido a enfermedades no transmisibles. Dentro de estas enfermedades, se encuentran principalmente aquellas relacionadas con el corazón, el cáncer y los traumatismos; juntas, cada año ocasionan la muerte a más de 26 millones de personas en el mundo.

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

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

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

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

Ambos tipos de enfermedades están afectando gravemente a las regiones más pobres y vulnerables del orbe, haciendo que la esperanza de vida en el mundo esté dividida entre la de los países desarrollados que llega casi a los 80 años y la de los países pobres que apenas supera los 60.

LA GRAVEDAD E IMPORTANCIA DEL CÁNCER DEPENDEN DEL PUNTO DE PARTIDA SOCIAL

Con los datos anteriores podemos ver que las mediciones sociales de salud están no solamente divididas entre el tipo de enfermedades, sino en el desarrollo humano que tiene la nación o región que se analiza.

Aunque las cifras promedio indican que la situación global de la salud en los adultos mejora, o que las investigaciones científicas se traducen en avances de salud mundial, los datos muestran un empeoramiento prolongado en la salud de millones de personas. En algunas partes de África Subsahariana, por ejemplo, no sólo no se ha mejorado, sino que se ha empeorado, de hecho la inversión de la tendencia ha sido tan drástica que las tasas actuales de mortalidad adulta superan los niveles registrados tres decenios atrás.¹

De este modo se puede ver que las cifras de salud mundial, que se hacen en términos globales, pierden su poder de extrapolación ante aquellas cifras por región que muestran un mundo dividido entre aquellos que tienen acceso a los servicios y tecnologías de salud y aquellos que no sólo no tienen acceso a estos servicios, sino que incluso son privados de los mínimos recursos de sobrevivencia.

EL CÁNCER EN UN MUNDO DE 'DESARROLLO HUMANO' DESIGUAL

Pero ¿qué significa hablar de la salud (y por lo tanto del cáncer) en términos de "países en desarrollo" y "países desarrollados"? ¿A qué se refiere la ONU cuando dice que hay 1200 millones de personas habitando países desarrollados, 5,171 millones habitando en países "en vías de desarrollo" de los que 735 millones están en los llamados países "de bajo desarrollo" (PNUD, 2004, p.122)?

Para la ONU, el índice del desarrollo humano (IDH), principal indicador de "progreso", se establece a partir de las mediciones de logros en términos de esperanza de vida, educación e ingresos reales ajustados. Se centra en las cuatro capacidades físicas que considera de mayor importancia: vivir una vida larga y saludable, disponer de educación, tener acceso a los recursos necesarios para disfrutar de un nivel de vida digno, participar en la vida de la comunidad.

Desde este punto de vista, existen 55 países cuyo desarrollo humano es alto, 86 países de desarrollo humano medio y 34 de desarrollo humano bajo. Este informe de la ONU coincide en esencia con los informes sobre el desarrollo elaborados por el Banco Mundial. De acuerdo con ambos organismos, nuestro mundo se caracteriza por una gran pobreza en medio de la abundancia.

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

El PIB mundial en 2001, calculado en US\$25 billones, es el retrato de la brutal acumulación de riquezas en manos de pocos: los países del G-7 (Estados Unidos, Canadá, Inglaterra, Francia, Italia, Alemania y Japón) detentan US\$18 billones. Los US\$7 billones restantes deben ser repartidos entre más de 180 países (BIRF/BM, 2001, p.3).

¹ En términos globales, la tasa de mortalidad adulta más elevada a nivel de país, es casi 12 veces superior a la tasa de mortalidad más baja. Es decir existen desigualdades que hacen pensar que el tiempo y la modernidad no han pasado por regiones globales, dejando en la precariedad, en una "Edad Media" a millones de personas que hoy no viven más de 50 años. Cfr. OMS (2003, pp.4, 8, 10-11, 15-19, 21-22 y 24).

El ingreso promedio en los 20 países más ricos es 37 veces superior que el de las 20 naciones más pobres; y esta brecha se ha duplicado en los últimos 40 años (FSM, 2000).

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

Por ejemplo, con sólo el 4% de las riquezas de las 225 familias más ricas del mundo se permitiría que toda la población mundial pudiera cubrir sus necesidades básicas y dispusiera de los servicios sociales elementales a nivel de salud, educación y alimentación (Rouer, 2002, p.449). 110 millones de niños (1 de cada 5) no asisten a la escuela. 900 millones de adultos (1 de cada 5) no saben leer ni escribir, de los cuales el 98% vive en países en desarrollo; las dos terceras partes son mujeres.

Con 6 mil millones de dólares se podría dar instrucción básica a toda la población humana, y en cambio, se gastan 8 mil millones en cosméticos en Estados Unidos. Con 9 mil millones de dólares se podría generar la infraestructura necesaria de acceso a agua potable que carecen más de 1,200 millones de personas de países de bajos y medianos ingresos; pero Europa gasta 11 mil millones en helados. 2 mil millones de personas carecen de servicios sanitarios adecuados, lo que las hace vulnerables a enfermedades evitables y muerte prematura. Con 13 mil millones de dólares se les podría dar salud y nutrición básica a ellos y a todo el mundo, pero Europa y Estados Unidos gastan 13 mil millones en mascotas (PNUD, 1998).

100 mil millones de dólares anuales es la cifra que la ONU y 189 naciones han pactado para que se cumplan en el año 2015 las "metas del milenio", que incluyen: erradicar la pobreza extrema y el hambre, lograr la enseñanza primaria universal, promover la igualdad entre los géneros y la autonomía de la mujer, reducir en dos terceras partes la mortalidad infantil, mejorar la salud materna en tres cuartas partes, combatir el VIH-SIDA, el paludismo y otras enfermedades graves, garantizar la sostenibilidad del medio ambiente y fomentar una asociación mundial para el desarrollo (PNUD, 2003). Sin embargo, las estadísticas en materia de desigualdad muestran que los países desarrollados no sólo no se comprometieron en erradicar la desigualdad de desarrollo, sino que incluso prefirieron invertir en aquellos rubros que pueden erradicar a la humanidad entera de la faz de la Tierra. Por ejemplo, Estados Unidos gasta 400 mil millones de dólares en su presupuesto militar, acaparando la competencia criminal en la que el mundo gasta más de un billón de dólares anuales en armas. Una de las conclusiones de esta perspectiva socio-económica del mundo bien podría ser la que la misma ONU declara:

Si observamos más allá de los promedios regionales, dice la ONU, descubriremos terribles retrocesos ya que el desarrollo dio marcha atrás en una cantidad inédita de países durante el transcurso de la década pasada. Por ejemplo, en 46 países las personas son más pobres de lo que eran en 1990 y en otros 25, más gente pasa hambre que hace una década. (PNUD, 2004, p.122)

De este modo, podemos ver que el cáncer es una enfermedad que se desarrolla dentro de un contexto mundial y nacional (político, económico, cultural y ecológico) estructuralmente desigual y contradictorio.

A pesar de que las condiciones humanas han mejorado más en el último siglo que en todo el resto de la historia de la humanidad (la riqueza mundial, los contactos internacionales y la capacidad tecnológica son ahora mayores que nunca), la distribución de estas mejoras ha sido extraordinariamente desigual.²

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

Para el caso del cáncer, parece ser cada vez más claro que las clases sociales más desprotegidas tienden a tener mayor incidencia de cáncer que las clases altas (aunque existen todavía dificultades para diferenciar los factores socioeconómicos). El consumo de tabaco, alcohol, el manejo de dietas, patrones reproductivos, comportamientos sexuales, agentes infecciosos, exposiciones laborales y ambientales e incluso el mismo desempleo, todos tienen alguna relación con las diferencias socioeconómicas en la incidencia de la enfermedad. El principal factor asociado con la poca sobrevivencia de los pacientes de cáncer de bajos recursos se establece en el acceso y uso de programas de diagnóstico de cáncer que prestan los servicios de salud (Kogevinas, et al., 1997).

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

Hay que recordar que tanto el SIDA como el cáncer representan no sólo un problema de salud; el padecimiento de estas enfermedades tiene implicaciones en todos los planos sociales. De los 10 millones de casos nuevos anuales de cáncer, 4,7 millones se registran en los países más desarrollados y casi 5,5 millones en los menos desarrollados. Se estima que el número anual de casos nuevos pasará de 10 millones registrados en 2000 a 15 millones antes de 2020. Cerca de 60 % de estos casos nuevos se presentarán en las regiones menos desarrolladas del planeta.

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

El hecho de que el cáncer se expanda sobre las regiones pobres es de esperarse cuando consideramos que la población que vive en los países ricos, o desarrollados, no incrementará su población en los próximos 50 años. Sin embargo, se espe-

² Por cada país que ha reducido la desigualdad en los últimos 30 años, más de dos han empeorado (PNUD, 2010).

ra que para el año 2050 la población mundial ascienda a unos 8,918 millones, de los cuales 7,600 millones habitarán en las regiones menos desarrolladas, donde no existen los mínimos requerimientos de salud.

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

SITUACIÓN DEL DESARROLLO EN MÉXICO

Las imágenes de la población, la salud y el desarrollo global son muy similares a las que conforman nuestra realidad nacional. México es un país económicamente dependiente de las grandes potencias, mayoritariamente pobre, y con una desatención política en materia de salud, educación y trabajo. Trece personas poseían una riqueza neta de más de mil millones de dólares, mientras que más de 23.5 millones de personas no podían comprar los alimentos necesarios para estar mínimamente nutridos, ni aún gastando todo su ingreso en ello (PNUD, 2003). Mientras el ingreso promedio de 13 mexicanos multimillonarios ascendió a cerca de 1.9 millones de dólares al día, el ingreso por persona de la población incapaz de comprar la canasta mínima de alimentación no rebasó más de un dólar diario.

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

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

EL COMPONENTE CULTURAL DEL CÁNCER

A pesar de que el cáncer en sí mismo es influenciado por las condiciones materiales de desigualdad que prevalecen en el mundo y en nuestro país, existen ciertos factores culturales que inciden directamente en la epidemiología de la enfermedad y que deben ser considerados en toda etiología del cáncer. De los 10 millones de casos nuevos de cáncer detectados cada año, al menos un tercio son previsibles por medios tales como el control del consumo de tabaco y alcohol, la moderación en el régimen alimenticio y la vacunación contra la hepatitis viral B. El 43 % de las muertes por cáncer son causadas por estos factores (WHO, 2003a).

El tabaco

El tabaco causa el 30 % de la mortalidad mundial y es el único producto destinado a los consumidores que mata a la mitad de quienes lo utilizan regularmente (OMS, 2002). Si las tendencias actuales persisten, cerca de 500 millones de personas que hoy viven serán eventualmente asesinadas por el tabaco, la mitad de ellos serán de edad mediana, y perderán entre 20 y 25 años de vida. El tabaquismo será en muy poco tiempo la principal causa de muerte en el mundo, ocasionando más muertes que las ocasionadas conjuntamente por el SIDA, la mortalidad materna, los accidentes automovilísticos, los homicidios y suicidios.

Sólo los países desarrollados han tomado las medidas necesarias para reducir el consumo de tabaco, y han obtenido buenos resultados. Los países en desarrollo, por su parte, han incrementado el consumo de tabaco. Para el año 2030, el 70 % de todas las muertes ocasionadas por el tabaquismo ocurrirá en los países en vías de desarrollo.

El uso del tabaco es la causa de muerte más evitable. Disminuyendo hoy a la mitad el consumo del tabaco, se prevendría la muerte de 20-30 millones de personas antes del 2025 y de 170-180 millones de personas antes del 2050, que son causadas por todas las enfermedades relacionadas con el tabaco, incluyendo el cáncer. No es trivial que el cáncer de pulmón haya matado a más de 1,2 millones de personas, incrementándose casi el 30 % con respecto a 1990, ni que 3 de cada 4 fallecidos sean hombres. En las mujeres, aunque el principal cáncer es el de mama, el de pulmón ya es el segundo más frecuente.

Sin embargo, cada día, aproximadamente 80 mil a 100 mil jóvenes de todo el mundo se vuelven adictos al tabaco. Si la tendencia continúa, 250 millones de niños y jóvenes vivos hoy en día, morirán en el futuro a causa de enfermedades relacionadas con el tabaco. Mientras tanto, las grandes productoras de cigarrillos aumentan sus ganancias. Las compañías tabacaleras Philip Morris, Japan Tobacco y la British American Tobacco, son las tres multinacionales cigarreras más grandes del mundo. Cada una de ellas es dueña y/o tiene en alquiler fábricas en al menos 40 países (OMS, 2000). Para 1998, estas compañías tuvieron ingresos combinados por más de 88 billones de dólares, una suma mayor que el producto interno bruto (PIB) de los siguientes países juntos: Albania, Armenia, Bahrain, Bolivia, Botswana,

Bulgaria, Camboya, Camerún, Estonia, Guyana, Honduras, Jamaica, Jordán, Laos, Latvia, Madagascar, Moldova, Mongolia, Nepal, Nicaragua y Togo.

A pesar de las medidas preventivas que se han adoptado en varios países, las ganancias no disminuyen, por el contrario, entre los años de 1989 y 1999, los ingresos internacionales de la compañía tabacalera Philip Morris se incrementaron en un 226 %, a un monto de 27.4 mil millones de dólares. Y aunque los gobiernos de todo el mundo ponen anuncios preventivos en cada cajetilla de cigarro y gastan miles de millones de dólares para anunciarse en televisión y otros medios, para el año 1997, en los Estados Unidos, país que tiene menos del 5 % del total de fumadores en el mundo, las compañías tabacaleras gastaron un total de 5.6 mil millones de dólares por concepto de desembolsos promocionales. La lucha de publicidades parece estar ganada desde antes por las empresas tabacaleras. En los Estados Unidos se estima que el 86 % de los adolescentes que fuman, consumen alguna de las tres marcas de cigarrillos que tienen las mayores y más rigurosas advertencias (Marlboro, Camel y Newport), aún cuando estas marcas de cigarrillos constituyen solamente el 30 % del mercado para los adultos en ese país.

Hábitos alimenticios

Abundantes pruebas acumuladas en los últimos años indican que el exceso de peso y la obesidad van asociados a distintos tipos de cáncer, como el de esófago, colon y recto, mama, endometrio y riñón. Por ello se recomienda encarecidamente que en la edad adulta se vigile el peso y no se engorde, que se reduzca el aporte calórico y se haga ejercicio físico. Esta última práctica también ha demostrado tener un efecto protector que reduce el riesgo de cáncer colorrectal. La composición del régimen alimentario reviste importancia porque las frutas y hortalizas posiblemente tengan un efecto protector que reduce los riesgos de contraer algunos tipos de cáncer, como el de boca, esófago, estómago, colon y recto. El consumo de grandes cantidades de carne en conserva y carne roja posiblemente esté asociado a un aumento del riesgo de cáncer de colon y recto.

Otro aspecto del régimen alimentario claramente relacionado con el riesgo de cáncer es el consumo elevado de bebidas alcohólicas, que aumenta el riesgo de cáncer de la cavidad bucal, la faringe, la laringe, el esófago, el hígado y la mama. Se estima que los factores dietéticos provocan el 30 % de los cánceres en el mundo occidental y el 20 % en los países en desarrollo (Key, et al., 2004).

En los países con alto ingreso económico, la gente está comiendo más y ejercitándose menos, provocando un incremento en el peso corporal. En muchos países desarrollados, más de la mitad de la población adulta puede estar en sobrepeso y más del 25 % obesa. Actualmente, más de mil millones de adultos sufren de sobrepeso y al menos 300 millones de ellos están clínicamente obesos. Los niveles actuales de obesidad van desde un 5 % en China, Japón y ciertas regiones de África, hasta más de 75 % en Samoa. La obesidad infantil ya es una epidemia en varias regiones del mundo. Cerca de 17,6 millones de niños menores de 5 años tienen sobrepeso. La situación se vuelve absurda ya que en los países que se “desarro-

llan”, y que, según la OMS, “viven una transición nutricional”, la “sobre nutrición” coexiste con la desnutrición.

Pero la malnutrición no es un problema de cantidad sino de distribución. Por ejemplo, hay países que almacenan una parte de su producción y, por otra parte, existen poblaciones que pasan hambre. Aunque más del 99 % de nuestro alimento proviene de la tierra, alrededor del 40 % de los cereales que se producen se utilizan para alimentar a los animales. En los últimos 50 años el apetito por la carne se ha cuadruplicado. Se necesita un kilo de granos para producir un pan, pero prefieren usarse 8 kilos para producir un kilo de peso en el ganado. El mercado proclama que lo que la gente prefiere y paga es la carne (WHO, 2003b).

Conforme los países en desarrollo se vuelvan más urbanizados, los patrones de cáncer, particularmente los que están más fuertemente asociados con la dieta y la actividad física, tienden a parecerse a los patrones que se presentan en los países económicamente desarrollados. Estos patrones también cambian cuando las poblaciones migran hacia otros países y adoptan distintos hábitos alimenticios.

Así pues, los países en desarrollo, como el nuestro, se enfrentan a una doble carga de riesgos: una es la histórica condición de hambre de millones de personas en pobreza extrema que causa múltiples padecimientos secundarios, y otra es la creciente tendencia a una mala alimentación, que no nutre y que aumenta el riesgo de enfermedades crónicas como el cáncer. Alrededor del 20 % de la población en los países en desarrollo está crónicamente desnutrida. Cada día mueren más de 20 mil niños por desnutrición.

Paradójicamente, hoy se produce más alimento por habitante que nunca antes. Existe suficiente alimento para suministrar casi dos kilos por persona cada día: poco más de un kilo de granos, frijoles y nueces, cerca de medio kilo de carne, leche y huevos, y otro tanto de frutas y vegetales. Las verdaderas causas del hambre y la mala alimentación son la pobreza, la desigualdad y la falta de acceso a los mercados. Demasiadas personas son tan pobres como para comprar el alimento que está disponible, o carecen de la tierra y recursos para cultivarlo ellas mismas.

Infecciones

La infección crónica con el virus de la hepatitis B incrementa 40 veces el riesgo de cáncer de hígado. Estudios hechos en campañas de vacunación en Gambia, han demostrado que entre el 90 y el 95 % de las infecciones crónicas por hepatitis B pueden ser prevenidas (Wong & Goh, 2006). Así mismo, se hace investigación para tratar otras infecciones o infestaciones que están relacionados con la aparición de determinados tipos de cáncer, como la infección por el virus del papiloma humano, que es causa del cáncer del cuello uterino, y la bacteria *Helicobacter pylori* que aumenta el riesgo de cáncer de estómago.

Hábitos capitalistas

A través de dietas balanceadas y ejercicio se puede prevenir una tercera parte de todos los casos de cáncer. Además, la ejecución de un programa de prevención del

cáncer en el marco de un programa integrado de prevención de las enfermedades no transmisibles constituye una estrategia nacional eficaz, puesto que no sólo sirve para el cáncer sino para las principales enfermedades no transmisibles que cada día degradan y matan a más personas.

El cáncer se relaciona con este modo de habitar el mundo, ya que aunque hay más de 200 países con hábitos y costumbres propios de sus culturas e historias, estamos viviendo una homogenización de hábitos como fumar tabaco, dietas desbalanceadas y actividades físicas nulas. Estos hábitos y estilos de vida han incrementado la incidencia del cáncer. La industrialización ha traído consigo también el desarrollo de nuevas sustancias con características epidemiológicas no previstas, que aunque cumplen una función dentro de las propiedades de las mercancías, han traído consigo efectos ambientales catastróficos. El cáncer está relacionado con la exposición prolongada a varios de estos agentes que son carcinógenos, por lo que los más afectados suelen ser los trabajadores de estas industrias, convirtiendo al cáncer en una enfermedad ocupacional que pocos gobiernos e industrias reconocen.

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

EL CÁNCER EN MÉXICO

Para la población mexicana en edad productiva (de 15 a 64 años), los principales tipos de cáncer son el de cuello uterino, mama y estómago. Mientras que para la población en edad posproductiva (más de 65 años) los principales tipos son el de pulmón, próstata y estómago. Estas cifras coinciden con el patrón de cáncer registrado a nivel mundial, por ejemplo, la alta incidencia del cáncer de pulmón y de mama. Sin embargo, el hecho de que el cáncer cervicouterino sea el cáncer que más muertes produce en las mujeres es un indicador que se asocia con la insuficiencia de los programas de salud. El cáncer cervicouterino es curable si se detecta a tiempo, y en muchos países se ha reducido ampliamente su mortalidad. En el mundo, sólo 0.9% de todas las fallecidas murieron por cáncer cervicouterino, mientras que en nuestro país la proporción en el año 2002 fue de un 2.1%, es decir, más del doble de lo que se observa a nivel mundial.

En las mujeres mexicanas el cáncer es la segunda causa de muerte, pero el porcentaje de mortalidad por esta causa es muy alto en comparación con el general, ya que provocó la muerte del 14.8% de la población femenina (Secretaría de Salud, 2002). Esta cifra es considerablemente más alta que el 11.6% registrado a nivel

mundial, lo que significa que el cáncer está afectando de manera alarmante a la población femenina de nuestro país.

El cáncer de próstata es el segundo tipo de cáncer más mortífero, con 1.7% del total de fallecimientos. Sin embargo, esta altísima mortalidad, casi el doble de la registrada a nivel mundial (0.9%), es alarmante puesto que este tipo de cáncer puede ser prevenido y tratado si se tuviera un mínimo de campañas de salud para diagnosticarlo.

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

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

DELIMITACIÓN SOCIAL DEL CÁNCER, PASO NECESARIO PARA SU COMPRENSIÓN Y TRATAMIENTO

En este trabajo hemos puesto sólo algunas estadísticas del mundo moderno, que muestran un poco del contexto social donde nos encontramos. En cierto sentido, se trata de un termómetro que nos indica la grave situación política, económica y sanitaria en la que nos encontramos.

Las causas materiales de estas problemáticas mundiales deben ser objeto de estudio y transformación práctica por parte de toda la humanidad. Y aunque este trabajo no abordará esa cuestión fundamental, sí busca al menos reconocer las contradicciones reales que subyacen a los planteamientos abstractos que aquí se expondrán. Ante este panorama, desde este mundo y este país, tendremos que establecer las prioridades y decisiones de investigación y de acción, si es que buscamos contribuir como científicos, estudiantes y como habitantes del mundo, en la superación real de las contradicciones sociales que hoy nos interpelan.



Entonces el Corazón del Cielo les echó un vaho sobre los ojos, los cuales se empañaron como cuando se sopla sobre la luna de un espejo. Sus ojos se velaron y sólo pudieron ver lo que estaba cerca, sólo esto era claro para ellos.

Así fue destruida su sabiduría y todos los conocimientos de los cuatro hombres, origen y principio de la raza. . .

Popol Vuh

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

Albert Einstein

* * *

EL PROBLEMA DE LA DEFINICIÓN: NO EXISTE

¿Qué es el cáncer? Esta pregunta aparentemente moderna es en realidad una pregunta milenaria, ya que esta enfermedad ha aparecido ante los seres humanos desde mucho antes que las disciplinas actuales existieran. Este carácter transhistórico del cáncer ha hecho que exista un vasto conocimiento acumulado sobre el proceso, sin embargo, en la búsqueda de una definición consensuada del cáncer se puede descubrir que no existe una definición común del cáncer que sintetice y resuma las principales determinaciones acordadas y consensuadas por la comunidad científica. Lo que se tiene son una mezcla de definiciones usadas comúnmente por los medios masivos, de divulgación científica, o diccionarios especializados que guardan una marcada referencia al contexto biomédico del cáncer. Así, pese a su carácter multifactorial ya demostrado por estudios epidemiológicos, el cáncer es considerado en última instancia como un problema celular y de origen genético. La idea divulgada del cáncer como la aparición de un tumor o de un crecimiento desmedido de células, misma que ha sido distribuida en todo el mundo para explicar la enfermedad y tratar de que la población tome conciencia y consecuentemente tome medidas preventivas, es fruto de determinadas posturas de las ciencias biológicas.

DEFINICIÓN MÍNIMA DEL CÁNCER

Según las fuentes consultadas (RAE, 1992; Saunders, 2000; Coleman & Tsongalis, 2002; Alison, 2001; Alberts, et al., 2002; Lewin, 2004; Hanahan & Weinberg, 2000; Gibbs, 2003) se puede establecer un mínimo de elementos que una definición del cáncer debe incluir:

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

- *Epidemiológicos*. Las causas son factores ambientales y culturales principalmente.
- *Etiológicos*. Expansión e invasión de células genéticamente dañadas sobre tejidos sanos.
- *Biológicos*. Células alteradas y mutadas en genes involucrados en los procesos de regulación del ciclo celular que incluye la proliferación y la muerte celular. Proceso microevolutivo del cáncer: ciertas clonas mutadas son seleccionadas por tener ventajas adaptativas sobre las células normales.

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

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

- *Tumorigénesis*. Proliferación descontrolada de células indiferenciadas que generan la aparición de una masa o tumor.
- *Metástasis*. Expansión, migración e invasión de células tumorosas en el cuerpo del afectado.

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

Esta definición converge en la necesidad de comprensión de dos fenómenos característicos de la enfermedad: tumorigénesis y metástasis; dos términos que describen fundamentalmente los mecanismos que subyacen a la proliferación desmedida de células, así como su migración e invasión sobre el cuerpo del afectado. Es importante notar que tal propuesta coincide ampliamente con la que usa la ONU,¹ y que forma parte de todos los documentos mundiales sobre la enfermedad. Así pues, aunque en el primer capítulo hemos mostrado el componente cultural que incide fuertemente en la etiología del cáncer, la definición más aceptada (científicamente hablando), pone a este componente en un plano secundario de las determinaciones esenciales de la enfermedad. Este enfoque corresponde a los marcos teóricos del paradigma molecular que privilegia el estudio de los mecanismos genéticos de la enfermedad, y que comúnmente relega otros aspectos importantes de la misma.

¹ Cáncer: Término aplicable a 100 tipos de enfermedad. Un rasgo común a todas las formas de cáncer es: la inoperancia de los mecanismos que regulan normalmente el crecimiento, la proliferación y la muerte de las células. El tumor resultante que comienza como anomalía leve, pasa a ser grave, invade tejidos vecinos y finalmente se propaga a otras partes del cuerpo (OMS, 2002).

PARADIGMA MOLECULAR DEL CÁNCER

La concepción del cáncer ha variado radicalmente con los distintos contextos sociohistóricos de la humanidad. Hay que recordar, por ejemplo, que apenas en la década de los setenta muchas de las tendencias científicas veían en el cáncer una caja negra. Las teorías eran abundantes: se pensaba que el cáncer era un defecto en el sistema inmune, una diferenciación mal regulada, un virus, etc. La ausencia de pruebas para confirmar o refutar tales hipótesis hacía que hubiera pocas esperanzas de entender la enfermedad y dar una alternativa de resolución en el mediano plazo. Esta perspectiva cambió radicalmente sobre todo en la década de los 90, como resultado de una revolución en la investigación sobre el cáncer, que hizo que lo que antes era un baúl lleno de misterios ahora pudiera sintetizarse en un enunciado: “El cáncer es, en esencia, una enfermedad genética” (Vogelstein & Kinzler, 2000, p.3). Así pues, desde el punto de vista “genético-molecular”, el proceso de tumorigénesis ha sido entendido por el descubrimiento de genes que, cuando son mutados, conducen al cáncer.

La mayoría de los estudios sobre el cáncer, restringen el marco conceptual al espacio que rodea la idea de gen, que se estableciera como paradigma, a partir del descubrimiento de la estructura del ADN, en la década de 1950. Con esta perspectiva histórica, varios libros de textos de biología molecular, de cáncer y de ramas similares han puesto a la teoría de la evolución (planteada por Darwin) y los avances en la bioquímica de principios de siglo XX, como “antecedentes” que desembocarían en el gran descubrimiento sintético de la biología: el ADN (Micklos & Freyer, 2003), y que consolidaría el enfoque genético del cáncer. Sin embargo, los antecedentes teóricos de la actual estructura conceptual del cáncer distan mucho de seguir una historia lineal de acumulación de descubrimientos y teorías, más bien hacen evidente la existencia de grandes y polémicas diferencias que aún persisten entre los respectivos marcos conceptuales y metodologías experimentales de cada una de las grandes teorías sobre la vida, como lo son la teoría evolutiva y el nuevo esquema genómico-funcional de la biología.

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

Conceptos principales del paradigma molecular del cáncer

La nueva visión del cáncer, herencia de la genética molecular, está fundamentada en dos conceptos centrales de la comprensión de la enfermedad:²

1. El cáncer es fundamentalmente una enfermedad de células individuales. Por lo tanto nosotros seremos capaces de entender, la mayoría, si no es que todas,

² Confírase por ejemplo los trabajos de Hanahan & Weinberg (2000; 2011). En este enfoque del paradigma ultra reduccionista, si bien existen nuevos elementos incorporados, se sigue enfocando la complejidad del cáncer al de individuos celulares y si acaso microambientes celulares.

las propiedades de los tumores malignos, si entendemos las propiedades de los componentes de células individuales.

2. El comportamiento de las células y, por extensión, de los tejidos complejos puede ser comprendido en términos de genes que operan dentro de esas células. De hecho, la complejidad del cáncer puede ser entendida únicamente bajo la consideración de los genes: el cáncer es una perversión del fenotipo celular, y los genes son los determinantes de esos fenotipos.

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

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

Al constituir una visión general del cáncer, el paradigma molecular ha incorporado también conceptos evolucionistas para aplicarlos al nivel histológico, donde las células cancerosas representan la aparición azarosa de una variación que puede hegemonizar una población, si ésta le trae ventajas selectivas sobre sus vecinas. Con esto, el paradigma ha buscado fundamentarse tanto en la teoría sintética de la evolución, como en la biología molecular, y establecerse como el nuevo paradigma de la biología (genómico-funcional), piedra angular del conocimiento de la vida y del cáncer.

IMPACTO DE LA CONCEPCIÓN MOLECULAR DEL CÁNCER

Estos dos conceptos generales que ubican y priorizan los genes y el nivel intracelular como el espacio causal del cáncer, han tenido a su vez implicaciones metodológicas que retroalimentan los estudios sobre el cáncer hacia este enfoque celular y molecular. Quizás el más importante de estas metodologías fue el del estudio de cultivos celulares *in vitro*, con el que se mostraron los procesos de transformación de células normales a células inmortales y proliferativas. Estos estudios sobre procesos de transformación celular abrieron campo a metodologías que hacen abstracción del contexto *in vivo* de las células, bajo el supuesto de que una célula cancerosa lo era por sus daños internos y no por modificaciones de otros niveles de organización multicelular o social.

Esta forma de abordar celularmente el problema del cáncer influyó en la prioridad y jerarquías de investigación de los institutos mundiales dedicados a ello y, por lo tanto, en los criterios de referencia de las revistas científicas. La ideología (forma cotidiana y acrítica de un modo de conciencia) emanada de esta tendencia puso en alto la posibilidad de que casi todas las características humanas, incluyendo el cáncer, pudieran tener una base parcialmente genética. Un ejemplo de esto es la propuesta de salud pública de la medicina genómica como aquella que

permitirá personalizar la práctica médica y entender cómo las variaciones genéticas, o polimorfismos, pueden relacionarse con factores ambientales y con fenotipos patológicos.

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

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

PRINCIPALES LIMITACIONES DE LOS TRABAJOS ESPECÍFICOS Y GENERALES BASADOS EN EL ENFOQUE GENÉTICO-MOLECULAR

Pese a la gran incidencia y éxito de las metodologías y categorías explicativas del paradigma genético molecular del cáncer, son ellas mismas las que han mostrado que el cáncer es un problema que trasciende el ámbito de los procesos genéticos.⁴

En el cuadro 2.1 se muestran algunos de las principales retos que no han podido ser superados desde una visión centrada en los procesos genéticos y celulares.

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

EMERGENCIA DE LAS LLAMADAS “ENFERMEDADES COMPLEJAS”

Se han denominado “enfermedades complejas” a los padecimientos que tienen esta propiedad de tener múltiples factores no reducibles a un sólo factor causal, hereditario o ambiental. Hoy se sabe que las enfermedades más comunes como el cáncer, la diabetes (Marx, 2002) o las enfermedades psiquiátricas son enfermedades multifactoriales.

Uno de los retos que plantean estas enfermedades es el de poder entender el papel que juegan tanto el ambiente como los procesos heredables en la etiología

³ Es tan radical esta concepción que Bruce Albert, en uno de los principales libros de la biología molecular de la célula, considera a la célula como una mediación del ADN: “The single cell therefore, is the vehicle for the hereditary information that defines species”, (Alberts, et al., 2002, p.3).

⁴ Cfr. Kiberstis & Roberts (2002).

1. Nivel intracelular

Lo que parecía ser una enfermedad explicable por la mutación de algunos genes específicos, hoy es una enfermedad en la que están implicados más de 290 tipos de genes, y en la que mutaciones en más del 1 % de los genes contribuyen a la aparición del cáncer. Poco se sabe del modo en cómo esta incesante cantidad de genes interacciona para generar el fenotipo canceroso.

2. Nivel extracelular

La metástasis es el proceso que engloba en sí mismo muchas de las posibilidades de interacción que pueden darse en el interior del organismo. Desde la constitución de un microambiente que posibilite la sobrevivencia de las células cancerosas, hasta el rompimiento e invasión en otros tejidos, el proceso de metástasis está impregnado de interacciones entre la célula, la matriz celular, el tejido, así como factores regulatorios de nivel parácrino. Poco se sabe de los mecanismos por los cuales las células logran realizar tales procesos y los modos en que adquieren tales capacidades fisiológicas.

3. Nivel transcelular

Relegado por el carácter genocéntrico de la mayoría de las investigaciones biomédicas, el componente cultural, evolutivo y social del cáncer ha sido poco integrado dentro de las investigaciones. Poco se ha hecho para incorporar las determinaciones no celulares y no biológicas dentro de la concepción científica del cáncer.

Tabla 2.1: Crisis de la comprensión biológica del cáncer en 3 niveles esenciales.

de la enfermedad. Para el caso del cáncer los factores no heredables o ambientales parecen ser más importantes de lo que la visión genética consideraba.⁵

Pero el “ambiente” es una palabra que en sí misma abarca una gran cantidad de procesos diferenciados, ya que pueden ubicarse desde procesos de exposición a ciertas sustancias, hasta los hábitos culturales que las sociedades instauran en su cotidianidad. Es así que todos los retos que plantean las enfermedades complejas no son reducibles a enfoques de una sola disciplina científica, sino que la comprensión de su causalidad, desarrollo, prevención y tratamiento requiere forzosamente de estudios interdisciplinarios. Comprender los modos en que tales “factores” se articulan en el cáncer es uno de los principales retos de las ciencias biomédicas, y el avance en este sentido ayudará a clarificar no sólo lo que el cáncer es, sino lo que la “complejidad” intenta significar.

RETOS Y EJEMPLOS DE LA INTEGRACIÓN DE CONOCIMIENTOS

Comprender las causas, mecanismos e implicaciones del cáncer, exige tener la capacidad para integrar el conocimiento generado acerca de esta enfermedad a lo largo de siglos de investigación y de la producción exponencial de descubrimientos realizados en las últimas décadas.

⁵ “The discussion of the aetiology of human disease originates from the dichotomy of nature and nurture in twin studies, well before the discovery of the double helix. Since the 1960s, some 75–90 % of cancer has been thought to be environmental (that is, not heritable)”, (Hemminki, et al., 2006, p.960).

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

La IARC ha elaborado una serie de estudios monográficos acerca de los factores y tipos de cáncer que existen. En el año 2003 publicó un reporte único que incluye la frecuencia de la enfermedad en diferentes países, su incidencia, mortalidad y las principales causas del cáncer. Este reporte incluye un resumen de los mecanismos moleculares y celulares del proceso canceroso, una actualización de las formas de prevención, así como avances para el ámbito clínico (IARC, 2011). El esfuerzo realizado es monumental ya que requirió el trabajo de múltiples institutos de diferentes países en diversas líneas de investigación. Sin embargo, en este estudio la IARC no profundiza en los alcances y limitaciones de la concepción molecular del cáncer, y de hecho su revisión biomédica apenas menciona los mecanismos relacionados con el microambiente celular, la matriz extracelular y el sistema inmune.

Por su parte, la WHO ha construido informes que buscan integrar y clasificar los diversos tipos de tumores cancerosos: del sistema digestivo (2010b); de cabeza y cuello (2017a); de tejido conectivo y hueso (2013); órganos reproductivos femeninos (2014); de mama (2012); de sistema urinario y órganos reproductivos masculinos (2016); de sistema nervioso central (2007); de pulmón, pleura, timo y corazón (2015); de órganos endocrinos (2017b); y de tejidos hematopoiéticos y linfoides (2008). Cada uno de estos libros discute extensivamente con información clínico-patológica, epidemiológica y genética, los diversos aspectos de las enfermedades cancerosas presentes en tales regiones del cuerpo. Sin embargo, la gran cantidad de información específica no se articula en un esquema genérico que permita ubicar las determinaciones esenciales del cáncer y las principales líneas de investigación básica.

Otro libro que a lo largo de 30 años ha intentado integrar los principales aspectos del cáncer necesarios para formular su comprensión y tratamiento, es el de *Cancer Medicine*, coordinado por Holland y Frei (2003), el cual aborda en 9 partes algunos de los principales problemas relacionados con el cáncer, incluyendo fundamentos científicos, diagnóstico, tratamiento, gestiones multidisciplinarias y abordajes específicos. Este libro da un panorama mucho más fundamentado de los procesos biológicos que se entranan en el cáncer; sin embargo, existen abismos importantes y problemáticas no formuladas entre cada capítulo, por ejemplo, entre los modelos genéticos y los procesos histológicos que, si bien son desarrollados por separado, el puente que los une permanece ausente.

Algo similar sucede con el libro *Cancer Handbook* (Alison, 2004) publicado originalmente por el grupo de *Nature*, y que siguiendo un esquema similar al de Holland, presenta seis ejes temáticos generales, que incluyen: las bases moleculares de la célula y de la organización tisular, las causas y prevención del cáncer, diagnósticos, oncología sistemática, modelos y tratamiento. El libro de Holland intenta juntar en un mismo espacio muchas de las principales líneas de investigación vigentes

sobre el cáncer; si bien incorpora algunos debates, no logra tampoco clarificar los principales problemas que hoy interpelan las investigaciones sobre el cáncer y no logra tampoco cruzar conscientemente las fronteras de las disciplinas biológicas.

Es claro que la ausencia de ciertos debates y polémicas obedece a que estos libros buscan poner lo “sabido” sobre la complejidad del cáncer, sin extender los debates sobre cada aspecto de su fenomenología, cumpliendo así un papel relevante en la difusión del marco conceptual vigente sobre el cáncer. Otros libros, más enfocados en las ciencias biomédicas y la biología molecular de las células, logran evidenciar con más claridad lo que el paradigma genómico-funcional significa en el estudio del cáncer. Por ejemplo, el libro coordinado por Bruce Alberts, *Molecular Biology of the Cell*, inicia dejando claro que la célula es el vehículo del ADN, y concluye con un capítulo sobre el cáncer donde logran articularse muchos de los procesos moleculares desarrollados previamente.

En todos estos libros, la fenomenología del cáncer permanece claramente dentro de las fronteras de las ciencias que comúnmente estudian tales fenómenos, y en algunos casos, las propuestas emanadas de otras disciplinas, como las matemáticas o la física, son incorporadas como propuestas técnicas (como la integración computacional) y no como propuestas conceptuales o categorías nuevas. A pesar de esto, todos los libros plantean de una u otra manera que el cáncer implica preguntas y problemáticas generales sobre la vida y sobre los modos en que los humanos vivimos la enfermedad.

CÁNCER Y PROBLEMÁTICAS GENERALES DEL ESTUDIO DE LA VIDA

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

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

- ¿Cuáles son las leyes y mecanismos (si es que hay) de la sociedad celular (más allá de la proliferación, diferenciación y muerte de células) en los organismos multicelulares?
- ¿Cómo se establecieron estas leyes a lo largo de la evolución y a lo largo del desarrollo embrionario?
- ¿Cómo es que el ambiente ecológico, físico, social y cultural determina y es determinado por la dinámica biológica? (Strohman, 2002).

- ¿Cómo se auto-organiza la complejidad biológica? (AAAS, 2002; Oltvai & Barabási, 2002).
- ¿Cómo el sistema determina y es determinado por sus partes constituyentes? (Kitano, 2002).

Así pues, la forma de plantear estas preguntas sobre el cáncer y sobre la vida constituye un marco teórico fundamental (aunque solo sean supuestos), que, *a priori*, dirigen ya las investigaciones y los recursos sociales para resolverlas (Kafatos, 2002; Jiménez-Sánchez, 2003a; 2003b).

El que exista una crisis o interpelaciones a los planteamientos genéticos sobre el cáncer, son una invitación no para negar los aportes trascendentales que ha hecho esta metodología, sino para superar sus limitaciones e incrementar sus alcances y contribuir de este modo en el diseño de mejores tratamientos para las personas que padecen esta enfermedad. Es también un llamado a tener una disposición humilde ante las limitaciones expresas de las metodologías que se usan y ante las nuevas propuestas que emergen desde la alteridad de los paradigmas y disciplinas vigentes.

LOS SISTEMAS COMPLEJOS EN EL ESTUDIO DEL CÁNCER Y DE LA VIDA

En los últimos años se han consolidado distintas posturas teóricas que buscan resolver algunas de las preguntas fundamentales y los dilemas de la auto-organización de la complejidad biológica que abre el problema del cáncer. Grandes aportaciones han hecho los sistemas complejos (en física) y la dinámica no lineal (en matemáticas) en el entendimiento de estas problemáticas de frontera (Waddington, 1977; Laughlin, et al., 2000; Oltvai & Barabási, 2002).

Las investigaciones elaboradas a través de categorías como *caos*, *criticalidad auto-organizada*, *redes complejas*, *tensegridad*, *protectorados*, así como las metodologías de los sistemas complejos y la dinámica no lineal, representan una novedosa y revolucionaria propuesta para la comprensión de la complejidad. Su novedad se hace evidente en sus modelos explicativos, donde la investigación no busca únicamente la descripción mecánica de los procesos (paradigma molecular), sino los principios causales o restrictivos que determinan la auto-organización y la emergencia de nuevas propiedades de la materia y de la vida (Solé y Manrubia, 1993; Cocho y Miramontes, 2000).

La vida se organiza a través de una estructura jerárquica donde el organismo representa un sistema de subsistemas tisulares y celulares, y al mismo tiempo, como un subsistema dentro de una población y ecosistema determinado. Las ciencias de los sistemas complejos han abordado precisamente las propiedades que emergen cuando diversos componentes de un sistema interactúan de tal modo que producen un efecto no explicable desde sus propiedades aisladas.⁶ Y es que las propie-

⁶ "Complexity arises, [...] when we have a large system *and* when the system divides into a number of components that interact with each other in ways that amount to something more than the uniform, frequent elastic collisions", (Simon, 2005, p.xi).

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

Aunque el uso de modelos matemáticos en el estudio del cáncer desde la perspectiva de los sistemas complejos es común, estos modelos no han sido exclusivos de tales disciplinas. De hecho, en una revisión reciente, Anderson & Quaranta (2008) plantea que los modelos matemáticos en cáncer pueden agruparse en dos grandes categorías: descriptivos y mecanicistas. Para los primeros, el objetivo se ha concentrado en el estudio de los parámetros cuantificables de las dinámicas celulares, tratando de obtener datos relevantes en la descripción molecular de la enfermedad. En cambio, en los modelos mecanicistas se retoman aspectos específicos para extraer propiedades y comportamientos fundamentales y poder explicar los procesos biológicos que los ocasionan (Anderson & Quaranta, 2008). Los estudios de ambos tipos de modelos, pero fundamentalmente los segundos, parecen confirmar una de las principales hipótesis de los sistemas complejos: que el cáncer, aun cuando resulta del comportamiento de células individuales, son sus interacciones colectivas con el microambiente las que determinan sus propiedades invasivas, por lo que el potencial invasivo propio del cáncer no podrá explicarse desde el estudio del comportamiento de las células individuales.

Así pues, los sistemas complejos están planteando nuevas formas de estructurar los diseños de investigación sobre el cáncer, y que comúnmente se centran sobre las propiedades de componentes individuales. No sólo representan técnicas alternativas a las usadas por la biología molecular, sino que se está hablando de nuevos conceptos como robustez, auto-organización y criticalidad en la descripción básica de la enfermedad, retomando, además, la necesidad de comprender a la enfermedad en diversas escalas de organización de la vida. Con mayor frecuencia están apareciendo trabajos que desarrollan algunas de las categorías y modelos que emanan desde las ciencias de los sistemas complejos, por ejemplo, los de redes complejas y de tensegridad que se abordarán en este trabajo.

Sin embargo, la discusión sobre tales modelos no puede reducirse a cuestiones puramente metodológicas, sino que es necesario estudiar las implicaciones más relevantes del uso de estas categorías y modelos en el estudio del cáncer y de la vida. Y es que si tales metodologías y categorías surgen desde disciplinas científicas distintas, es necesario estudiar el alcance, riesgo y perspectivas que tienen el uso de tales concepciones; tarea que se relaciona con el problema aún más amplio sobre el establecimiento de puentes entre disciplinas científicas, es decir, *el problema de la interdisciplinariedad*.

CÁNCER Y EL PROBLEMA DE LA INTERDISCIPLINA

Como podemos ver, las implicaciones de las propuestas que emanan desde disciplinas como los sistemas complejos representan sólo uno de los retos que la enfermedad está planteando a diversas disciplinas tanto de las ciencias naturales como

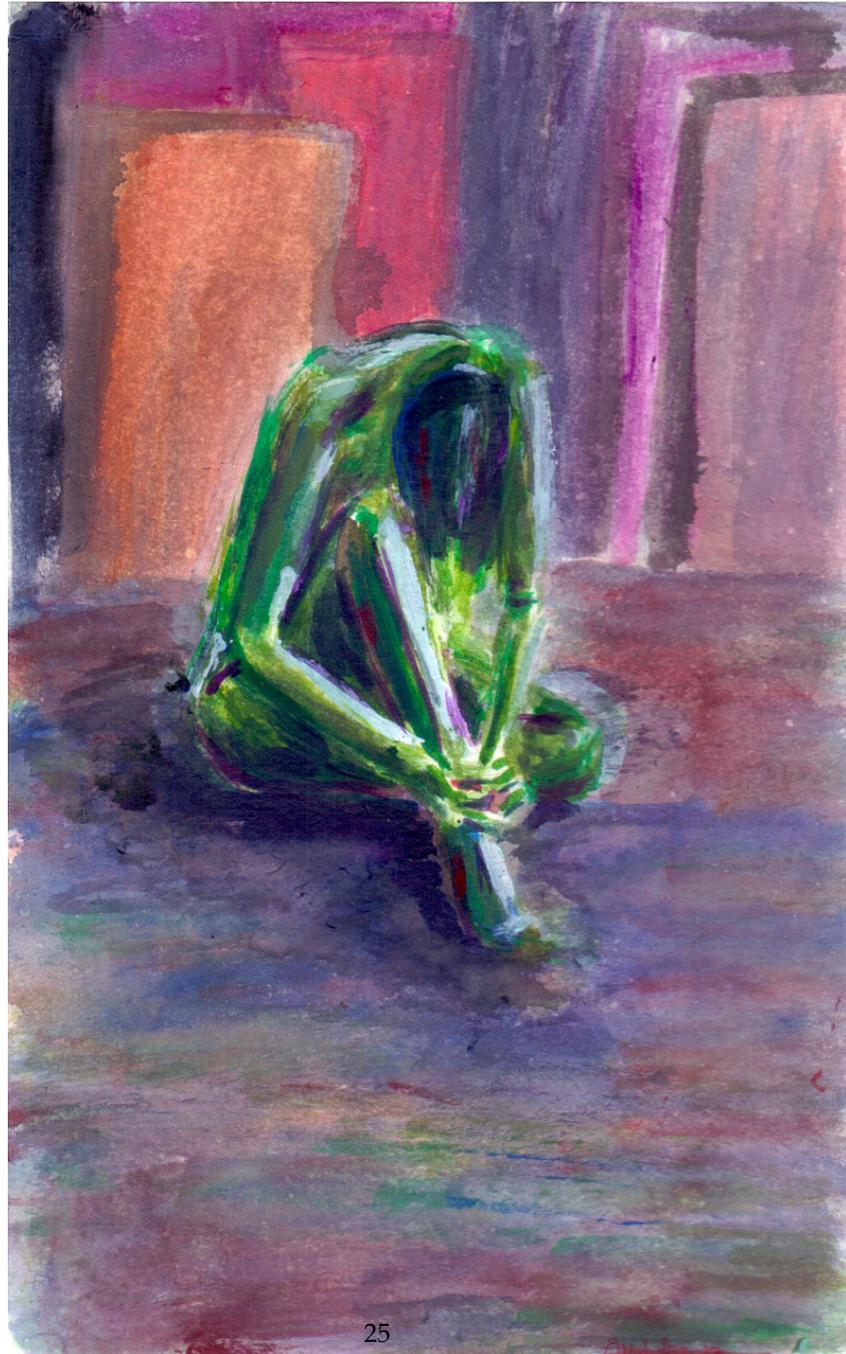
de las ciencias sociales (Kogevinas, et al., 1997). Desde los estudios de la causalidad del cáncer, hasta la comprensión de sus mecanismos y posibles tratamientos, el cáncer ha sido planteado como una enfermedad no reducible a un sólo proceso biológico, evolutivo o social. Los modos en que estos procesos se concatenan exige la integración de marcos teóricos que se han aplicado para estudiar cada uno de ellos.

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

Si bien no existe una definición común, la *interdisciplina* ha sido considerada como una intención histórica de unión e integración de marcos teóricos provenientes de diversas disciplinas, mediante trabajos cuyo diseño y metodologías no están limitadas a alguna de ellas.⁷

Resumiendo: en los siguientes capítulos esperamos contribuir a la construcción de puentes entre disciplinas para abordar la pregunta: ¿Qué es y por qué ocurre el cáncer?

⁷ "Interdisciplinary research is any study or group of studies undertaken by scholars from two or more distinct scientific disciplines. The research is based upon a conceptual model that links or integrates theoretical frameworks from those disciplines, uses study design and methodology that is not limited to any one field, and requires the use of perspectives and skills of the involved disciplines throughout multiple phases of the research process", (Aboelela, et al., 2007, p.341).



Ya veis: quiero recordarlo todo, sin omitir nada, ni el más insignificante detalle; quiero decirlo todo a la vez, compendiarlo en un momento, reducirlo a un acto... y no puede ser. Los detalles, los detalles son el todo...

Fedor Dostoievski, *La mansa*.

* * *

El cuerpo humano es un sistema multicelular constituido por cerca de 10^{14} células (100 millones de millones), cada una de las cuales guarda una continuidad con la célula fertilizada en el momento de la concepción. La gran mayoría de estas células del cuerpo humano son renovadas continuamente (Hall, 2015). De hecho, aproximadamente 250 mil millones de neutrófilos y un número equivalente de eritrocitos son reemplazadas cada día de nuestras vidas por división celular (Ross, 1998).

Aunque en los cordados modernos puede haber entre 100 y 300 tipos de células, todas comparten un mismo genoma. Seis mil millones de nucleótidos deben ser copiados en cada una de las divisiones celulares que implica mantener a un organismo multicelular. Si el cáncer es una enfermedad genética, que se origina por mutaciones en el ADN, resulta difícil creer que en cada una de las miles de millones de divisiones celulares que se hacen en el cuerpo, no existan errores de replicación. Pero resulta aún más increíble el pensar en los mecanismos que permiten que el cuerpo humano conserve su estructura funcional pese a este continuo reemplazo de células. El modo en que las estructuras multicelulares se originan y se mantienen se relaciona directamente con el cáncer, ya que esta enfermedad se ha descrito como una enfermedad que subvierte las reglas que rigen el comportamiento de las células dentro de la totalidad del organismo multicelular.

La idea o analogía del cuerpo humano como una sociedad celular sana donde existen leyes de comportamiento se ha usado por varios autores para plantear que el cáncer es la negación o la "rebeldía" de unas cuantas células a tales leyes (Weinberg, 1999). Siguiendo esta analogía, podemos observar que la comprensión del cáncer va íntimamente ligada a la comprensión que tengamos del origen y desarrollo de las leyes que gobiernan la sociedad de células que representa el organismo multicelular.

Así pues, el cáncer se relaciona con el desarrollo, en tanto que plantea la emergencia de nuevas formas de comportamiento celular, el cambio en la dinámica de expresión de genes, así como la recapitulación fenoménica de los distintos procesos morfogénicos, como son la migración y la constitución de microambientes. Asimismo, el cáncer se relaciona con la homeostasis, en tanto que plantea una disrupción de los mecanismos de control de las variables y dinámicas de la totalidad del organismo en su relación con el ambiente.

NOCIONES GENERALES SOBRE EL DESARROLLO BIOLÓGICO

Procesos generales

Si bien el proceso del desarrollo es una totalidad de cambios, ha sido necesario dividir y fraccionar ciertos procesos y mecanismos para poder investigar su vasta e intrincada complejidad. Hay al menos cinco principales procesos en el desarrollo de los organismos multicelulares:

- a) *División celular*. Después de la fertilización, sigue un periodo de rápida división celular donde el cigoto se divide en células más pequeñas, sin incremento de su masa celular, creando poco a poco una capa epitelial que lo aísla del medio externo.
- b) *Formación de patrones*. Es el proceso por el cual se organiza un patrón espacial y temporal de actividad celular dentro del embrión, de tal modo que se desarrollen estructuras ordenadas. Inicia con el trazado del plan corporal, definiendo los principales ejes del embrión (ventral-dorsal, anterior-posterior). Posteriormente las células se agrupan en las distintas capas embrionarias –el ectodermo, mesodermo y endodermo. A través de formación de patrones, las células de estas capas embrionarias adquieren diferentes identidades, emergiendo de este modo patrones espaciales de diferenciación. En vertebrados, el endodermo dará lugar al intestino, hígado y pulmones; el mesodermo al esqueleto, músculos, riñón, corazón y sangre; y el ectodermo a la piel y el tejido nervioso.
- c) *Morfogénesis*. Es el proceso por el que el embrión se constituye en formas tridimensionales. El proceso más representativo es el de la gastrulación: una vez que el huevo o cigoto se ha dividido para producir la blástula –una esfera hueca cuya superficie está compuesta de células–, algunas células comienzan a migrar hacia el interior de la esfera para formar el intestino y otros tejidos internos.
- d) *Diferenciación celular*. Es el proceso mediante el cual las células comienzan a diferenciarse, estructural y funcionalmente unas de otras. La diferenciación es un proceso gradual, las células comúnmente atraviesan varias divisiones antes de quedar totalmente diferenciadas. En los seres humanos, el huevo fertilizado produce al menos 250 tipos de células.
- e) *Crecimiento*. El crecimiento puede verse como: multiplicación celular, incremento del tamaño celular y depósito de material extracelular. Asimismo el crecimiento puede ser morfogenético, ya que las diferentes tasas de crecimiento entre órganos o entre partes del cuerpo pueden generar cambios en la forma global del organismo.

Comportamientos celulares durante el desarrollo

Aunque el genoma es virtualmente idéntico en cada célula del cuerpo, las células no difieren porque tengan diferente información genética, sino porque la expre-

san de manera diferente. Esta expresión selectiva de los genes hace que existan diferentes comportamientos celulares.

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

- a) *Cambios en los estados de diferenciación.* El cambio en los patrones de expresión y de actividad genética hace que existan identidades celulares que determinan su comportamiento futuro y provocan eventualmente su diferenciación final. Esto resulta en la creación de células con diferentes características en diferentes ubicaciones de la anatomía corporal.
- b) *Interacción y señalización célula-célula.* La capacidad de las células para producir y responder a señales para la mutua diferenciación es crucial en el desarrollo, y se produce por la coordinación de los comportamientos celulares individuales con el de las células vecinas.
- c) *Movimientos celulares y cambios en las formas celulares.* La reorganización llevada a cabo por las células para crear tejidos y órganos requiere que éstas cambien su forma o se muevan para producir las fuerzas mecánicas que requiere la morfogénesis. La contracción de grupos de células provocada por el citoesqueleto de las células es determinante para la formación, por ejemplo, del tubo neural. La adhesión entre células mediante moléculas especializadas mantiene la estructura de los tejidos y puede también guiar la migración de células, por ejemplo, la migración de células neurales que dejan el tubo neural para formar estructuras en todo el cuerpo.
- d) *Proliferación celular y apoptosis.* El crecimiento implica la proliferación de células que, como se dijo, puede también ser un factor determinante en la formación de órganos y extremidades. La apoptosis o muerte celular programada es imprescindible para el desarrollo de formas, como la de los dedos o las manos.

Si bien el desarrollo muestra una complejidad abrumadora y un reto constante para las categorías biológicas usadas por siglos, este proceso todavía sigue siendo reducido a su aspecto molecular, poniendo en segundo plano los aspectos no genéticos.¹

Organización biológica

El estudio del desarrollo funda ya una jerarquía de organización de los organismos multicelulares, de acuerdo a su ubicación y estado de diferenciación dentro del desarrollo del individuo. Como hemos visto, la especialización de las células ocurre cuando éstas asumen un "rol" o destino estructural y funcional dentro del

¹ "We can therefore describe and explain developmental process in terms of how individual cells and groups of cells behave. Because the final structures generated by development are themselves composed of cells, explanation and description at the cellular levels can provide an account of how these adult structures are formed", (Wolpert, et al., 2002, p.13).

organismo en general. El mesodermo, por ejemplo, se diferencia en células musculares, óseas, fibroblastos y en las células de la dermis de la piel. Este carácter por el que las células se desarrollan hacia estructuras previsibles, se le llama "*cell fate*", para distinguirlo de aquellas células "específicas" que irreversiblemente se han desarrollado hacia un estado determinado.

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

Con base en estas potencialidades de desarrollo se ha establecido una jerarquía celular que resulta imprescindible para entender los procesos de regulación histológica, así como para comprender las nuevas teorías "embriológicas" (Marshall, 2001) sobre el cáncer:

- a) *Célula troncal embrionaria*. En la base de todas las jerarquías están las células troncales embrionarias. Éstas son referidas como "totipotenciales". Pueden ser separadas del embrión y formar por sí mismas embriones completos, como pasa con los mellizos. Estas células pueden ser aisladas y crecidas en cultivo y después de 4 meses siguen teniendo la capacidad para formar células de cualquiera de las 3 capas embrionarias. En el desarrollo inicial, éstas células son abundantes, sin embargo, conforme el organismo se desarrolla, el potencial celular se va restringiendo hasta que sólo quedan células troncales en los tejidos, que son empleadas para la regeneración de los mismos.
- b) *Células troncales*. Las células troncales se encuentran en el punto de origen de la producción celular de un tejido específico y pueden producir un flujo continuo de células. Tienen 4 características fundamentales:
 - No están diferenciadas terminalmente (o están indiferenciadas con respecto al tejido que las rodea).
 - Pueden dividirse ilimitadamente.
 - Son capaces de automantenerse y producir progenie diferenciada.
 - Pueden regenerar tejido después de un daño.
- c) *Células de transición amplificadoras*. Denominadas transitorias porque son células que están en una etapa intermedia entre el carácter de la célula troncal y el de la diferenciada; divisible o amplificadora, porque los ciclos de división que llevan a cabo tienen el efecto de amplificar el número de progenie diferenciada que resulta de una división de célula troncal. Estas células se expanden a través de divisiones hasta madurar en células funcionales ya diferenciadas.
- d) *Células de transición simple*. Estas células han dejado de dividirse y comienzan a diferenciarse, hasta que eventualmente, después de envejecer, son desechadas del tejido al final de su ciclo de vida. Esta es una forma de muerte programada.

De este modo, podemos ver que la evolución en los tejidos animales está organizada en una familia jerárquica, con las células responsables de la producción celular en la base y las funcionales en la parte superior. La expansión de células troncales inevitablemente incrementará la producción celular (regeneración acelerada, que produce hiperplasia), mientras que la remoción de células troncales reducirá o removerá la producción celular (generando aplasia o hipoplasia).

La ventaja de esta organización es que sólo son necesarias unas cuantas células para mantener a un organismo entero. Generalmente estas células troncales tienen un ciclo celular lento que permite la estabilidad genética, al tener tiempo para reparar cualquier daño genético. Un número pequeño de células troncales, seguidas de aproximadamente cinco generaciones de células de transición amplificadoras, logran crear un ambiente en el cual el riesgo de sufrir una mutación (durante la división) ocurre mayoritariamente en las células de transición (que están en último término separadas del tejido), en lugar de ocurrir en las células troncales.

Interacción célula-ambiente como determinante del proceso ontogénico y canceroso

Particularmente importante en este microambiente es el basamento membranal sobre el que las células epiteliales se asientan. Este consiste en una matriz extracelular altamente organizada, constituida de proteínas como colágeno y lamininas. Los efectos de la matriz están mediados principalmente por las moléculas de adhesión como las cadherinas e integrinas. Las moléculas de adhesión ayudan a la célula a conectar el medio externo con el interno en dos formas: transduciendo señales que provienen de las interacciones con la matriz, y mediando uniones estructurales entre el citoesqueleto y la matriz extracelular de otras células.

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

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

HOMEOSTASIS: ADAPTACIÓN Y PATOLOGÍA, PUNTO DE PARTIDA DEL CÁNCER

El organismo es una totalidad. Es decir, a pesar de que pueda ser reducida a sus elementos para estudiarlos e investigarlos, es necesario recordar que éstos forman parte de un organismo o totalidad biológica que debe enfrentarse como tal a un ambiente adverso. La sobrevivencia está llena de dificultades y contradicciones:

el potencial reproductivo de las especies está muy por encima de los valores observados en la naturaleza (Futuyma, 1998). Así pues, los organismos deben tener las estructuras biológicas necesarias para poder reproducirse en un ambiente que constriñe constantemente la posibilidad de ello. Desde esta perspectiva evolutiva, se afirma que todas las lesiones de órganos y tejidos, es decir, todas las enfermedades, conllevan en mayor o menor medida una alteración estructural en la dinámica celular (Kumar, et al., 2005).

Un organismo multicelular tiene la capacidad de mantener un estado dinámico de equilibrio de un medio interno, que mantiene estable las estructuras y las funciones del cuerpo y de las células. Sin embargo, estados severos de estrés fisiológico y ciertos estímulos patológicos pueden producir adaptaciones celulares y sistémicas en el nivel fisiológico o morfológico, por los que emergen nuevos estados alterados, preservando la viabilidad de la célula y modulando sus funciones como respuesta a tales estímulos. Si son excedidos los límites de una respuesta adaptativa, o en algunos casos cuando la célula o el sistema son expuestos a un agente o estímulo dañino, seguirá una serie de eventos denominados "*cell injury*" en el nivel celular o "enfermedad" en el nivel sistémico. Este proceso es reversible hasta un cierto punto, pero si el estímulo dañino persiste o es lo suficientemente severo desde el inicio, la célula o el sistema alcanza el *punto de no retorno* y sufre un daño irreversible y en última instancia la muerte. La adaptación, el daño reversible y la muerte, tanto en el nivel celular como en el sistémico pueden considerarse estados de un daño progresivo de las funciones y estructuras normales.

La homeostasis requiere que el organismo sea capaz de detectar la presencia de cambios en el medio y de controlarlos. Una pequeña variación respecto al nivel establecido iniciará una respuesta homeostática que restituirá el estado deseado del medio. Así, algunos enfoques de la patología contemporánea consideran que todas las enfermedades pueden ser explicadas y reducidas a cambios en la estructura y función celular. Incluso la muerte celular debe estar regulada en este "*cell fate*" o destino celular por el que las células de un organismo celular se diferencian hasta ser células contingentes para mantener las estructuras del organismo.

El cáncer, visto como proliferación desmedida de células indiferenciadas y disrupción de los mecanismos de control y compartimentalización sistémica, tiene una estrecha relación con todos los procesos organísmicos. Sin embargo, las investigaciones contemporáneas han focalizado su estudio sobre la comprensión y explicación del ciclo celular, ya que de este modo se podría explicar en última instancia la forma en que pueda darse una proliferación desmedida de células (mediante la alteración de los mecanismos que regulan los procesos de división celular en los organismos multicelulares).

El ciclo celular se vuelve así un eslabón esencial en el desenvolvimiento de la complejidad funcional de un organismo multicelular.² Este incluye tanto el cre-

² Sin embargo, aún existe un debate sobre el estado basal o nominal del estado del ciclo celular. Toda consideración del ciclo celular ha tenido que poner como supuesto si el ciclo celular por default tiende al estado de quiescencia, lo que implicaría que el ciclo celular estará gobernado por señales positivas, como la de factores de crecimiento. Esta ha sido llamada la hipótesis del control positivo, y es la que ha sido más aceptada y divulgada en el terreno de la ciencia. Por otro lado, si se asume que

cimiento celular, la mitosis o división, el envejecimiento y la apoptosis o muerte celular programada. El cáncer será entonces el fenotipo celular que rompe con la homeostasis celular del organismo.

EL FENOTIPO CELULAR CANCEROSO

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

Bajo condiciones apropiadas, las células normales que crecen en un medio de cultivo pueden ser alteradas hacia células tumorales, que inducen la formación de tumores cuando son inoculadas en animales. A este proceso se le ha llamado transformación (Martin, 1996).

Cuando las células son tomadas de un organismo vertebrado y colocadas en cultivo, muestran un crecimiento de varias divisiones hasta que entran en un estado de envejecimiento en el que el crecimiento cesa. Este periodo es seguido de una crisis, en la que la mayoría de las células mueren. Por ejemplo, los fibroblastos humanos se expanden exponencialmente en cultivo cerca de 50 veces, después de las cuales disminuyen su crecimiento y entran en el estado de envejecimiento. Las sobrevivientes son capaces de dividirse indefinidamente, pero sus propiedades han cambiado. La naturaleza de la crisis es poco entendida, pero en principio ésta comprende el proceso de “*inmortalización*”, es decir, la superación del envejecimiento celular y la apoptosis. En la etapa de crisis hay una muerte masiva, daños graves en los arreglos cromosomales, y la ocasional célula que logra sobrevivir (1 en 100) tiene la capacidad de multiplicarse sin límite, es decir, se vuelve “*inmortal*”.

Hemos visto ya que el cáncer ha sido considerado una enfermedad que se gesta en el nivel genético y que tal daño puede ser ocasionado por la acción de agentes ambientales o procesos estocásticos. Así, se ha mostrado que un tumor está formado por la expansión clonal de un precursor celular somático (no embrionario) que ha sido el sujeto del daño. Es así que una explicación genética y celular del cáncer implica justamente explicar cómo es que las células normales adquieren un comportamiento cancerígeno, el cual se define del siguiente modo:

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

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

el estado basal es la proliferación misma, el control es necesariamente mediado por señales negativas, representado por factores de inhibición. Desde esta perspectiva el fenómeno de quiescencia observado en las neuronas sería la excepción y no la regla de la dinámica reproductiva de las células en los animales. Como veremos, esto puede ser uno de los puntos de debate y de nuevas teorías sobre el cáncer (Sonnenschein & Soto, 1999).

de su microambiente. Esta “liberación” de la dependencia de señales exógenas, altera un importante mecanismo homeostático que opera para asegurar el adecuado comportamiento de las células en los tejidos (Hanahan y Weinberg, 2000; 2011).

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

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

3. *Control deficiente de la muerte celular y la diferenciación. Evasión de la apoptosis.*

En la génesis de los tumores hay una etapa en que deben de evitar o superar la muerte por apoptosis. La evasión puede ser provocada de muchos modos, sin embargo, el modo más común parece ser por mutación del gen p53. La inactivación de esta proteína se ha visto en más del 50 % de los cánceres humanos y se materializa como la ausencia de componentes que monitorean daños en el ADN que pueden inducir apoptosis. Las células cancerosas pueden alterar los sistemas de diferenciación celular (donde se presenta una migración y diferenciación progresiva de células), rompiendo el balance de génesis y destrucción de la homeostasis histológica.

4. *Potencial replicativo ilimitado.*

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

5. *Genéticamente inestables.*

Existe un incremento en la tasa de mutación. Defectos en la reparación local del ADN o de los errores de replicación. Problemas para mantener la integridad de los cromosomas: translocaciones cromosomales o aneuploidias (Gibbs, 2003).

6. *Angiogénesis.*

El oxígeno y los nutrientes suministrados por los vasos sanguíneos son cruciales para la función y sobrevivencia celular, obligando virtualmente a todas las células a mantenerse en una distancia máxima de 100 μm del vaso sanguíneo que las irriga. La neovascularización es un prerrequisito para la rápida expansión clonal de los tumores. La activación de la angiogénesis requiere de varios factores, el más importante de ellos es el factor de crecimiento vascular (VEGF).

7. *Invasión y metástasis.*

Para ser metastáticas, las células cancerígenas deben de sobrevivir y proliferar en ambientes ajenos. Esta localización de células en lugares distantes es la causa del 90 % de las muertes por cáncer. Para que las células puedan salir

del tumor primario, invadir tejidos locales y establecer nuevas colonias, se requiere de:

- Invasión. Requiere que haya alteración de mecanismos de adhesión (citoesqueleto).
- Escapar del vecindario y establecer nuevas colonias. Para esto debe de invadir vasos sanguíneos o linfáticos, cruzar la lámina basal y la capa endotelial; salir de la circulación, sobrevivir y proliferar en el nuevo ambiente celular, crear mecanismos de alimentación (angiogénesis).
- Moléculas involucradas incluyen proteínas de adhesión (CAMs), integrinas, proteasas, etc.

8. *Coimplicación de células y tejidos vecinos.*

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

Y aunque actualmente este enfoque reconoce la importancia causal del microambiente celular y el estroma, así como de la posible recapitulación del programa de transición epitelio mesénquima, persiste una visión donde el comportamiento celular es el nivel fundamental, y los daños genéticos la principal causa.

BASES GENÉTICAS DEL COMPORTAMIENTO CANCEROSO

Las características antes mencionadas, que definen y distinguen a las células cancerosas de las normales, han sido objeto de estudio por el paradigma genético-molecular en la mayor parte del siglo XX. Una vez que se estableció la idea mínima del cáncer como una enfermedad genética, es decir, como una enfermedad que se origina por mutaciones en células somáticas, se inició una larga aventura por desentrañar las mutaciones relevantes y el modo en que éstas incidían en el comportamiento celular.

Hasta el 2013 se conocían cerca de 350 genes, es decir, más del 1.6 % del total de los genes del genoma humano (calculado en 22,000 genes, aproximadamente), que están mutados y que tienen una relación causal en el desarrollo del cáncer (Futreal, et al., 2004; Stratton, Campbell & Futreal, 2009).³

Los genes críticos del cáncer han sido agrupados en dos grandes categorías, de acuerdo al exceso en la actividad de los productos genéticos o en la inhibición de los mismos. En los primeros, donde una ganancia de función por mutación deriva en el cáncer, han sido llamados proto-oncogenes, y sus mutantes (formas sobreactivas), *oncogenes*. Los segundos, cuya pérdida de función por mutación provoca el daño, han sido llamados *genes supresores de tumor*.

³ Sin embargo, la cifra podría ascender a varios miles de genes (como en el caso del ratón).

Oncogenes

Fueron identificados inicialmente como genes virales que causaban transformación de las células infectadas. Sin embargo, una gran proporción de los oncogenes virales tienen su contraparte celular que realiza funciones normales de la célula. Los genes celulares son llamados proto-oncogenes y en ciertos casos su mutación o activación aberrante está asociada con la formación de tumores.

Los oncogenes han sido agrupados de acuerdo con su actividad, y entre ellos están: factores de crecimiento (*sis*, *KS*, *wnt1*, *int2*); receptores de factores de crecimiento (*erbB*, *kit*, *mas*, etc); proteínas G de transducción (*c-ras*, *src*); tirosinas quinasas intracelulares (*c-src*, *c-abl*); cinasas de serina y treonina (*c-raf*); factores de transcripción (*c-myc*).

La generación de oncogenes representa una ganancia de función en la que un proto-oncogene es activado inapropiadamente. Esto puede incluir un cambio por mutación, activación constitutiva, sobre-expresión o una falla en la inhibición de la expresión. Un ejemplo crucial de oncogene es *myc*, que se activa por traslocación.

Genes supresores de tumor

Estos genes (Boerner, Biscardi & Parsons, 2001) han sido detectados por deleciones (u otras mutaciones) que son tumorigénicas. Por otra parte, estos genes son definidos como recesivos, lo que implica que un alelo funcional del gene supresor de tumor es suficiente para que exista un funcionamiento normal de la célula. Los pacientes con historial familiar de cáncer, frecuentemente heredan un alelo normal y otro anormal del gen. Si el alelo normal es dañado, el efecto protector del producto del gene no existirá más.

Para darnos una idea del tipo de caracterizaciones que se hacen de cada uno de estos genes, cabe resaltar el gen supresor de tumor más importante: p53 (denominado así por su tamaño molecular). Éste codifica para una fosfoproteína nuclear, probablemente tetrámero, por lo que basta con un monómero mutado para que el tetrámero adquiera la conformación mutante. Ya que la proteína se encuentra mutada en casi todos los tipos de cáncer, sugiere que su gen no está relacionado con funciones específicas del tejido sino con procesos generales y comunes del control del ciclo celular. p53 es una proteína de unión al ADN que reconoce motivos de 10 nucleótidos gracias a su dominio central. p53 también puede unirse al ADN dañado y aumentar su expresión. Además, activa varias vías de señalización/regulación dependiendo del estado del ciclo celular y en etapas tempranas p53 representa un punto de chequeo que previene el progreso del ciclo, lo que permite la reparación de daños en el ADN.

Así pues, los genes comúnmente mutados en las células cancerosas (oncogenes y supresores de tumor), codifican para proteínas que participan de las vías que regulan el comportamiento social y el comportamiento proliferativo de las células dentro del cuerpo, en particular, los mecanismos por los que las señales de células vecinas pueden obligar a la célula a diferenciarse, dividirse o morir. Otros genes críticos del cáncer están involucrados en el mantenimiento de la estabilidad del

genoma y como guardianes frente a daños. Los mecanismos moleculares que determinan el proceso de metástasis aún son en su mayoría desconocidos.

Modelos de tumorigénesis

El proceso de tumorigénesis es sumamente complejo. Se han propuesto varios modelos para explicar los mecanismos moleculares del cáncer. A continuación presento algunos de los más significativos:

a) *La hipótesis del doble-daño de Knudson y los cánceres hereditarios.*
Knudson y colegas desarrollaron la hipótesis del doble daño (*two-hit hypothesis*) que supone que:

- la transformación de una célula es suficiente para generar un tumor;
- cualquier célula del cuerpo puede ser transformada;
- una vez que una célula maligna es generada, el tiempo promedio para la detección del tumor es constante.

Una vez que se asumen estos supuestos, el modelo sugiere que al menos son necesarios dos eventos para que ocurra la carcinogénesis y que la célula con el primer evento debe sobrevivir en el tejido lo suficiente como para que el segundo tenga lugar.

b) *Modelos de múltiples pasos (Alison, 2001)*

– *Modelo de Land y Weinberg*

Weinberg y Barret sugirieron independientemente un modelo basado en una serie de activación de oncogenes. Weinberg sugirió que la activación de dos o más oncogenes es requerida para la tumorigénesis, así como una adecuada combinación y un adecuado contexto. El oncogén activado dependerá de las señales que él mismo regule.

– *Modelo de Barret*

Barret divide al proceso de carcinogénesis en dos: iniciación del tumor y promoción del tumor. Se propuso que la iniciación es un evento mutacional, incluyendo mutaciones en proto-oncogenes, como ras. La promoción, por otro lado, puede ser producida por un cambio mutacional o epigenético y es definida por una serie de cambios cualitativos heredables en una subpoblación de células iniciadas, resultando en una transformación maligna o en un incremento del potencial maligno. En este modelo, la transformación morfológica (o iniciación) ocurre por la exposición a un mutágeno o carcinógeno. Este evento es seguido de una pérdida o inactivación de los genes que controlan el envejecimiento celular así como la activación de genes que provocan la inmortalización. Con tales cambios se forma una línea celular inmortal. Las subsecuentes pérdidas o inactivación de los genes supresores de tumor o la activación de oncogenes, generan finalmente la formación de células cancerígenas.

– *Modelo de Vogelstein*

Sus estudios lo llevaron a un modelo que incluye tanto la activación de oncogenes como la pérdida de supresores de tumor. La progresión de un epitelio normal del colon a uno metastático, podía ser observado como si éste pasara a través de distintos estados en los que la pérdida del arreglo cromosomal pudiera ser visto. Las células de pólipos tempranos del colon tienen mutaciones en el gene APC (supresores de tumor), mientras que aquellas de estados más tardíos tienen mutaciones en este gen así como en el de ras (oncogén). Finalmente, la conversión de un pólipo adenomatoso a un carcinoma es acompañado de la mutación en el gen p53.

EL PAPEL DE LAS FUERZAS ESTRUCTURALES Y MECÁNICAS
EN RESPUESTAS BIOLÓGICAS

Aunque la patología del cáncer se ha reducido al ámbito del fenotipo celular y éste al de la alteración genética, existen otros niveles y fuerzas que determinan tanto los estados celulares como las dinámicas patológicas de esta enfermedad. Para mostrar estas otras determinaciones, ponemos a continuación un ejemplo de cómo las fuerzas y componentes biomecánicos cumplen un papel no genético en la determinación del fenotipo celular. Con ello buscamos también avanzar en los puentes con otros planteamientos de la ciencia de la complejidad que enfatizan el carácter físico y sistémico de los sistemas biológicos.

La célula en su microambiente

Las células tienen que organizarse a sí mismas en el espacio e interactuar mecánicamente con su ambiente. Deben tener una forma adecuada, físicamente robusta y propiamente estructurada en el interior. También tienen que ser capaces de cambiar su forma y moverse de un lugar a otro. Tienen que reacomodar sus componentes internos cuando crecen, se dividen y se adaptan a los cambios de las circunstancias. Todas estas funciones espaciales y mecánicas están altamente desarrolladas en las células eucariontes, en las que se depende de un sistema de filamentos llamado citoesqueleto (Alberts, et al., 2002, p.907).

Hemos visto también que el comportamiento celular está íntimamente relacionado con la regulación del ciclo celular, que a su vez representa la piedra angular de las grandes transformaciones que ocurren en los organismos multicelulares como son el desarrollo y la homeostasis. El tamaño de un órgano o de un organismo depende principalmente de su masa celular total, la cual depende tanto del número de células como del tamaño de las mismas. El número de células depende, a su vez, de las tasas de división y de muerte celular. De este modo los órganos y el tamaño celular están determinados por tres principales procesos: crecimiento celular, división celular y muerte celular.

Cada uno de estos procesos está regulado de manera independiente, tanto por programas intracelulares como por señales moleculares extracelulares. De este mo-

do, la regulación del comportamiento, el ciclo y el tamaño celular, están determinados por la interacción de al menos tres dominios claramente distinguibles: 1) el medio extracelular, 2) la membrana o frontera celular que puede sentir las señales físicas y bioquímicas del medio externo, y 3) los componentes internos, esencialmente el citoesqueleto.

Hace un siglo, la célula eucarionte era considerada como una bolsa llena de un líquido llamado protoplasma, sin embargo, con el descubrimiento del citoesqueleto y su relación con la forma y funciones celulares, cambió radicalmente tal concepción. Y aunque se han hecho grandes avances en la comprensión de la dinámica de polimerización y en las propiedades físicas de los filamentos que forman el citoesqueleto, la mayoría de las investigaciones se han centrado en las propiedades de sostén del citoesqueleto cortical (submembranoso) soslayando la red celular que constituye el citoesqueleto en sí (Ingber, 2003a).

El medio extracelular

Las señales moleculares extracelulares que regulan el tamaño y el número celular son generalmente proteínas solubles, proteínas unidas a las superficies de las células o componentes de la matriz extracelular. Los factores y procesos que promueven el crecimiento de un órgano o de un organismo pueden ser divididos en cinco grandes categorías:

- I) *Mitógenos*. Estimulan división celular al desactivar controles negativos que mantienen bloqueado el progreso del ciclo celular.
- II) *Factores de crecimiento*. Estimulan el crecimiento celular (al incrementar su masa celular) promoviendo la síntesis de proteínas y otras macromoléculas e inhibiendo su degradación.
- III) *Factores de sobrevivencia*. Promueven la sobrevivencia celular, al bloquear los mecanismos apoptóticos.
- IV) *Dependencia de la densidad celular*. Cuando las células están sujetas a una superficie y rodeadas y unidas con células vecinas, éstas dejan de proliferar.
- V) *Dependencia del anclaje a superficies*. El crecimiento y división celular dependen de que las células se encuentren adheridas a una superficie (matriz extracelular⁴) y adquieran una forma no redonda (Chen, et al., 1997).

El control del origen y desarrollo de un organismo multicelular requiere un fino control de los ciclos celulares. Las reglas que rigen estos controles y comportamientos no se reducen a meros relojes de activación o desactivación del ciclo celular. Un ejemplo de esto han sido los estudios sobre el nematodo *Caenorhabditis elegans*. El

⁴ La matriz extracelular contiene varios tipos de fibras proteicas tejidas en un gel hidratado compuesto a su vez, por redes de cadenas de glicosaminoglicanos (GAG) que unido con cadenas proteicas forman los proteoglicanos (Alberts, et. al., p.112).

huevo de este gusano se divide para producir un gusano adulto con 959 células somáticas (en el macho), cada una de las cuales es generada con una secuencia de divisiones finamente predecible. Sin embargo, el proceso de formación trasciende el número preciso de divisiones implicadas, ya que el crecimiento celular también determina la forma, es decir, lo que realmente importa en la configuración del organismo en cuanto tal, es la masa celular total. Las salamandras, que pueden tener distintas ploidias, pueden tener el mismo tamaño y forma y sin embargo tener un número muy distintos de células.

Así pues, los procesos dinámicos por los que los factores extracelulares actúan en un tejido o célula específicos son una red intrincada que en última instancia puede estar determinando el tamaño y la forma del organismo.

Mecanismos de control estructural a nivel celular

Si el comportamiento celular depende de factores físicos y bioquímicos del medio extracelular, la pregunta inmediata es: ¿cómo es que las células logran sentir y traducir tales señales en comportamientos celulares específicos?⁵

El componente intracelular que más se relaciona con los procesos físico-mecánicos de la célula es el citoesqueleto. Este separa los cromosomas en la mitosis y divide a las células en dos. Dirige y guía el tráfico intracelular de organelos, traslada materiales de un lugar a otro dentro de la célula. Soporta la frágil membrana plasmática y provee las uniones mecánicas necesarias para que las células se expandan o contraigan sin que se revienten al cambiar el ambiente. Permite además el desplazamiento de células como los espermatozoides, y a otras, como fibroblastos y células blancas, arrastrarse entre las superficies. Provee el mecanismo de contracción de las células del músculo y en las neuronas permite la extensión de los axones y dendritas. Guía el crecimiento de las paredes celulares de las plantas y controla la impresionante diversidad de las formas presentes en las células eucariontes.

El puente entre la matriz extracelular y la célula está formado por integrinas, que son proteínas transmembranales de adhesión que actúan como receptores de matriz, al unir la matriz con el citoesqueleto de la célula. Las integrinas no sólo sirven para unir a la célula con la matriz, sino que también activan vías de señalización que comunican a la célula el carácter de la matriz a la que están unidos.

La mecanotransducción

Las formas de las células eucariontes, y en última instancia, la forma del organismo celular del que son parte, están definidas por ciclos de mecanosensibilidad, mecanotransducción y mecanorespuesta. La sensibilidad local a las fuerzas o geometría es transducida en señales bioquímicas que resultan en respuestas celulares. Podemos caracterizar estos ciclos mediante tres estados:

⁵ "Nevertheless, living cells are able to simultaneously sense all these signals and yet produce only one concerted response: They grow, or differentiate, or die locally", (Ingber, 1997, p.576).

- I) La *mecanosensibilidad* emerge cuando las fuerzas inducen cambios conformacionales o agrupamientos dependientes de la geometría que pueden causar cambios en las reacciones bioquímicas.
- II) La *mecanotransducción* ocurre con la transducción de un estímulo mecánico local en señales bioquímicas. Procesos como la respuesta a la rigidez requieren de canales de calcio, receptores de tirosina de fosfato, cinasas de la familia Src y receptores de membrana.
- III) La *mecanorespuesta* es el modo en que la integración espacio-temporal modifica la motilidad y contracción celular.

Los movimientos, la forma y las estructuras celulares requieren de las actividades coordinadas de los tres sistemas básicos de filamentos, así como un conjunto de proteínas accesorias, incluyendo proteínas motor. El arrastre celular (comportamiento importante en el desarrollo embrionario, mantenimiento de tejidos, y en ciertas funciones del sistema inmune) es un ejemplo primordial del carácter coordinado del citoesqueleto. Para que una célula pueda arrastrarse entre medios internos, debe generar y mantener una polaridad estructural que es influenciada por causas externas. Las interacciones entre los microtúbulos y los filamentos de actina refuerzan esa polaridad.

La regulación mecánica en el crecimiento celular

La morfogénesis y los estudios sobre el cáncer necesitan no sólo comprender los mecanismos de activación o inhibición de la proliferación celular, sino saber el cuándo y dónde ocurre esto, es decir, el control espacial del ciclo celular (Huang & Ingber, 1999).

Asimismo, las formas tridimensionales de los tejidos, como las redes capilares y el epitelio multilobular, son provocadas por el establecimiento de crecimientos diferenciales en distancias que pueden no pasar de algunos diámetros celulares. La reiteración de este principio simple de construcción en el tiempo provoca la aparición de sitios similares de crecimiento dentro de los lados de las recién formadas ramas, creando de este modo las formas fractales que están presentes en casi todos los tejidos vivos.

Aunque se han estudiado con profundidad los modos en que los factores solubles y los mitógenos promueven la expansión de los tejidos y su dirección en ciertos tejidos, no se ha logrado explicar cómo se forman las ramificaciones que se presentan en los mismos. Se ha observado por ejemplo la presencia de crecimientos diferenciales en microambientes que están saturados con numerosos mitógenos solubles, como en el caso de las heridas o en la angiogénesis. Así pues, debe existir una forma local de control de la sensibilidad y respuesta de las células a estímulos de crecimiento, que permita mantener estos controles diferenciales del crecimiento determinantes en la formación y mantenimiento de los tejidos.

Una de las respuestas de esta diferenciación apela como hemos visto a la estrecha relación que existe entre el medio extracelular y la regulación del ciclo celular.

Sin embargo, en el epitelio del desarrollo y en los tejidos adultos, todas las células permanecen ancladas a su matriz extracelular (basamento membranal) esté en crecimiento o no. La pérdida del contacto con la matriz activa la apoptosis y la regresión en varios tejidos.

Esto trae una nueva pregunta: si la sola adhesión con la matriz extracelular y su concomitante activación de integrinas no es por sí misma suficiente para explicar cómo se establece el crecimiento diferenciado en la morfogénesis, ¿cómo entonces la matriz puede provocar tal efecto?. Los estudios en transformación oncogénica muestran que el proceso es acompañado por una pérdida de la forma y que ciertos componentes de la matriz extracelular pueden activar directamente el ciclo celular. La maquinaria molecular que controla el paso al estado G1 está en sí misma gobernada por su contexto mecánico y estructural en el que actúa. Es necesario, entonces, un modelo celular que permita integrar la mecánica con la química en el nivel molecular y traducir esto a una descripción sistémica de la célula.⁶

Una posible respuesta no molecular al control celular: tensegridad histológica

Para poder comprender esta relación biomécanica entre la célula, su ambiente y la regulación molecular, se ha propuesto el modelo jerárquico de tensegridad como un modo de explicar el papel de las fuerzas mecánicas de los tejidos sobre los estados celulares. Veámos cómo.

Nuestros cuerpos son ejemplo de una estructura de un sistema de *tensegridad*⁷ (elementos de tensión y comprensión estabilizados): nuestros más de 200 huesos actúan como postes para resistir la tensión de los músculos, tendones y ligamentos, así como la estabilidad de la forma de nuestro cuerpo general, variando de acuerdo con el tono (de pre-tensión) en nuestros músculos. Cuando se respira, los músculos del cuello y del pecho se expanden con las costillas; los pulmones se expanden, los alvéolos se abren, la matriz extracelular se relaja, los filamentos de colágeno se estiran, las superficies membranales se contraen y las células adherentes y el citoesqueleto logran sentir el empuje del aire.

⁶“How do the distinct molecular components of the cytoskeleton contribute to cell mechanics, cell shape control and cellular mechanochemistry?”, (Ingber, 2003a, p.1157).

⁷ El término *tensegridad* como un principio de construcción fue descrito por primera vez por el arquitecto R. Buckminster Fuller (1961) y visualizado por primera vez por el escultor Kenneth Snelson (1996). Fuller definió los sistemas de tensegridad como aquellos que estabilizan su forma por una tensión continua o “tensión integral” más que por una compresión continua. Las esculturas compuestas de elementos elásticos y rígidos, ilustran el balance y estabilidad de sus fuerzas provocado por compresiones locales y una tensión continua. Las estructuras con tensegridad mantienen la estabilidad de su forma dentro de una red tensa de elementos estructurales, incorporando otros elementos que resisten a la compresión. Su capacidad de resistencia a una distorsión o perturbación depende del nivel de tensión preexistente. El modelo incluye dos clases de estructuras: pretensadas y geodésica, que actúan de manera conjunta.

Tensegridad celular

Durante años se ha descrito que tanto en las células cultivadas como en tejidos completos, la forma de la estabilidad de la forma de la célula depende de un balance entre microtúbulos y sus opuestos microfilamentos de actina y filamentos intermedios.

En la década de los ochenta, Donald Ingber, de la Universidad de Harvard, propuso la existencia de una tensegridad celular. A diferencia del modelo viscoso de la célula, que considera una tensión continua sobre la corteza celular, para el modelo de tensegridad las fuerzas de tensión actúan como una red de elementos discretos, los filamentos de actina y los filamentos intermedios, que son balanceadas por los otros elementos estructurales interconectados que resisten la compresión: los microtúbulos y la matriz extracelular. El estado pretensión que existe en la célula puede ser activado por el aparato contráctil de la actina y la miosina. Adhesiones a la matriz y con otras células así como las fuerzas osmóticas sobre la membrana, y fuerzas de la polimerización de filamentos pueden todos contribuir al estado de pre-tensión.

Una de las tesis fundamentales del modelo de tensegridad es que aunque cada sistema de filamentos del citoesqueleto colabora en la propiedad de rigidez mecánica de la célula, ésta no está determinada por las propiedades de alguno de los filamentos. Es decir, el comportamiento celular es una propiedad emergente que es provocada por interacciones colectivas entre los tres sistemas de filamentos.

Si en el cuerpo humano los huesos son tan necesarios como los músculos para mantener la forma y la estructura misma, en el caso de la célula han habido posturas que asumen que no existen elementos que resistan la tensión. Sin embargo, si se estudia en el contexto histológico, tal propiedad emerge. Por ejemplo, cuando se rompen enzimáticamente las uniones de las células con su tejido, éstas se tornan esféricas; si se bloquean las uniones con la matriz extracelular, las células pierden parcialmente su morfología así como la capacidad de crear ramificaciones. Así pues, las células no pueden estabilizar sus formas especializadas en la ausencia de adhesiones con la matriz extracelular y con células vecinas.

El grupo de Ingber ha resaltado también el carácter multimodular de las estructuras de tensegridad en las células, esto es, que la célula está compuesta de múltiples y menores módulos de tensegridad que se autoestabilizan y que están unidos por reglas similares de tensión integral. De este modo, la célula es un conjunto armonizado de módulos estructurales independientes que sin embargo se regulan mutuamente. En caso de que una parte sea alterada o corregida, esto tendrá solo un efecto local y no afectará estructuras de mayor orden (como el cortar el talón de Aquiles: sólo afecta la estabilidad de los pies).

Como podemos ver, el modelo de tensegridad recupera el carácter jerárquico de la vida, ya que los sistemas de tensegridad pueden ser construidos como estructuras en las que los elementos de tensión y compresión que determinan una estructura en un nivel son ellos mismos sistemas de tensegridad compuestos de múltiples elementos en una escala menor. Los organismos multicelulares son el más claro ejemplo de esto al contener sistemas dentro de sistemas. Los huesos y los

músculos usan el balance de fuerzas por tensegridad para estabilizarse, del mismo modo que lo hacen el corazón y el pulmón. Las fuerzas en estos tejidos y órganos resisten gracias a la rigidez de la matriz extracelular (por colágeno, elastina y las membranas basales) así como por otras células (por ejemplo las células epiteliales vs. mesénquima). Pueden considerarse otros niveles como el del órgano, del núcleo e incluso los mismos filamentos de actina (como domos geodésicos), cápsides virales, e incluso el ADN (Ingber, 2000).

Tensegridad y comportamiento celular

El modelo de tensegridad ha propuesto mecanismos por los cuales la transferencia de señales mecánicas (a través de las integrinas) pueden ser transducidas en respuestas químicas a través de cambios y distorsiones en la estructura del citoesqueleto, tanto local como a distancia, en el interior de la célula (Ingber, 2003b; 2006b). El modelo propone que la regulación mecánica de ciertos procesos celulares no ocurre por elementos aislados, sean receptores o moléculas de transducción, sino por procesos de señalización mecánica a nivel de la célula como un todo que equilibra sus fuerzas.

En general, puede decirse que para la gran mayoría de las células adherentes: *a)* las que están esparcidas crecen, *b)* las que están retractadas se diferencian y *c)* las que están totalmente redondas o desadheridas entran en apoptosis, a pesar de estar siendo estimuladas con niveles óptimos de factores de crecimiento y de uniones con la matriz. Así pues, el citoesqueleto ha mostrado ser mucho más que un andamio estructural.

Cuando se aplica una fuerza sobre las integrinas de la superficie membranal se provocan desplazamientos dependientes de tensión en microfilamentos, mitocondria, adhesiones focales en el polo opuesto de la célula e incluso del nucleolo dentro del núcleo (Wang, 2001). Por lo que la aplicación de una fuerza local o el esparcimiento de la célula pueden alterar el comportamiento celular, modificando las actividades bioquímicas. Por ejemplo, cuando los receptores de integrina son estimulados mecánicamente en células esparcidas y redondas, se presentan adhesiones focales muy similares. Incluso las células que se encuentran alargadas integran estas señales con otras entradas transmitidas por su estado físico global activando un programa de proliferación, mientras que las células redondeadas apagan el crecimiento y entran en apoptosis. El grado en que una célula se esparce retroalimenta la cascada de señalización de Rho provocando cambios en la contracción de la célula así como en el progreso del estado G1 al S (y por lo tanto proliferación).

Es así que podemos dar una explicación complementaria de la regulación del comportamiento celular incorporando modelos sistémicos y jerárquicos de la mecánica celular e histológica, sin reducir la explicación a mecanismos genéticos. En el siguiente capítulo justamente veremos cómo desde la física es posible aproximarnos a explicaciones sistémicas de los procesos biológicos y en específico del cáncer.

⊙ *Esta es una página en blanco.* ⊙

SISTEMAS COMPLEJOS:
UNA NUEVA PERSPECTIVA
DE LOS SISTEMAS VIVOS

4



[...] *Monumento que se crece sin cesar con los cotidianos descubrimientos en vuestras minas de diamantes y con las exploraciones científicas en vuestros soberbios dominios. ¡Oh santas matemáticas, que podáis, con vuestro comercio perpetuo, consolar el resto de mis días de la maldad del hombre y de la injusticia del Gran Todo!*

Conde de Lautréamont, *Cantos de Maldoror*.

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

Jorge Guillermo Federico Hegel, *Lecciones sobre la historia de la filosofía*.

* * *

El estudio de los sistemas dinámicos no lineales ha dado lugar a conceptos y herramientas nuevos así como una terminología relacionada con sus propiedades. Esto se evidencia con el descubrimiento de Poincaré, quien corroboró que un sistema dinámico completamente determinista adquiere un comportamiento aparentemente azaroso debido a una sensibilidad extrema a sus condiciones iniciales.

Es así que hoy podemos decir que un sistema cuya evolución temporal está determinada por una dependencia funcional relativamente simple, puede presentar transiciones entre distintos estados y fluctuaciones en todas las escalas y, no obstante su impredecibilidad intrínseca, es posible hallar regularidades en el comportamiento del sistema que lo distinguen, sin duda alguna, del azar (Cocho, Gutiérrez y Miramontes, 2003).

CARACTERIZACIÓN DE LOS SISTEMAS COMPLEJOS

Definir un sistema complejo corre el riesgo de reducir la riqueza conceptual que implica, por ello en vez de una definición universal se suele optar por caracterizar estos sistemas por sus propiedades, entre las que se encuentran: 1) no linealidad y caos, 2) auto-organización y 3) propiedades emergentes.

No linealidad y caos

En su libro *Science et methode*, Poincaré (1909) deja claro que “una pequeña causa, fuera de nuestro control, determina un efecto que no podemos ignorar, por lo que decimos que ese efecto es resultado del azar”. Los efectos de esta pequeña causa hacen que los procesos se vuelvan impredecibles si no se conocen con absoluta precisión las condiciones iniciales de un proceso dinámico. Durante buena parte

del siglo XX este tipo de manifestaciones se confundieron con una especie de “ruido molesto” que oculta comportamientos regulares, predecibles y controlables. Sin embargo, la fuente de la impredecibilidad de las dinámicas no lineales es distinta de aquella que se presenta en los procesos estocásticos o azarosos, donde las irregularidades provienen de efectos acumulados de una multitud de influencias externas (Solé y Goodwin, 2000).

El caos, por su parte tiene su lógica intrínseca y puede emerger de una gran diversidad de sistemas con dinámicas no lineales: es un estado dinámico genérico; por lo que incluso un péndulo (que por mucho tiempo ha sido el modelo de proceso determinista y predecible por antonomasia) es capaz de mostrar un comportamiento caótico.¹

El caos determinístico es, de este modo, simultáneamente determinístico e impredecible, esto quiere decir que algún proceso está controlando las trayectorias aunque éstas se alejen unas de otras debido a pequeñas diferencias en las condiciones iniciales.

Para los alcances de este trabajo se pueden indicar tres propiedades que presentan las dinámicas no lineales:

- I) *Atractores*. Conjuntos a los que converge algún subconjunto de órbitas del sistema dinámico, entes geométricos sumergidos dentro el espacio de fases (un punto en el espacio de fases determina el estado dinámico del sistema). Cuando se tiene una dinámica caótica se presenta un atractor con propiedades geométricas muy extrañas que fue llamado atractor extraño y que es un fractal.
- II) *Fractales*. Un objeto es fractal si mantiene una estructura no trivial en todas las escalas, lo cual equivale a que los fractales presentan una invarianza ante cambios de escala, lo cual tiene consecuencias en el comportamiento de los fenómenos naturales (Talanquer, 1996).
- III) *Coficiente de Lyapunov*. Es una cantidad que se relaciona con la predicibilidad y da una medida promedio (para tiempos largos) de cómo se van alejando órbitas del sistema dinámico que partieron de condiciones iniciales muy cercanas. Es una medida del tiempo característico que se requiere para que dos órbitas estén descorrelacionadas, es decir, es una medida del horizonte de predicibilidad.

Auto-organización

Las visiones en la física han tenido diversos enfoques. Ilya Prigogine ha planteado que desde el siglo XIX se heredaron dos visiones generales del mundo físico, el de la dinámica y el de la termodinámica, ambas son pesimistas en el sentido de

¹ “Recent studies have shown that the very simplest nonlinear difference equations can possess an extraordinarily rich spectrum of dynamical behavior, from stable points, through cascades of stable cycles, to a regime in which the behavior (although fully deterministic) is in many respects ‘chaotic’, or indistinguishable from the sample function of a random process”, (May, 1976, p.459).

que todo está destinado al movimiento o a la muerte calorífica por la entropía (Prigogine, 2000).

Sin embargo, la emergencia de estructuras en estados “fuera del equilibrio” trajo consigo una reconsideración del papel de los fenómenos de auto-organización, entendiendo éstos como la capacidad de tales sistemas de dar lugar a estructuras y patrones de manera espontánea, en ausencia de un control externo.² A pesar de sus diferencias, es posible enunciar algunas de las propiedades más importantes de los fenómenos auto-organizativos que se han identificado (García, 2005) en los últimos años:

- 1) *Descentralización*. Las interacciones entre los componentes del sistema no están determinadas por una unidad de control que especifique el comportamiento del mismo. Es decir, no hay un agente exterior al sistema que determine el comportamiento total de la dinámica de un sistema.
- 2) *Retroalimentación (feedback)*. Normalmente la interacción entre los componentes es recursiva. Las respuestas frente a un estímulo o perturbación puede generar efectos encontrados, donde se puede generar o inhibir la realización de procesos.
- 3) *Transiciones de fase y ruptura de simetría*. Se caracteriza porque la alteración continua de un determinado parámetro (por ejemplo, temperatura, presión, etc.) lleva a producir cambios drásticos en el estado del sistema. La auto-organización sólo es posible en sistemas termodinámicos abiertos (que intercambian masa, energía o información con su entorno) bajo dinámicas no lineales.
- 4) *Emergencia*. La interacción entre los componentes del sistema produce propiedades dinámicas emergentes, no deducibles en principio a partir de las propiedades de los componentes por separado. Los patrones espaciales que surgen de la auto-organización de los sistemas se llaman emergentes y no surgen como el resultado de algún programa o voluntad exógena. El todo es más que la suma de sus partes.

La auto-organización en zona crítica

La expresión zona crítica tiene un significado muy preciso en la termodinámica, en donde se asocia a los fenómenos de transición de fase o bifurcaciones, por ejemplo el punto triple del agua (donde coexisten los estados de sólido, líquido y gaseoso). Cuando un sistema se encuentra en la zona crítica se dan estructuras espaciales y fluctuaciones temporales perfectamente discernibles y de todos los tamaños pero cuya distribución de magnitudes sigue leyes muy precisas: leyes de potencia. En la zona crítica, una pequeña perturbación sobre el sistema, puede llegar a influir el comportamiento de todos sus componentes (se dice entonces que existen ahí

² “Complexity is the outgrowth of the far from equilibrium situations which are preeminent in nature”, (Prigogine, 2000, p.22).

correlaciones de largo alcance). Son sistemas cuyo grado de integración es tan elevado que lo que acontece en una parte del sistema no le es ajeno al resto (como un organismo).

En los sistemas físicos, para llegar a zona crítica, es necesario controlar un parámetro, por ejemplo, la temperatura. En la auto-organización en zona crítica se puede llegar a la zona crítica sin necesidad de afinar parámetros, es decir, sin controles exógenos. Este concepto es capital para intentar comprender los procesos que implican la acción colectiva de sistemas con un gran número de componentes o actores. En los estados críticos, los sistemas no sólo se encuentran relacionados a distancia (o sea, el tamaño del sistema) sino que en todas las escalas hay información física relevante; una interacción fuerte de corto alcance produce así un comportamiento colectivo y correlaciones a todas las distancias.

Los principales fundadores de esta propuesta teórica han sido Jim Crutchfield, Stuart Kauffman, Chris Langton y Per Bak, quienes han propuesto una hipótesis general acerca del origen de la complejidad. Esta propuesta se le ha denominado frontera del caos, y establece que la complejidad aparece en condiciones muy especiales, conocidas desde antaño por la física: los puntos críticos donde tienen lugar las transiciones de fase. Los sistemas complejos serían una evolución hacia dichos puntos (Solé, et al., 1996), semejándose a un atractor.³

Las leyes de potencia son muy comunes en la naturaleza, desde los terremotos, los ecosistemas hasta la distribución de materia en el universo. Las leyes de potencia nos dicen que los eventos pequeños ocurren con frecuencia, los medianos con regular abundancia y los enormes con rareza (Miramontes, 1997).

ENTRE LA FÍSICA Y LA BIOLOGÍA: APROXIMACIONES ESTRUCTURALES AL PROBLEMA DE LA BIOLOGÍA EVOLUTIVA DEL DESARROLLO

Frente a los huecos no cubiertos por la teoría darwiniana o la síntesis moderna, se han rescatado del olvido a importantes figuras en el estudio de la morfología, que han sido soslayados por la mayoría de los discursos adaptacionistas pero que hoy cobran vigencia ante los nuevos retos del evo-devo.⁴

Dos figuras son representativas de este olvido: Geoffroy Saint Hilaire (1772–1884) y D’Arcy Thompson (1860–1948). Saint Hilaire aseguraba la precedencia de la estructura sobre la fisiología corporal, de tal modo que ésta no sólo determinaba la función, sino también gobernaba la dinámica de las adaptaciones, ya que la

³ “The conjecture for which, there is extensive evidence but as yet no proof, is the following. For complex nonlinear dynamic system with rich networks of interacting elements, there is an attractor that lies between one region of chaotic behavior and one that is ‘frozen’ in the ordered regime, with little spontaneous activity. Any such system, be it a developing organism, a brain, an insect colony, or an ecosystem, will tend to settle dynamically at the edge of chaos. If it moves into the chaotic regime, it will come out again of its own accord; if it strays too far into the ordered regime, it will tend to ‘melt’ back into dynamic fluidity where there is rich but labile order”, (Goodwin, 1994, p.182).

⁴ *Evo-devo*, se ha denominado al campo de investigación evolutiva que busca integrar las comparaciones estructurales y genéticas del desarrollo de los organismos, para explicar por ejemplo, la diversidad de formas y estructuras asociadas a genes homólogos. Para una versión más accesible de este fascinante campo véase Benítez-Keinrad (2011).

forma no puede cambiar gradualmente sin que todo el organismo se modifique (Miramontes y Gutiérrez, 2002). Por su parte, D'Arcy Thompson propuso que la morfología y el desarrollo pueden, según su tesis general, comprenderse a partir de principios generales formalizables en el lenguaje de la geometría.

Estas investigaciones, que algunos la denominan como “morfología trascendental”, practicada por un importante grupo de biólogos influidos por la filosofía idealista alemana de la *Naturphilosophie*, fundamentada a su vez, sobre las ideas de Goethe, Schelling y Kant, consideraba que el mundo animal puede ordenarse en unos pocos tipos básicos o patrones abstractos, consistentes en un arreglo de partes de relaciones topológicamente constantes. Las relaciones de transformación entre estos tipos ideales se consideran como la causa (formal) de las transformaciones en el desarrollo. Estos biólogos compartían un concepto de cambio “evolutivo” en el que los organismos tienden a una mayor perfección, sea mediante el desarrollo, la metamorfosis o la transmutación, aunque siempre preservando un ideal racional. Buscaban similitudes, homologías formales, en la diversidad orgánica, más que en una causalidad “evolutiva o creacionista”.

Otra de las figuras más importantes dentro de esta postura “internalista” de la evolución, es Conrad Hal Waddington (1905–1975), quien no sólo recalcó las limitaciones de la explicación darwiniana sino que trató de formalizar la biología en enunciados matemáticos. Waddington pertenecía a una corriente que buscaba entender qué clase de complejidad tienen los seres vivos y cuáles eran los principios de su organización. Para ello veía la necesidad de establecer una práctica científica que asumiera su esencia crítica, ética y que trascendiera la sabiduría de los grupos dominantes.

Uno de los principales ejes sobre el cual se erigía y se retomaba el estudio interno de la evolución era la creciente absolutización de la vida en términos de programas genéticos. De acuerdo con esta postura, el desarrollo alcanzado por la biología, provenía de una concepción mecanicista de la vida, según la cual todo en la naturaleza se podía reducir a cosas relacionadas entre sí mecánicamente. En la visión moderna, la capacidad reproductiva de la vida era la principal determinación de una definición de la vida misma. Sin embargo, lo que Waddington y esta corriente buscaba interpelar, era que no basta la capacidad de copiarse a sí mismo y ser sujeto de evolución para estar vivo, ya que la vida también involucra la producción del fenotipo, es decir, algo codeterminado tanto por el genotipo como por el ambiente. De hecho, una de las conclusiones más rotundas de los encuentros organizados por él, fue que la transmisión hereditaria de información genética mutable no es un criterio suficiente para distinguir a la materia viva de la inerte. En la comprensión de la vida, es necesario que la información genética interactúe con su ambiente, es decir, se requiere el algoritmo para el desarrollo desde los genes hasta el fenotipo.

Waddington intentó formalizar sus ideas en un lenguaje matemático, junto con la ayuda de matemáticos como René Thom (1923–2002). Buscaba encontrar un sistema dinámico que pudiera modelar y explicar el modo en que la homeostasis de los organismos compensa lo necesario a fin de mantener algún parámetro dentro

de un rango preestablecido. Waddington intentaba explicar las trayectorias que producen fenotipos, no a través del “ensayo y error” de la selección natural, sino que bajo ciertas condiciones, la interacción múltiple de una gran cantidad de agentes produce necesariamente algún tipo de canalización o amortiguamiento, en el que por ejemplo, un sistema como el embrión en desarrollo llevaría consigo la obligación de hacer surgir, espontáneamente, patrones espaciales. En términos generales, Waddington propone volver a la preocupación sobre el cambio azaroso de los fenotipos para tratar de discernir los problemas de la adaptación y de cómo los seres vivos se dividieron en distintas categorías taxonómicas, los cuales representan asuntos fundamentales para la comprensión de los procesos evolutivos.

Implicaciones de los desafíos del evo-devo

La generación de variación en los organismos proporciona el componente interno de la evolución, mientras que el proceso ambiental de selección aporta la contribución externa. Estos factores internos y externos juegan diferentes papeles en la teoría darwiniana. El componente interno sólo puede proporcionar material crudo y no establece las proporciones o direcciones de cambio. El darwinismo postula que la variación proporciona potencial, no dirección (Gould, 2002). La selección natural, el componente externo, es la responsable de la dirección del cambio evolutivo. Un adaptacionista puede aceptar un concepto de constricción negativo, tratando las constricciones como limitaciones e impedimentos al poder de la selección natural, pero se resistirá a tratarlas como promotoras, condiciones de posibilidad o causas de la dirección y del cambio evolutivo. Esta postura entraría en contradicción con los principios de la teoría. Sin embargo, lo que la historia de la morfología trascendental y de los sistemas complejos han tratado de recordar es que la evolución no trata exclusivamente del grado de eficacia con el que los organismos resuelven problemas planteados por su entorno, sino también del grado de acoplamiento estructural interno de ese organismo.

El papel que juegan las restricciones es fundamental para entender la complejidad biológica, ya que representan fuerzas trascendentes en la dinámica evolutiva y que no se subordinan a la operatividad de la selección natural. Siguiendo esta línea de pensamiento, Gould (2002) maneja el hecho de que las restricciones internas también pueden producir resultados adaptativos. Gould propone un modelo que compara el resultado convencional de la selección natural hacia una adaptación local, con dos fuentes que también pueden producir resultados adaptativos, pero basados en la acotación por restricciones internas más que por la construcción bajo la dirección de las fuerzas externas de la selección natural. Se trata de las restricciones debidas al desarrollo y prolongadas en la historia de los organismos, y la causalidad estructural debido a principios fisicoquímicos y “secuelas” arquitectónicas. Lo que este tipo de modelos tratan de enunciar es que existen al menos dos modos diversos de entender la evolución de los sistemas biológicos. Aquellas que consideran que la fuente de modificación por donde se generan formas nuevas es debida a fuerzas internas y aquella que considera que son fuerzas externas. El

primero, el modo de explicación transformacionista, retoma el problema de la ontogenia, para proponer que la transformación de un cigoto a una forma compleja depende de cambios cualitativos de cada uno de los elementos, es decir, en razón del movimiento de células y de masas de tejidos. Estas modificaciones se consideran como el desarrollo de un programa interno, desencadenado por las señales exteriores al organismo y siempre modulado por las circunstancias ambientales. Por su parte, el modo de explicación variacional, que corresponde a la teoría darwiniana, propone que los cambios del todo se deben a la aparición de variantes o una forma nueva (etapa mutacional) que tengan una tasa de reproducción superior (etapa de selección). Poco a poco la población se enriquece de formas nuevas y eventualmente la forma primigenia desaparecerá por completo. Si un solo elemento cambia, entonces todo el sistema cambia por la reproducción diferencial de las formas nuevas, es decir, los cambios de todo el sistema resultan de los cambios de proporciones de las diversas formas de los elementos individuales más que de la transformación de cada uno de estos elementos en una forma nueva.

Así que mientras para la evolución variacional por mutación-selección un solo elemento (o varios) cambia cualitativamente y todo el sistema se modifica como consecuencia de una causa externa –la selección natural–, para la transformacionista, todas las unidades se transforman de la misma manera como resultado de las fuerzas internas del sistema.⁵

Como podemos ver, la *evo-devo* trata de entender cómo han evolucionado los sistemas de desarrollo para producir un proceso evolutivo capaz de generar la compleja diversidad formal y funcional de la vida. Tanto la teoría sintética de la evolución como el desarrollo ontogénico de los organismos constituyen hoy los principales retos en la estructuración del conocimiento de la vida y de las enfermedades en general.

OTROS EJEMPLOS DE LA FACTIBILIDAD DE USAR CATEGORÍAS DE LOS SISTEMAS COMPLEJOS EN EL ESTUDIO DE LA VIDA

Existen una gran variedad de fenómenos biológicos que han sido estudiados desde la perspectiva de los sistemas complejos, y van desde las dinámicas poblacionales hasta la teoría neutral de la evolución. Aquí ponemos sólo algunos ejemplos que nos ayuden a mostrar la eficacia y el alcance explicatorio (Méndez, 2006) de tales categorías:

1. *Fractales y autosimilitud*. El sistema circulatorio de un organismo mamífero puede irrigar todo el cuerpo, ocupando sólo el 5% del volumen total. Esto implica que su dimensión topológica es fraccionaria y tiende a ocupar prácticamente todo el volumen, con el mínimo de llenado. Los fractales pueden utilizarse en ecología por su característica autosímil en distintas escalas. Esto

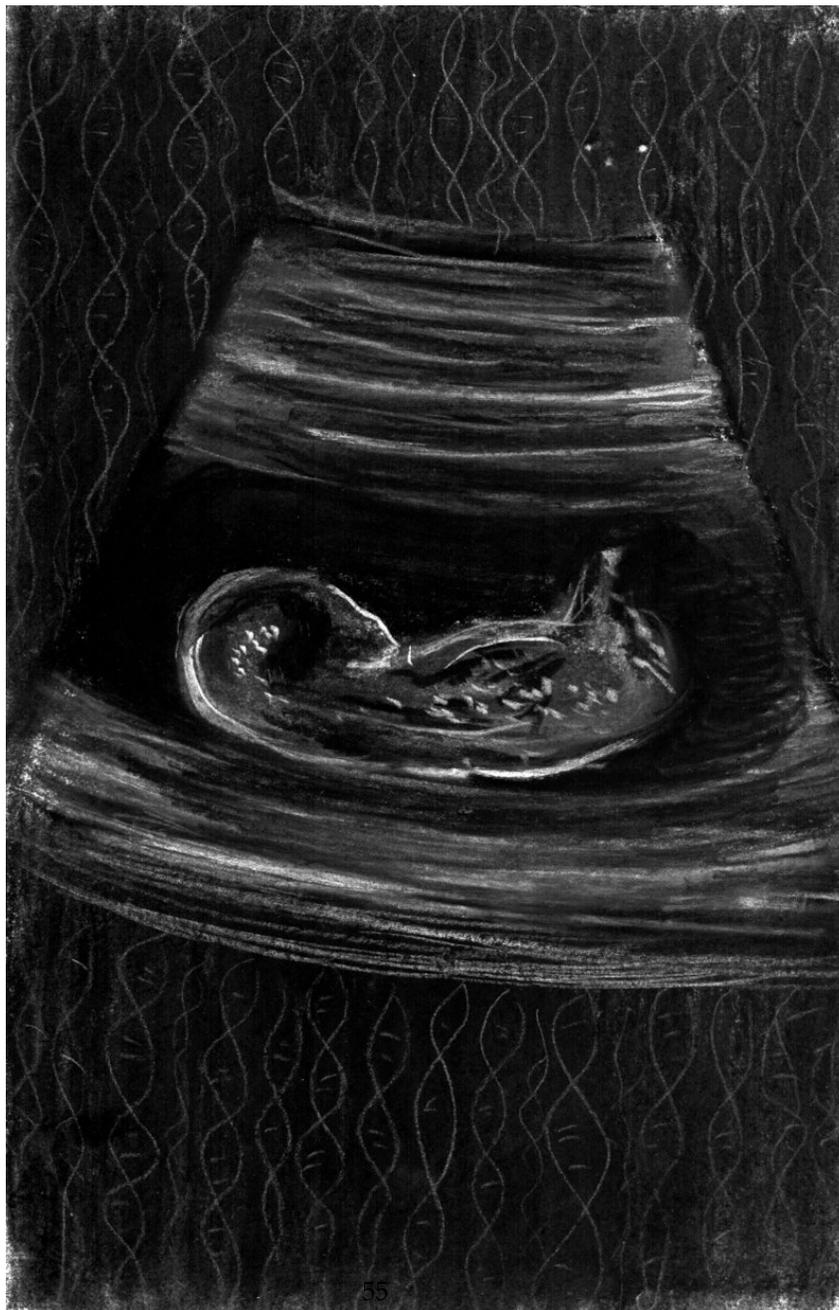
⁵ “Así, para el darwinismo clásico la historia de la vida no es verdaderamente una historia de las especies, sino la historia del *ambiente* y de los acontecimientos al azar, de las mutaciones, que permiten a las especies seguir dentro de su propia historia, la historia autómatas de ese ambiente”, (Lewontin, 1986, p.41).

se observa al medir el hábitat, donde a mayores escalas pueden encontrarse más especies por unidad de volumen; en la estructura de muchas formas como hojas y vasos sanguíneos, en la manera como están agrupadas las especies en géneros, pues podría decirse que los árboles filogenéticos siguen una estructura fractal;⁶ en las estadísticas de extinción, donde se percibe un patrón autosimilar entre las cinco grandes extinciones de la historia, su recuperación y periodos de estasis. Puede decirse que toda la alometría sigue una estructura fractal derivada de las leyes de potencias (*power laws*). Todo esto se debe a que en la naturaleza se producen fenómenos de auto-organización que conducen a la estructura anidada típica de los fractales.

- II. *Caos y microevolución.* Se ha probado la presencia de fluctuaciones caóticas en la frecuencia genotípica-proporción de un genotipo, en casos donde la adecuación del heterocigoto es la medida de la adecuación de los homocigotos y donde los heterocigotos tendrían un efecto destructivo sobre los homocigotos y sobre ellos mismos, aunque en el último caso más ligero. Si a este comportamiento se asocia una baja adecuación promedio y una alta fecundidad se obtiene una fluctuación caótica, lo que puede probarse en organismos como *Tribolium castaneum*. Este resultado comprobó que, en genética de poblaciones, incluso en modelos sencillos de densodependencia, se pueden observar comportamientos complejos.
- III. *Extinciones.* En el contexto macroevolutivo también se percibe la presencia de dinámicas no lineales, como la autosimilitud en las estadísticas de extinción del registro fósil, indicio de una estructura fractal, que se presenta a diferentes escalas temporales y sugiere regularidad en el registro de extinciones.
- IV. *Criticalidad auto-organizada.* Se ha considerado que cuando un genotipo muta y aumenta su adecuación, baja instantáneamente la de otros genotipos, lo que llevaría a que sean favorecidas las mutaciones de los otros para aumentar su adecuación, resultando una coevolución, que serían una avalancha (en términos de la pila de arena) de coevolución en un tiempo relativamente breve. La auto-organización en la vida se presenta también en la comunicación celular; por ejemplo, las células se organizan en órganos durante el desarrollo embrionario gracias a mecanismos de comunicación celular, la cual es dirigida por contactos entre integrinas con la matriz extracelular, por gradientes de señales difundibles, y por interacciones directas entre moléculas de adhesión (Coffey, 1998).

⁶ "Lo ha demostrado Bruno Burlando, de la Universidad de Génova, quien ha analizado las relaciones existentes entre distintos niveles taxonómicos (especie-género, género-orden, etc.) y ha descubierto que las regularidades que aparecen en las relaciones entre grupos taxonómicos revelan la existencia de leyes invariantes, aun cuando se cambie la escala taxonómica. Si contamos el número de géneros que contienen una, dos o más especies, vemos que aparecen ordenados, siguiendo una distribución potencial, característica de las estructuras fractales", (Solé, et al., 1996, p.20).

⊙ *Esta es una página en blanco.* ⊙



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

El camino natural (de nuestro conocimiento) se da a partir de lo más cognoscible y más claro para nosotros hacia lo que es más claro y más cognoscible en sí, pues no es lo mismo lo cognoscible para nosotros y lo que es cognoscible en términos absolutos. [...] Empero, para nosotros primero son obvias y claras las cosas más mezcladas; a partir de ellas, más tarde, al separarlas, llegan a ser cognoscibles los elementos y los principios.

Aristóteles, *Física*.

★ ★ ★

LOS GENES COMO REDES Y SISTEMAS

En el nivel intracelular, las propiedades y dinámicas de las redes complejas como su topología libre de escala, han mostrado su capacidad para explicar las interacciones entre los numerosos genes críticos del cáncer (como p53) y la emergencia de fenotipos y funciones específicas. Desde la tradición molecular se ha planteado que el cáncer es una enfermedad genética. Robert Weinberg y William Hahn, dos de los más importantes investigadores del cáncer han planteado que la complejidad del cáncer podría ser explicada incluso por pocos cambios del genoma de una célula somática.¹ La búsqueda por encontrar los genes críticos del cáncer (oncogenes y supresores de tumor) no ha cesado desde el siglo pasado, y ha llevado a considerar que más del 1.6% del genoma humano está implicados en el cáncer, 90% de los cuales presentan mutaciones somáticas, 20% muestran mutaciones germinales y 10% ambas. El papel de los factores epigenéticos² y ambientales ha sido también destacados pero aún permanece en un segundo plano en la mayoría de las investigaciones sobre el cáncer.

El fenotipo celular canceroso así como el normal, se presenta entonces como una propiedad fisiológica que emerge de redes de interacción entre genes, proteínas y metabolitos que son intrínsecamente dinámicos y que describen el modo en que una célula cambia³ en el espacio y en el tiempo para crecer, reproducirse, diferenciarse y todas las demás funciones necesarias para mantenerse vivas (Tyson, et al., 2001).

¹ "Despite the apparent complexity of the cancer phenotype, early studies indicated that cancer might be the result of very few changes –perhaps as one– in the genome", (Hahn y Weinberg, 2002, p.331).

² "We now know that all human cancers display a multitude of genetic and epigenetic changes, and that a number of such alteration are required for the step-wise progression of tumor development", (Marte, 2006, p.1).

³ "Epigenetic mechanisms constrains expression by adapting regions of the genome to maintain either gene silencing or gene activity", (Jaenisch & Bird, 2003, p.251).

Sin embargo, *¿cómo debemos comprender el papel interconectado de los genes del cáncer y su concomitante manifestación fenotípica?* La inmensa cantidad de publicaciones sobre genes o procesos específicos ha hecho que haya una gran cantidad de información (cerca de 10 mil artículos sobre apoptosis han sido publicados anualmente durante los últimos años) que difícilmente han podido dar una idea integral y clara de los circuitos genéticos del cáncer.⁴

Enlistar las partes y estudiar cómo al cambiar las entradas del sistema se afectan las salidas, ha sido un método inútil para comprender los circuitos que determinan las funciones biológicas.⁵ La insuficiencia de estas metodologías lineales para estudiar las interacciones genéticas en el cáncer ha sido planteado claramente por Bert Vogelstein al integrar la información experimental y básica que se ha hecho sobre el gene supresor de tumores: p53, el cual se encuentra mutado en más de la mitad de todos los cánceres (Vogelstein, 2000). El gen ha sido identificado como un nodo hiperconectado y por lo tanto un nodo que al mutarse, pone en grave peligro la estabilidad del genoma y la integración de señales relacionadas con el control del ciclo celular y la apoptosis.

Hemos visto ya que una de las propiedades más importantes de las redes libres de escala, encontradas en los sistemas biológicos, es la propiedad de tener una distribución de grado que decae como una ley de potencia, es decir, que tiene unos pocos nodos hiperconectados y una gran cantidad de nodos con pocas conexiones. Estos sistemas muestran una capacidad sorprendente para soportar alteraciones azarosas al remover alguno de los nodos,⁶ sin embargo, cuando uno de los nodos hiperconectados es atacado, la red completa puede desconfigurarse. Esta característica de las redes biológicas permite entender el papel central que juegan los genes centrales, como p53, que al dañarse pueden afectar toda la red de interacciones genéticas que determina un comportamiento celular específico como el cáncer.

p53

Los módulos y la robustez, propiedades esenciales de las redes jerárquicas libres de escala, permiten entender la patología de la enfermedad, al dar una hipótesis, explicación que muestra el carácter interconectado, agrupado y jerárquico de las funciones biológicas. Siguiendo con el ejemplo del gen p53, podemos ver que al ser una proteína hiperconectada y ser en sí misma un gen esencial en el desarrollo de la vida, muchas funciones se le han atribuido. La más documentada es su habilidad para unirse a secuencias específicas de ADN y activar la transcripción de

⁴ "This stage can be summarized by the paradox that the more facts we learn the less we understand the process we study", (Lazebnik, 2002, p.179).

⁵ "It is thus unlikely that we can deduce the circuitry or a higher-level description of a module solely from genome-wide information about gene expression and physical interactions between proteins. Solving this problem is likely to require additional types of information and finding general principles that govern the structure and function of modules", (Hartwell, et al., 1999, p.C50).

⁶ "With an estimated mutation rate of some 1 in 2×10^7 per gene cell division, some 10^{14} target cells in the average human, and an abundant repertoire of genes regulating all aspect of cell expansion, it is remarkable that cancers arise in only 1 in 3 lifetimes", (Evan & Vousden, 2001, p.342).

genes adyacentes. Virtualmente todas las mutaciones que ocurren en el gen p53 reducen la habilidad de la proteína p53 para activar la transcripción de genes cuyas funciones pueden agruparse en cuatro categorías generales:

- I. *Inhibición del ciclo celular.* Bloqueo del ciclo celular al estimular la expresión de p21, una proteína que inhibe las ciclinas dependientes de cinasas impidiendo con ello la transición de la fase G1 a S y de la G2 a mitosis.
- II. *Apoptosis.* p53 puede activar varios mediadores que inducen apoptosis e incluso estimular directamente a la mitocondria para producir un exceso de especies reactivas de oxígeno.
- III. *Estabilidad genética.* p53 tiene un papel crucial en el mantenimiento de la estabilidad genética al inducir genes que reparan los daños al ADN, regulan la recombinación y la segregación cromosomal.
- IV. *Inhibición de la formación de vasos sanguíneos.* p53 estimula la expresión de genes que previenen la formación de vasos sanguíneos.

De este modo p53 tiene un papel dual, regulando tanto la progresión del ciclo celular como la iniciación de la apoptosis, por lo que una pérdida o inactivación de p53 es doblemente peligrosa: permite que las células envejecidas y genéticamente dañadas repliquen su ADN, y que escapen de la apoptosis. Si resulta difícil entender las múltiples señales, modificaciones y regulaciones de p53 considerando los componentes de manera aislada, más difícil será el seguir esta metodología para comprender el modo en que las mutaciones en genes específicos pueden desencadenar funciones globales alteradas (en las que interaccionan múltiples genes).

Sin embargo, como puede entreverse, la propiedad de modularidad de las redes jerárquicas encontradas en los sistemas biológicos, permite comprender el papel central y complejo de p53 en el genotipo canceroso. Este tipo de redes jerárquicas se conforman de diversos módulos conectados y son controlados por nodos que cumplen un papel unificador de toda la red. Así pues, p53 no sólo es un nodo hiperconectado, sino que es el nodo que unifica varios módulos que a su vez representan funciones esenciales (al encontrarse expresados en la mayoría de los tejidos).

Emergencia del sistema genético celular

El componente genético-molecular del cáncer no puede comprenderse ya como un proceso lineal de expresión, regulación o disrupción de genes, sino como una alteración (puede o no ser mutación) de las redes genéticas, proteicas y epigenéticas que juntas, como un sistema modular y jerárquico (y no como componentes aislados), determinan los principales procesos del fenotipo celular (incluyendo el canceroso). Las redes de interacción de los componentes moleculares son redes complejas cuya topología libre de escala y su carácter jerárquico-modular, permiten comprender la simultánea robustez de los sistemas y el efecto catastrófico/cancerígeno de la alteración de componentes hiperconectados como p53.

Perspectivas en el estudio de los sistemas de interacción molecular

La aplicación de estas metodologías emanadas desde las ciencias de los sistemas complejos, permite integrar resultados experimentales aparentemente contradictorios al considerar la no-linealidad de los efectos genéticos (donde p53 está relacionado con funciones relacionadas a su vez con otras funciones, etcétera) y los procesos de jerarquización y auto-organización de las interacciones-funciones biológicas. Es así que en el ámbito de las técnicas usadas, las redes complejas no necesariamente plantean un cambio radical del paradigma, sino que pueden funcionar como herramientas matemáticas y gráficas para integrar la información que emana desde las nuevas tecnologías globales de investigación genética como los microarreglos.

Con esta perspectiva, los planteamientos moleculares de la vida y del cáncer han modificado sus diseños de investigación hacia enfoques globales donde se consideran los modos de interconexión de los componentes que permiten constituir un organismo vivo (Kanehisa & Bork, 2003). Algunos de los estudios son:

- I. *Transcriptoma*: de la secuenciación del genoma humano, ha seguido una fuerte línea de investigación para obtener los ADN complementarios a los ARNm directamente transcritos del genoma celular.
- II. *ORFeoma*: Para poder clonar y estudiar los transcritos que a veces pueden presentar diversas isoformas se ha emprendido la tarea de determinar los marcos abiertos de lectura.
- III. *Interactoma*: Ya que las proteínas no funcionan de manera aislada sino en patrones complejos de interacción, módulos y redes, es por esto que se ha emprendido la tarea de establecer el conjunto de todas las interacciones proteína-proteína (proteoma), proteína-ADN, y proteína-ARN, es decir, mapear la red del interactoma.
- IV. *Metaboloma*: Midiendo la concentración de los metabolitos que existen en un estado metabólico y ambiental específico. El metaboloma representa la salida que resulta de las interacciones celulares del transcriptoma, proteoma e interactoma y de este modo provee no sólo una lista de metabolitos sino una lectura funcional del estado celular. Los métodos consisten sobre todo en espectrometría de masas para analizar los contenidos metabólicos (Joyce & Palsson, 2006).
- V. *Dinámica de las redes (del transcriptoma al localizoma)*: El transcriptoma y el proteoma, en un momento y lugar específicos, representan sólo una de las múltiples posibilidades de arreglo codificadas en el genoma. Es necesario saber el cuándo y dónde de estos procesos, tanto en el nivel celular como dentro de la célula e incluso en tejidos (histocitómica). Otros estudios han concentrado los análisis también en componentes lipídicos (lipidoma) y glicosídicos (glicoma) (Beyer, et al., 2007).

- VI. *Fluxoma*: Cuantificar el flujo de metabolitos a través de las reacciones enzimáticas celulares es el reto de esta área, aunque hay todavía muchas limitaciones (Joyce & Palsson, 2006).
- VII. *Fenoma*: Usando ARN de interferencia se estudia de manera global el bloqueo sistemático de grandes cantidades de transcritos, relacionando de este modo las perturbaciones de las redes moleculares con análisis fenotípicos y poniendo la pauta para la construcción de un mapa del fenotipo global o fenoma (Lage, et al., 2007). Así mismo, puede obtenerse información de alta resolución sobre patrones de expresión espacio-temporales a través del desarrollo con diversas técnicas de marcaje proteico *in vivo* (Dupuy, et al., 2007).

Los estudios sistémicos de las interacciones moleculares (datos en el nivel o escala genómica) son una muestra del papel relevante de las redes complejas en la integración de la información experimental para comprender el camino que hay entre el genoma y el fenotipo celular. La integración de esta información no niega las cualidades específicas de cada componente, pero las pone en un plano secundario, al buscar comprender las interacciones globales entre los (muy específicos) componentes.

Limitaciones de la teoría de redes complejas en el estudio de los sistemas genéticos de los organismos multicelulares

Existen continuas posturas en la comunidad científica que advierten que aunque las propiedades genéricas de las redes permiten comprender los posibles mecanismos organizativos que subyacen en el proceso evolutivo y microevolutivo de los sistemas biológicos, por sí mismas, las propiedades genéricas no pueden ser la exégesis de los procesos específicos que al biólogo y al médico les interesa desentrañar.⁷

Las interacciones moleculares y fisiológicas no tienen ni la misma dirección ni la misma fuerza, sino que varían de acuerdo a las condiciones internas y externas del organismo (crecimiento, desarrollo, etc.). Así pues, una descripción completa de las redes biológicas requiere el considerar la intensidad, los aspectos temporales y ambientales de los procesos biológicos,⁸ datos que apenas comienzan a recopilarse.

⁷ "By itself, the fact that a network has scale-free properties is of limited use to biologist. Power laws occur very widely in nature and can have many different mechanistic origins. If we wish to obtain testable biological insights, we must probe further into the substructure of the network", (Bray, 2003, p.1864).

⁸ "Most work at present focuses on the totality of interactions or snapshots of activity in a few selected environments and in an abstract space. However, a cell's internal state or position in the cell cycle, for example, is a key determinant of actual interactions that requires data collection in distinct functional and temporal states. Equally importantly, all these interactions take place in the context of the cell's physical existence. So, its unique intracellular milieu, three-dimensional shape, anatomical architecture, compartmentalization and the state of its cytoskeleton are likely to further restrict the potential interactions in cellular networks", (Barabási & Oltvai, 2004, p.111).

El mantenimiento de los distintos estados fenotípicos de una célula dentro de un organismo multicelular, como el estado de proliferación o diferenciación en tipos especializados, así como las transiciones entre estados, son gobernados por una red genómica que consiste en cerca de 10,000 genes que regulan la expresión general. Pese a los estudios de redes complejas no queda claro aún cómo es que la red de interacciones puede generar respuestas globales coherentes con manifestaciones macroscópicas específicas. Y es que faltan estudios experimentales que puedan corroborar las interpretaciones topológicas aplicadas al cáncer: aunque la mayoría de los análisis globales sólo dan una impresión general del funcionamiento de una red, es necesario reducir la escala para comprender los subsistemas que muchas veces se encuentran en distintos espacios dentro de la célula.

Modelos computacionales de redes complejas genéricas sugieren que las redes azarosas con arquitectura particular pueden producir dinámicas ordenadas en las que se presentan algunos estados atractores en los que una gran porción de los genes se mantienen estacionarios a pesar de su interdependencia global. La teoría de redes, tanto en su estudio topológico como en el dinámico, se ha concentrado en el proceso de tumorigénesis, dejando de lado, como un efecto concomitante, el intrincado y aún desconocido proceso de metástasis e invasión celular. Y es que, aunque los estudios “ómicos” articulados con los modelos de redes consideran ya al fenotipo celular y canceroso como la integración sistémica de los diversos componentes moleculares (es decir, consideran a la célula como un sistema bioquímico regulado por los dictámenes genómicos), estos estudios siguen abstrayendo las fuerzas y estructuras mecánicas que no necesariamente son deducibles de la información genética ni de los procesos bioquímicos de tales modelos.

LA CÉLULA COMO SISTEMA MECÁNICO

La comprensión del fenotipo celular (normal y canceroso) no puede reducirse a la integración funcional de las interacciones moleculares, ya que la célula no sólo es un sistema acuoso donde se desarrollan los procesos bioquímicos necesarios para la vida, sino que es también un sistema de estructuras y fuerzas mecánicas que a su vez influyen determinadamente en la dinámica celular, al articular y transducir señales del medio ambiente en respuestas bioquímicas específicas.

Hemos visto que el citoesqueleto es la estructura que permite el arreglo de los componentes internos de las células, el mantenimiento de la forma, de la estabilidad física, y del movimiento celular. Cumple un papel determinante también en el arreglo de los organelos en el proceso de división celular.

El modelo de tensegridad bosquejado en este trabajo representa la mejor teoría, hasta ahora, para explicar el modo en que la célula regula su tensión celular con respecto al ambiente. Para éste, los componentes del citoesqueleto actúan como un sistema, es decir, logran darle a la célula propiedades de rigidez que no son explicables por la dinámica específica de cada estructura sino por sus interacciones globales.

Aunque la célula presenta procesos que la hacen parecer como una bolsa donde

se llevan a cabo las reacciones moleculares de manera acuosa y difusiva, las pruebas recabadas en este trabajo muestran una nueva visión, que la asume como un sistema estructural compuesto de elementos discretos (los tres sistemas proteicos del citoesqueleto) de tensión y compresión que la hacen estar en constante estado de tensión regulada o liberada por el medio extracelular y relacionada transducionalmente con las vías de señalización intracelular.

Ahora bien, más allá de aceptar o no las pruebas que corroborarían o descartarían el modelo de tensegridad, lo que hoy se vuelve ineludible es comprender el modo en que los componentes biológicos, que a su vez son componentes bioquímicos, pueden determinar y ser determinados por propiedades y fuerzas mecánicas.⁹ El estudio de tensegridad es una propuesta creativa, innovadora y articuladora de muchas observaciones experimentales, y aunque quizás es todavía muy limitado para explicar el componente mecánico de las células y del fenotipo canceroso, representa un ejemplo de nuevas propuestas transdisciplinarias (desde la arquitectura hasta la biología molecular).

LA CÉLULA CANCEROSA COMO SISTEMA BIOMECÁNICO EN EL AMBIENTE

La patogenia intracelular del cáncer está acoplada al contexto celular

Dentro de las características que presenta el fenotipo canceroso se incluye la progresiva autosuficiencia y autonomía del comportamiento celular con respecto al ambiente. Las células cancerosas siguen proliferando incluso cuando están desprovistas de uniones a sustratos, mientras que las células normales detienen su proliferación. Así mismo el proceso de angiogénesis implica múltiples mecanismos de transformación del ambiente histológico, donde las células cancerosas toman un papel activador de varias vías de organización histológica (Farrel, 2006). Y es que las redes de interacción genómicas, proteómicas, transcriptómicas o metabólicas presentes en el nivel intracelular de los organismos multicelulares están determinadas y acopladas con el contexto histológico y el microambiente fisicoquímico del que forman parte.

La célula como sistema

La célula es un sistema que resulta de la interacción compleja entre elementos y fuerzas intra y extracelulares, i. e. moléculas, fuerzas bioquímicas y mecánicas, cuya comprensión no se deduce directamente del análisis específico de sus partes (sean genes, transcritos, o proteínas del citoesqueleto), sino a través de la emergencia de nuevas propiedades, patrones unívocos como la proliferación y las capacidades invasivas que la hacen ser un sistema en sí mismo, un sistema complejo.

⁹ "The main function of the cytoskeleton is to organize space on a scale much larger than individual proteins (typically several micrometers to a millimetre). The highly dynamic nature of most cytoskeletal structures requires the use of tools allowing the description of spatio-temporal processes", (Karsenti, et al., 2006, p.1204).

Pese a su intrincada complejidad, la fenomenología biológica del cáncer muestra la necesidad de comprender los modos en que numerosos y distintos factores interconectados dan origen a patrones y procesos unívocos¹⁰ y característicos de esta enfermedad, especialmente la tumorigénesis: proliferación desmedida de células, y la metástasis.

La comprensión de las interacciones materiales que dan lugar al fenotipo canceroso deben contemplar los diversos niveles de organización biológica que se codeterminan para dar lugar al fenotipo canceroso y que incluyen fundamentalmente los sistemas genéticos, proteicos, celulares, histológicos y homeostáticos.

Para comprender la emergencia del fenotipo celular desde la intrincada red de interacciones, se han hecho asociaciones con los atractores que presentan los sistemas complejos, donde las redes de interacción intracelulares y las propiedades que presentan indican que son procesos auto-organizativos con dinámicas no lineales. De hecho, el grupo de Ingber ha recuperado la propuesta que hiciera Waddington desde la década de los 50's, donde se planteaba que las posibilidades de los estados celulares estaban restringidas dentro de un paisaje epigenético en el que sólo se podrían manifestar ciertos estados celulares, como lo es la proliferación y la diferenciación.¹¹ Los datos recientes indican que tal propuesta parece ser el siguiente paso en la investigación sobre las interacciones intracelulares.

EL MICROAMBIENTE CANCEROSO COMO SISTEMA

Existen suficientes datos empíricos que corroboran que el cáncer es una enfermedad donde se transforma, utiliza, trasciende y destruye los microambientes normales que existen en el nivel histológico. Así mismo, la fenomenología del cáncer muestra un constante desarreglo de los compartimentos celulares, es decir, un rompimiento de las fronteras entre los tejidos normales tanto en su etapa originaria como en el desarrollo de la metástasis.

En los fundamentos biológicos hemos ya mostrado que en el nivel genético, la gran mayoría de los genes involucrados en el fenotipo canceroso están estrechamente relacionados con funciones que abarcan el amplio espectro de la socialización celular, es decir, la regulación del comportamiento celular con respecto al

¹⁰ "One important aspect of cells is that they represent the boundary of the molecular scale. Considering that molecules are subject to random thermal motions, how can a cell become organized and fulfil its biological function?", (Karsenti, et al., 2006, p.1204).

¹¹ "Our work suggest that the relative position of a cell in this landscape determines its developmental potential, rather than cell fate resulting from activation of a particular "instructive" pathway or linear series of specific genes. The existence of attractors in the genome-wide regulatory network is important because it can explain how a non-specific stimulus like cell shape distortion might have been harnessed by evolution to impact the same biochemical machinery responsible for distinct cell fate switches that are actuated by soluble factors that bind to specific cell surface receptors. Even more important, it explains how cells can simultaneously sense multiple inputs –chemical, adhesive and mechanical– and yet only switch on one of a limited number of specific and reproducible phenotypic responses (e.g., growth or differentiation or apoptosis). [...] Cells and tissues are precisely constructed so as to optimally integrate their structural and information processing networks in order to produce spatial variations in cell growth, function and discrete developmental lineage switches, that optimally fit their local mechanical and chemical environment", (Ingber, 2006b, p.262).

ambiente y las señales que recibe de su contexto, sea de otras células o de señales paracrinas.

En el nivel histológico, hemos visto ya que el carácter de maligno o benigno que puede tener un tumor, se debe a la capacidad de este de trascender y establecerse en nuevos tejidos:¹² la metástasis. Ya que los tejidos están organizados en compartimentos separados entre ellos por dos tipos de matriz extracelular (ECM, por sus siglas en inglés): la membrana basal, y el tejido conectivo intersticial, la metástasis implica la interacción directa con la ECM, desde atravesar la membrana basal, el tejido intersticial y, en última instancia, ganar acceso a la circulación (Kumar, Abbas & Fausto, 2005).

El ambiente histológico no sólo es alterado en las etapas posteriores de la carcinogénesis. Inflammaciones causadas por patógenos como *Helicobacter pylori*, distintos padecimientos y respuestas autoinmunes como la colitis ulcerativa¹³ y procesos de respuesta a heridas, presentan una disrupción del microambiente histológico (que es un factor preponderante para el desarrollo del cáncer) debido a respuestas sistémicas.

Asimismo, la proliferación desmedida no es un patrón exclusivo del cáncer y por lo tanto no es el único criterio de definición y diagnóstico de la enfermedad.¹⁴ El fenotipo canceroso debe entenderse no en el aspecto de células individuales, sino en la coordinación y determinación de las células en distintos niveles de organización funcional que en última instancia corresponden al del organismo en cuanto tal.

El papel del microambiente celular

El fenotipo no puede explicarse únicamente a partir de la interacción interna de elementos o estructuras bioquímicas o mecánicas. Toda célula, cancerosa o no, que forma parte de un organismo multicelular constituye un microambiente al interaccionar mecánica y bioquímicamente con: 1) la matriz extracelular, 2) las células vecinas y 3) los factores de control y de sobrevivencia del medio extracelular. Una de las propiedades más importantes del cáncer es precisamente su independencia a estos controles de anclaje y regulación celular, y son una de las pruebas contundentes del papel primordial del microambiente canceroso.

Si bien los estudios sistémicos permiten comprender las interacciones moleculares globales que ocurren a nivel celular, el estudio del cáncer muestra que no

¹² "A tumor [...] is characterized by [...] the ability to grow in at least three different tissue compartments –the original compartment; the mesenchyme of the primary site (tumor invasion); and a distant mesenchyme (tumor metastasis)", (Connolly, et al., 2000, p.384).

¹³ "In humans, inflammation caused by the gastric pathogen *Helicobacter pylori* is a major risk factor for the development of gastric cancer. Similarly, chronic inflammation caused by the autoimmune disease ulcerative colitis stimulates epithelial cyst formation and progression to tumors. In all these cases, the characteristics of the disrupted microenvironment are quite complex: The cytokine profiles and the tissue architecture become dramatically altered, and remodeling of the ECM is associated with changes in its chemical composition and structural properties", (Radisky & Bissel, 2004, p.776).

¹⁴ "Abnormal growth patterns can be observed in benign tumors, and certain normal tissues, such as bone marrow and intestine", (Ingber, 2002, p.547).

basta comprender el nivel celular de la enfermedad o de los organismos multicelulares. La misma información genómico-funcional del cáncer indica que los genes están relacionados con el modo en que la célula interactúa con el ambiente y con otras células. La matriz extracelular impone la dinámica celular en al menos dos niveles:

- I) Haciendo que el estado celular dependa crucialmente del anclaje al medio extracelular; el cáncer es, de hecho, una independencia parcial de este control.
- II) Determinando diversos fenotipos bajo un mismo flujo de factores de regulación solubles. Cambiando la forma y articulación de la célula a la matriz, con la variación de la distribución y focalización de los sustratos, se pueden obtener respuestas diferenciadas, que van desde la apoptosis hasta la proliferación celular.

Así, el control mecánico de la diferenciación y del crecimiento celular representa una evidencia fuerte para reconsiderar la concepción genética del cáncer y la misma definición biomédica. La proliferación celular desmedida puede presentarse en eventos normales (como en la cicatrización de heridas o durante el desarrollo mismo) y sin necesidad de mutaciones o cambios esenciales en los genes que la regulan. Lo que ocurre es que toda célula en un organismo adulto está determinada por el ambiente en el que vive. Pero las células también determinan el microambiente y el cáncer es una de las enfermedades que más reflejan este proceso: las células cancerosas deben cambiar el contexto para invadir nuevos tejidos y llegar, por ejemplo, al torrente sanguíneo, desde donde viajarán hasta regiones distantes para determinar una vez más el microambiente necesario para proliferar y expandirse.

Como podemos ver, el estudio del microambiente canceroso es ya una superación del esquema unicelular, ya que implica necesariamente la interacción con otros sistemas biológicos. Sin embargo, este tipo de estudios tiene fuertes limitaciones si no se considera que el microambiente está a su vez determinado por la arquitectura del tejido en que aparece la neoplasia.

El microambiente como contexto histológico

Los organismos multicelulares regulan su división celular, la formación de patrones, la morfogénesis y la diferenciación celular a través de mecanismos que trascienden el nivel del programa genético hacia aspectos fisicoquímicos. Así mismo, las respuestas a daños y alteraciones que sufre el organismo a lo largo de su vida, implican el control preciso de mecanismos de adaptación. Todos estos procesos requieren de una organización jerárquica, donde los diversos compartimentos, tejidos, órganos, mantengan sus respectivas estructuras y funciones. Así pues, todas las células individuales, incluyendo las células cancerosas, forman parte de este microambiente diferenciado que constituye un organismo multicelular.

La gran mayoría de las revisiones amplias sobre el cáncer que se consultaron en este trabajo, consideran a esta enfermedad como una alteración no sólo de individuos celulares sino de la sociedad celular en sí.¹⁵ El cáncer no es sólo la transformación de células individuales hacia un estado de proliferación celular, sino que es una disrupción en las formas en que los tejidos regulan sus procesos¹⁶ afectando las interacciones sistémicas con el organismo que las funda, es decir, es una alteración de los contextos celulares que existen en los animales.¹⁷

El tejido epitelial está íntimamente relacionado y co-regulado con el mesénquima, y ambos dirigen múltiples procesos de regulación del desarrollo, desde la gastrulación¹⁸ hasta los procesos de creación de tejidos con formas tridimensionales especializadas como las redes de capilares (Huang & Ingber, 1999, p.E131), y el epitelio multilobular;¹⁹ el cáncer modifica, utiliza o pervierte todos estos mecanismos.

La polarización de las células, evento crucial en el desarrollo de los organismos multicelulares, comienza cuando éstas se adhieren a sustratos fijos.²⁰ Es decir, la presencia de matrices extracelulares es imprescindible para el adecuado control de la diferenciación en el desarrollo de los organismos multicelulares. En contraste, el fenotipo del cáncer muestra una independencia con respecto a estos anclajes esenciales.

En los fundamentos biológicos de este trabajo hemos mostrado también que la regulación de los estados celulares no depende únicamente de factores solubles, sino de la forma en que las células se encuentran ancladas a su medio extracelular, este mecanismo de diferenciales de crecimiento es usado por los organismos multicelulares para la generación de formas tridimensionales y permite comprender la emergencia de células cancerosas en contextos específicos.²¹

¹⁵ "The body of an animal operates as a society or ecosystem whose individual members are cells, reproducing by cell division and organized into collaborative assemblies or tissues (...) To coordinate their behavior, the cells send, receive, and interpret an elaborate set of signals that serve as social controls, telling each of them how to act.(...) Molecular disturbances that upset this harmony mean trouble for a multicellular society", (Alberts, et al., 2002, p.1314).

¹⁶ "Malignancy is a state that emerges from a tumour-host microenvironment in which the host participates in the induction, selection and expansion of the neoplastic cells", (Liotta & Kohn, 2001, p.375).

¹⁷ "Context is everything for cells and, in addition to the importance of finding an appropriate blood supply, tumorigenic potential will often only be realized when cells find themselves in a tissue environment that they can subvert to their advantage", (Schuldt, 2006, p.1).

¹⁸ "Gastrulation begins with an epithelial to mesenchymal transition, with the most vegetal mesodermal cells becoming motile and mesenchymal in form. These primary mesenchyme cells become detached from each other and from the hyaline layer, and migrate into the blastocoels as single cells, which have lost both their epithelial polarity and their cuboid shape", (Wolpert, et al., 2002, p.266).

¹⁹ "The lung is an example. It originates from the endoderm lining the floor of the foregut. This epithelium buds and grows out into the neighboring mesenchyme to form the bronchial tree, a system of tubes that branch repeatedly as they extend. The same mesenchyme is also invaded by endothelial cells-the lining cells of blood vessels- to create the systems of closely opposed airways and blood vessels required for gas exchange in the lung", (Alberts, et al., 2002, p.1190).

²⁰ "Cells polarize when they adhere and pull against a rigid substrate or another cell", (Ingber, 2006b, p.256).

²¹ "Some form of local control of cell sensitivity to growth stimuli must exist to produce and maintain these growth differentials that are so critical for normal tissue patterning. Importantly, progressive

EL TEJIDO COMO SISTEMA

Papel de la arquitectura tisular en el cáncer

Diversos datos experimentales muestran que el cáncer es una disrupción en los mecanismos que unen y regulan la relación entre el epitelio y el mesénquima, y éstos con el estroma (matriz extracelular). El cáncer recapitula a su favor diversos mecanismos observados en el desarrollo y la homeostasis de los organismos multicelulares que están regulados por interacciones mecánicas específicas entre la célula y su contexto y que se transducen en respuestas celulares diferenciadas.

Daño de la matriz, evento crucial en el cáncer

Las transformaciones malignas de la matriz extracelular son un paso imprescindible no sólo para el carácter local de la invasión cancerosa sino para el mismo proceso de iniciación del tumor. Y es que la matriz extracelular (membrana basal en el epitelio) constituye el andamiaje sobre el que se estructura el tejido epitelial. Cada vez que un nuevo epitelio es formado (empezando desde la emergencia del ectodermo y el endodermo), es simultáneamente acompañado por una acumulación de nueva membrana basal. Cuando se dañan progresivamente los tejidos con sustancias carcinógenas (por ejemplo, con esteroides sobre la próstata), se ha mostrado que se provoca una alteración de la expresión de proteínas de la matriz extracelular y metaloproteinasas en el estroma de lesiones displásicas y en tumores recién formados.

La matriz extracelular y el estado celular

La angiogénesis y la invasión son ejemplos del papel crucial que tienen las relaciones entre el epitelio y el estroma para la progresión de la enfermedad.²² De hecho, la combinación *in vitro* de varios tejidos epiteliales cancerosos con un mesénquima normal de embrión resulta en una reversión del fenotipo maligno, evidenciado por la restauración de la organización normal del epitelio y su histodiferenciación. Y es que diversos estudios demuestran que el epitelio regula la citodiferenciación mientras que el mesénquima la histodiferenciación. Así pues, el epitelio estabiliza físicamente la morfología del tejido al producir membrana basal, mientras que el mesénquima induce activamente cambios histológicos al degradar la membrana basal en sitios selectivos. En el cáncer se pierde este tipo de regulación.

loss of this spatial control leads to the disorganization of normal tissue architecture that is the hallmark of neoplastic transformation. Cancer is not caused simply by uncontrolled growth in the sense of increased rates of cell proliferation; malignancy results when cells grow at times and in locations where proliferation is normally suppressed, that is, when they become autonomous of the normal controls that spatially constrain growth within living tissues", (Huang & Ingber, 1999, p.E132).

²² "Malignant cells perpetually stimulate host stromal and vascular cells to conduct physiological invasion. Within the same microenvironment, vascular sprouts migrate and invade towards the tumour mass while tumour cells migrate outwards in the opposite direction", (Liotta & Kohn, 2001, p.375).

La membrana basal como organizador espacial de los tejidos

Los distintos estados celulares, como el crecimiento, diferenciación o la muerte dependen fuertemente del grado de adhesión o flexibilidad mecánica de su sustrato de ECM y por lo tanto, del grado en el que estén físicamente extendidas. En general, cuando la forma de las células endoteliales o fibroblastos está siendo modulada por la matriz extracelular, las células esparcidas proliferan; las que están totalmente retraídas entran en apoptosis y las que están moderadamente esparcidas permanecen quiescentes y se diferencian. Desde esta perspectiva, Ingber ha propuesto que la membrana basal normalmente funciona como un organizador espacial del epitelio polarizado, y que la pérdida progresiva de la membrana basal puede contribuir ampliamente a la organización neoplásica de las relaciones célula-célula del epitelio, que representa una señal de carcinogénesis.

La matriz extracelular controla arquitectónicamente el desarrollo del tejido epitelial y la formación de tumores

Los datos descritos arriba indican que la membrana basal provee de diversas entradas al sistema de crecimiento y diferenciación durante la embriogénesis y su mantenimiento constante dirige el funcionamiento normal y la regulación del crecimiento en los tejidos adultos.

Existen diversas teorías que tratan de explicar los modos en que la matriz extracelular puede estar controlando la morfogénesis y el proceso canceroso. Una de las teorías más comunes es aquella que propone que la membrana basal sirve como una barrera que controla selectivamente el paso de moléculas, como citocinas y factores de crecimiento.

Sin embargo, hemos visto ya en otros apartados que los factores de crecimiento no son suficientes para explicar la inducción del crecimiento local o por qué son observadas células proliferativas en regiones suprabasales (es decir, lejos del flujo de factores) de epitelios pre-neoplásicos.

Desde hace más de tres décadas, el grupo de Donald Ingber ha propuesto que la matriz extracelular puede contribuir al cáncer tanto en la morfogénesis como en la formación de tumores a través de sus propiedades mecánicas, es decir, por su habilidad para resistir físicamente las fuerzas de tracción celular. En su modelo, las regiones donde la membrana basal se ha adelgazado (por ejemplo, en las esquinas donde se forma una protuberancia) debido a un aumento en la degradación cíclica de la misma, muestra una mayor flexibilidad. Y ya que todos los tejidos presentan tensión isométrica o un estado de pretensión, un ligero agujero en la membrana basal estiraría más que el tejido inmediato. Estas alteraciones en la mecánica de la ECM cambiaría el balance de fuerzas que son transferidas a través de los receptores integrinas que conectan físicamente la matriz extracelular al citoesqueleto. La tensión incrementada promoverá la distorsión de la célula en estas regiones distendidas cambiando su sensibilidad a citocinas, provocando un crecimiento localizado que dirige los patrones en los tejidos.

En el caso del proceso canceroso, es ya un procedimiento común el observar una pérdida de los patrones propios del tejido epitelial y una disminución del grosor de la membrana basal y en ciertos elementos de la matriz extracelular. Como en el desarrollo embrionario, cambios en la estructura de la membrana basal pueden promover cambios en la sensibilidad a factores de crecimiento, sin embargo, en el cáncer habrá un amontonamiento celular porque la membrana basal no se expande en paralelo con el crecimiento celular. El mantenimiento de este estado puede provocar la selección de clonas lo suficientemente autónomas con respecto a la membrana basal para crecer e invadir indefinidamente.

En experimentos recientes, el grupo de Ingber demostró que la morfogénesis de los tejidos puede ser controlada alterando el balance de fuerzas mecánicas (Moore, et al., 2005). Aunado a esto, sus experimentos permitieron corroborar también que al incrementar o reducir la tensión celular, respectivamente, se inhibe o promueve la angiogénesis dentro del tejido conectivo vecino. De este modo, el papel de la membrana basal como regulador de la tensión, y por lo tanto de la dinámica celular, está estrechamente relacionado con la etiología y la patología del cáncer.

La estructura arquitectónica de los tejidos puede por sí misma regular la forma, orientación y crecimiento de las células normales y cancerosas a través de una transducción de señales mecánicas (de la matriz extracelular, las integrinas y el citoesqueleto) en señales bioquímicas. El modelo de tensegridad permite acoplar diversos datos que apuntan hacia un estado de pretensión en los sistemas biológicos y ayuda a entender los modos en que las fuerzas mecánicas pueden ser integradas y transformadas en diversos niveles de organización biológica y en distintos estados de la fenomenología del cáncer.

Hemos visto ya en los fundamentos biológicos de este trabajo que el modelo de tensegridad permite entender los modos en que las fuerzas mecánicas del medio extracelular pueden ser sensadas y acopladas a la célula en su conjunto. Hemos visto también que el control de la morfogénesis y del crecimiento celular en los tejidos epiteliales depende de un estado de pretensión por el que un recambio de la matriz implicaría una modificación de la estructura en general. Se asume, por lo tanto, que el tejido está organizado y mecánicamente estabilizado a través de tensegridad (elementos de tensión y compresión acoplados y auto-organizados en una tensión integral). Por otra parte, el citoesqueleto celular restringe las dinámicas bioquímicas y las interacciones fisiológicas al articular el sistema celular mecánico de acuerdo a su contexto físico-bioquímico, mientras que el microambiente celular es creado y transformado por la integración de señales mecánicas extracelulares e intracelulares mediados por integrinas.

Así, desde esta perspectiva, el cáncer es una liberación de las restricciones mecánicas que controlan el crecimiento y los estados celulares en los tejidos. Una desregulación de la mecánica de la matriz, o en las uniones entre las integrinas y el citoesqueleto u otro elemento de regulación mecanoquímico, puede provocar un crecimiento y conformación anormal de los tejidos y, por lo tanto, contribuir directamente en el proceso de carcinogénesis.²³

²³ Incrementando la rigidez de la matriz que mejor que resiste la tensión celular, activa las inte-

El cáncer como enfermedad histológica

Considerando lo anterior se puede formular que:

- a. Todo microambiente donde el cáncer se origina forma parte de una arquitectura global que conforma el tejido. La vasta red de procesos que se llevan a cabo en este nivel de organización obliga²⁴ a concentrarse en aquellos que determinan y articulan las diversas funciones biológicas, uno de ellos es el papel de la matriz extracelular.
- b. Uno de los procesos característicos en el cáncer (fundamentalmente los carcinomas), es la disrupción de la arquitectura histológica (presente desde la tumorigénesis hasta la metástasis) que mantiene la compartimentalización de las funciones vitales. Desde esta perspectiva el cáncer se ocasiona por una relación alterada entre el tejido epitelial y el mesénquima que provoca cambios estructurales en las propiedades mecánicas y reguladoras de la matriz extracelular.
- c. El cáncer es la liberación de las restricciones ontogénicas y homeostáticas que impone la matriz extracelular a través de la transducción de las condiciones mecánicas (de tensegridad) y morfológicas (forma celular) a procesos biológicos determinados (diferenciación, apoptosis, etc.).²⁵

Hacia una concepción ontogénica del cáncer

Si en el planteamiento genómico-funcional el cáncer puede ser reducido a propiedades celulares o espacios microambientales, en este trabajo se recuerda que los individuos celulares están organizados en tejidos, mismos que representan sistemas de regulación, diferenciación y funcionalidad en los diversos órganos del cuerpo.

Las células de un tejido epitelial están en constante estado de proliferación, diferenciación y apoptosis. El cuándo y el dónde de estos procesos determinan los procesos del desarrollo (ontogenia²⁶) y el mantenimiento constante de los tejidos.

grinas, promueve el ensamblaje de las adhesiones focales y estimula la vía *Rho/OCK* que potencia la contractilidad celular, incrementando a su vez la rigidez de la matriz. Debido a la comunicación entre la vía integrina/ho y la cascada de señalización mitogénica del receptor canónico de crecimiento *Erk*, esta vía de retroalimentación positiva puede estabilizar el fenotipo de proliferación indiferenciado de las células epiteliales del cáncer de mama y provocar la desorganización neoplástica de arquitectura tisular. Cfr. Huang & Ingber (2005).

²⁴ "Tissue architecture and compartment size determine the rates at which different types of mutations accumulate. Cells with mutations in oncogenes or TSGs can have an increased somatic fitness. Such mutations are best contained when the tissue is organized into small compartments and each compartment is fed by one (or a few) stem cell, as in the linear process", (Michor, et al., 2004, p.204).

²⁵ "Thus, in contrast to existing paradigms that rely on explanations in terms of specific factors and linear signaling pathways, the functional state of the cell appears to 'self-organize' as a result of the architecture and dynamics of its underlying regulatory network. [...] Tensegrity describes how molecules function collectively as components of integrated, hierarchical systems in the physical context of living and tissues", (Ingber, 2003b, pp.1404, 1405).

²⁶ "Ettinger and Doljanski conclude, on the basis of the difference between the behavior of single cells and cells acting as a community, that morphogenesis is not controlled by a genetic programme within each cell, but is the result of interaction and feedback between the environment, the program-

En este trabajo se ha mostrado el papel de la membrana basal como un organizador espacial del comportamiento celular en los tejidos epiteliales. Todo crecimiento celular de un tejido para conformar o renovar estructuras implica concomitantemente la expansión de la matriz extracelular. El cáncer es la excepción, al no haber una expansión en paralelo a la proliferación celular.

La aplicación del modelo de tensegridad para explicar el papel de las fuerzas de tensión en los procesos de regulación histológica, logra integrar el carácter modular y jerárquico de las propiedades mecano-biológicas, donde el citoesqueleto se articula con la matriz, la matriz con el tejido, éste con el órgano y éste con el organismo en general.

Así pues, el cáncer puede ser el resultado de daños (no necesariamente genéticos) en alguno de estos elementos y fuerzas del microambiente histológico. Los mecanismos involucrados en este nivel son una recapitulación de los que se presentan en los procesos morfogénéticos. En el nivel histológico se presentan también los procesos de angiogénesis e invasión, mismos que en este trabajo fueron poco abordados y detallados. Nuevos estudios requerirán incluir estos procesos ya que representan fases determinantes en la patología de la enfermedad.

EL TUMOR COMO SISTEMA

La robustez de los tumores

La resistencia de células cancerosas a fármacos muestra que el cáncer no puede explicarse únicamente en términos de poblaciones genéticas homogéneas donde el individuo celular bastaría para comprender el sistema (tumor), sino considerando al tumor como un sistema de células cancerosas heterogéneas con propiedades emergentes de robustez y fragilidad propias de las redes y de los sistemas complejos.

La teoría de redes complejas vino a dar énfasis a la categoría de robustez, que ya había sido planteada en otros sistemas de organización. La robustez y fragilidad pueden plantearse como características asociadas a sistemas que tienen la capacidad de mantener una propiedad en presencia de perturbaciones específicas (Kitano, 2002a).

Hemos visto que las redes genéticas y proteicas que presentan libertad de escala soportan de manera inusitada remociones azarosas de nodos, sólo hasta que un nodo hiperconectado es alterado, provocando entonces la disrupción general de la red, como ocurre en la alteración de p53.

Si bien la teoría de redes aplicada al genotipo canceroso ayuda a concebir los genes y proteínas como un sistema de interacciones auto-organizadas que producen una función biológica específica, esto sólo representa una parte de la complejidad biológica del cáncer. Hiroaki Kitano, uno de los biólogos sistémicos referentes de los últimos años, ha planteado la necesidad de considerar al cáncer como un siste-

ming capacity of mesenchyme, and the physical constraints of the ECM and the developing epithelium itself", (Potter, 2007, p.465).

ma compuesto de células tumorosas, donde lo que se tiene que conservar y mantener es la propiedad de proliferación de las células cancerosas frente a respuestas inmunológicas y microambientales, así como terapias anticáncer, que representan perturbaciones impuestas al sistema (Kitano, 2004). La robustez en el cáncer sería de este modo una robustez del sistema más que de una célula cancerosa individual.

Típicamente, la robustez de los sistemas ha sido explicada por controles de retroalimentación, redundancia, modularidad, y por estabilidad estructural. De éstos, los tumores aprovechan esencialmente dos aspectos de la robustez celular: la redundancia funcional que es provocada por la heterogeneidad celular y los sistemas de control por retroalimentación que son usados para facilitar la sobrevivencia en ambientes peligrosos.

La redundancia funcional puede entenderse al concebir al tumor como un sistema donde emergen propiedades equivalentes de fuentes o componentes heterogéneos. Así pues, la inestabilidad genética provocada por mutaciones, ampliificaciones, translocaciones cromosomales y aneuploidias (Gibbs, 2003), sirve como fuente de variabilidad genética y ésta como causa de la resistencia a fármacos que, si bien logran matar muchas células, no pueden hacerlo con el amplio espectro de resistencias que puede emerger desde esta variabilidad.

Otro mecanismo de la robustez sistémica que usan las células cancerosas contra fármacos, es el de los controles de retroalimentación, multidireccionales y sumamente complejos, que implican puentes entre las células cancerosas y el estroma, la matriz extracelular, las células inmunes, el sistema vascular e incluso células cancerosas. Desde estas perspectivas el reto de las terapias contra el cáncer es el de reducir o al menos mantener la heterogeneidad del sistema canceroso, ya que es esta propiedad la que le da robustez al sistema.²⁷ Es importante hacer notar que existen posturas que, contrarias al modelo de Kitano, proponen al cáncer como una “cuasiespecie”, en la que la variabilidad genética podría tener un umbral catastrófico donde se pierda la funcionalidad necesaria para la sobrevivencia de las células,²⁸ sin embargo, una terapia que aumente la variabilidad difícilmente superaría los graves efectos secundarios que traería consigo incrementar las mutaciones e incluso las células podrían responder diferenciadamente a tales terapias, por lo que no todas las células cruzarían ese umbral.

La comprensión de estos mecanismos requiere de la integración de nuevas pruebas experimentales que permitan comprender los modos en que se puede controlar la robustez celular, mediante presiones selectivas, o bien mediante la potenciación de estados de equilibrio entre la tasa de mortalidad y la división celular.

Una prueba de la necesidad de estas líneas de investigación es que al igual que en las redes libres de escala, la robustez en sistemas pluricelulares como el tumor,

²⁷ “Tumours [...] can acquire increased heterogeneity of a variety of phenotypic and genotypic traits (some of which will provide a growth advantage to particular cell subpopulations) but can retain the unique markers that identify their monoclonal (single cell) origin”, (Eccles, 2001, p.1085).

²⁸ “If the level of the genetic instability conferred through the mutation rate μ_1 , of the mutator-phenotype population, x_1 , exceeds a certain threshold, the replication rate of the more malignant subpopulation, x_2 is reduced to a point where it exhibits no competitive advantage anymore”, (Solé & Deisboeck, 2004, p.52).

presenta su contraparte de vulnerabilidad, es decir, su talón de Aquiles, cuya comprensión permitirá el desarrollo de fármacos que ataquen al sistema canceroso en su totalidad.

La tensión homeostática del tumor puede determinar el fenotipo celular canceroso

Comúnmente los clínicos diagnostican los tumores palpando las diferencias en la rigidez, y los patólogos han sabido que el cáncer involucra distintos cambios en la matriz extracelular que mantiene unidas a las células.

Un recambio incontrolado de la matriz extracelular, mediado entre las células epiteliales y el mesénquima, puede provocar un incremento en la sensibilidad a factores de crecimiento y por lo tanto aumentar la proliferación celular sin que haya un concomitante aumento de la matriz extracelular que controle tal crecimiento. El cáncer puede ser prevenido mientras las células dependan de las uniones a la matriz para llevar a cabo su división celular. Este proceso será reversible si el estímulo cesa y las células entran en apoptosis, pero si las condiciones prevalecen por años, pueden ser seleccionadas clonas que no dependan de la adhesión y puedan evadir la apoptosis y proliferar autónomamente. A medida que el tumor crece, las interacciones con el estroma se harán más lejanas y se volverán menos susceptibles de ser reguladas por el mesénquima. La pérdida de actividades regulatorias de las células epiteliales afectará también la dinámica de las células del estroma y cambiará de este modo la regulación histológica de la matriz extracelular.

El tumor como sistema complejo

Basado en lo anterior se puede formular que:

- I. El tumor representa la emergencia de un sistema celular robusto y heterogéneo donde la matriz extracelular y los factores de regulación no pueden restringir el comportamiento de las células individuales.
- II. Las células cancerosas sólo pueden trascender (independizarse) de las barreras y restricciones que impone el ambiente histológico cuando logran constituir un microsistema que funciona como un sistema celular autosuficiente y oportunista de las regulaciones histológicas.
- III. Concebir al tumor como un sistema complejo permite comprender propiedades como la robustez y tolerancia a las terapias usadas actualmente.
- IV. Si bien no todos los cánceres (de los más de 100 que existen), forman tumores sólidos, los que lo hacen presentan las propiedades de robustez y descentralización, que son propias de los sistemas complejos.

Regulación sistémica

Si consideramos al organismo como un sistema homeostático formado por una red de estructuras y funciones fisiológicas, cuya dinámica puede ser explicada desde las propiedades de las redes complejas, entonces el cáncer puede entenderse como un proceso de desacoplamiento de las redes fisiológicas que forman el organismo multicelular. Aunque los síndromes de disfunción de múltiples órganos apuntan hacia una concepción de este tipo, pocas son las pruebas y líneas de investigación en este sentido.

A pesar de que la teoría de redes se ha concentrado en el nivel intracelular, puede servir también para comprender los mecanismos biológicos de la enfermedad en el nivel sistémico. El conocimiento sobre las vías de retroalimentación que sostienen la homeostasis del organismo ha permitido la construcción de estrategias médicas contra las enfermedades. Sin embargo, considerar los procesos de regulación sistémica como lineales muestra su inoperancia al tratar enfermedades que están determinadas por múltiples e intrincados mecanismos de regulación, llevando a la búsqueda de nuevos modos de concebir las relaciones entre los diversos sistemas de regulación que constituyen un organismo multicelular.

Un ejemplo paradigmático de estas redes de regulación homeostática se muestra ante la aparición de infecciones, pues aunque aparentemente fueron pronosticadas y tratadas eficientemente, causan una respuesta inflamatoria global en el cuerpo, provocando fallas drásticas en las funciones vitales del sistema respiratorio, digestivo y renal. Este tipo de enfermedades fueron llamadas 'síndromes de disfunción de múltiples órganos' (*múltiple organs dysfunction syndrome*, MODS), caracterizadas por inflamaciones remotas en el espacio y en el tiempo del evento primario (Seely, 2000). Se ha propuesto que este síndrome es manifestación de una falla generalizada de la red homeostática (Buchman, 2002). Así, pues, el organismo multicelular parece depender tanto de mecanismos homeostáticos como de la red integral de funciones y estructuras. La capacidad del organismo para reacomodar la integridad de estas redes se va perdiendo con la edad, donde los pacientes se recuperan muy lento (o no se recuperan) cuando las reservas fisiológicas se han agotado. Esto no significa que la senescencia traiga consigo una mala adaptación al estrés o la perturbación fisiológica, sino que más bien sus respuestas son inadecuadas: por ejemplo, con la edad, la relación entre la hormona luteinizante y la testosterona se vuelve asincrónica.

Diversos trabajos apuntan hacia el sistema homeostático como una red plástica donde las conexiones entre sistemas varían en un continuo acoplamiento/desacoplamiento de subsistemas. Tales redes tendrían una plasticidad limitada y restringida a su estructura jerárquica: desde las redes de genes hasta los sistemas de órganos, donde las enfermedades sistémicas como el MODS, representarían una falla en la capacidad para reacomodar al sistema. Desde esta perspectiva surge de manera intuitiva la posible relación con el proceso canceroso, ya que éste se presenta como un mal funcionamiento de los mecanismos de reparación y de reacomplamiento

frente a fallas desde el nivel genómico y epigenómico (proliferación desmedida de células) hasta fallas en el nivel histológico y sistémico (metástasis e invasión).

Como podemos ver, existen varios puentes que investigar entre la teoría de redes biológicas y los procesos de regulación y enfermedad sistémicos. La propiedad de robustez, estudiada fundamentalmente en el nivel celular, puede no sólo ayudar a entender los procesos histológicos del tumor, sino también los procesos homeostáticos que tiene que superar una enfermedad para presentarse en cuanto tal. Basta considerar al sistema corporal como un sistema tolerante a una gran cantidad de perturbaciones, pero frágil a ciertos daños en estructuras, espacios y tiempos específicos, que lo llevan a la muerte.²⁹

Así pues, considerar al sistema fisiológico como una red de interacciones entre distintos órganos y estructuras, desde donde emergen propiedades generales y similares a las encontradas en niveles y escalas de organización menores, es un ámbito que ha de mostrar más pruebas en el mediano plazo, y que aquí sólo se presentan como indicios.

OTROS PROCESOS SISTÉMICOS

Desde el epigenoma hasta la evolución

Existen una gran cantidad de procesos sistémicos relacionados con la etiología y la fenomenología del cáncer que no son abordados con detalle en este trabajo, pero que dan cuenta de los enormes huecos que la teoría genética del cáncer no ha cubierto y que es necesario abordar e integrar en nuevos trabajos. Uno de los más importantes es el papel de los procesos epigenéticos, de los daños en células troncales, de la implicación del sistema inmune y de los procesos microevolutivos.

Epigenoma

Uno de los procesos más importantes y que sirve de ejemplo de los rubros no desarrollados en este trabajo se da en el nivel molecular, donde se ha vuelto claro que los cambios epigenéticos están involucrados tanto en las enfermedades como en el desarrollo normal.

La plasticidad fenotípica, es decir, la habilidad de las células para cambiar su comportamiento en respuesta a señales internas o externas, se ha vuelto un tema común de las enfermedades epigenéticas. Este tipo de modelos ha planteado al cáncer como un desorden del aparato epigenético en las células troncales (Feinberg, 2007).

²⁹ "It is vital to create models that embed homeostatic mechanisms into larger networks that themselves confer robustness to perturbation and thereby protect the community of the self. But more important, and much harder, will be determining whether a particular model or class of models properly captures the protective behaviors reflected across multiple resolutions, from genes to humans", (Buchman, 2002, p.251).

Microevolución

Se ha planteado que el cáncer es una enfermedad de la evolución clonal, que ocurre de manera natural dentro del cuerpo. Los neoplasmas estarían compuestos de ecosistemas de clonas evolutivas, que compiten y cooperan entre ellas u otras células en sus microambientes. La selección en diferentes niveles (de genes, células y organismos) podría estar en conflicto y haber provocado un legado de mecanismos supresores de tumor y vulnerabilidad a oncogenes en nuestros genomas. Asimismo, hoy se sabe que muchas de las alteraciones genéticas y epigenéticas observadas en neoplasmas son evolutivamente neutrales.

Sin embargo, aunque existen pruebas de competencia, parasitismo, predación y mutualismo entre clonas co-evolucionadas dentro y alrededor del neoplasma, en realidad las dinámicas de evolución no han sido medidas ampliamente en neoplasmas, como son las tasas de mutación, la adecuación, estructura de las poblaciones, etc. (Merlo, et al., 2006).³⁰

SÍNTESIS PARCIAL 1: SISTEMAS Y PROPIEDADES EMERGENTES

Sobre la base de lo anterior y tomando como punto de partida los componentes genéticos y moleculares para reconstruir la fenomenología de la enfermedad, se puede ubicar la emergencia de propiedades que corresponden a sistemas de organización biológica.

Las redes complejas y la tensegridad representan modelos que buscan explicar algunas de las propiedades emergentes que se van presentando en los distintos niveles de organización de los organismos multicelulares en general. En el caso del cáncer los estudios permitirían articular los puentes que cruza el desarrollo de la enfermedad. El componente genético dañado que se presenta en varios tipos de cáncer puede explicarse con más claridad a partir del sistema de interacciones del que forma parte y cuyas propiedades emergentes, como su jerarquía y modularidad, se explican mejor con el modelo y las categorías de las redes complejas.

Entre el sistema genético y el medio extracelular existe un puente que no es únicamente de moléculas solubles sino de componentes moleculares que, cumpliendo una función mecánica, articulan señales no solubles. El citoesqueleto organizado como sistema adquiere propiedades biomecánicas de regulación ambiental que el modelo de tensegridad ha ayudado a comprender. Ambos sistemas (molecular y mecánico) deben articularse para hacer de la célula un sistema que representa la emergencia de un fenotipo celular que también es un ente mecánico, unido y co-determinado por el microambiente del que forma parte. Este microambiente es quizás el sistema más simple que conserva las principales determinaciones de lo que significa un organismo multicelular, ya que incorpora la interacción con otros tipos celulares, señales paracrinas y autócrinas que los modelos celulares *per se* difícilmente integran.

³⁰ En una versión más crítica de las analogías evolutivas con el cáncer, véase Arnal, et al., (2015).

El microambiente celular tiene características propias que le permiten crear espacios de organización celular y por la que emergen formas tridimensionales precisas. El modelo de tensegridad propone un puente entre las propiedades mecánicas del microambiente con las del nivel celular gracias al carácter modular y jerárquico que modela. Este carácter modular resalta la importancia de comprender al microambiente articulado también con la estructura de los tejidos en los diversos órganos del cuerpo.

Los tejidos constituyen quizás la piedra angular de la organización de las estructuras funcionales que constituyen a los organismos multicelulares. La forma tridimensional y el papel del microambiente dependen del tipo de tejido y de las interacciones que tiene éste con tejidos vecinos. Ya que la gran mayoría de los tipos de cáncer son carcinomas, la relación entre el epitelio y el mesénquima (relación fundamental en todos los eventos del desarrollo) juega en el cáncer una pieza clave para comprender la emergencia de propiedades histológicas como la capacidad angiogénica de los tumores, su autosuficiencia con respecto a los controles espaciales y la invasión de nuevos tejidos. En casi todos estos procesos la matriz extracelular y las fuerzas biomecánicas son actores principales en la regulación del comportamiento celular e histológico.

Los tejidos guían la formación y regeneración de sus estructuras con base en la estructura del órgano del que forman parte. Así pues, las estructuras celulares tridimensionales que constituyen los órganos y sistemas del organismo deben organizarse entre ellos para responder a las necesidades espaciales y evolutivas del organismo. La capacidad de migración e invasión, si bien puede deberse a cualidades nuevas dentro del fenotipo canceroso, también puede provenir de configuraciones genéticas y sistémicas presentes en etapas del desarrollo anterior.

Siguiendo el camino que va de los componentes básicos a los sistemas que conforman el organismo multicelular donde el cáncer se presenta, puede verse que el proceso cancerígeno incorpora en su desarrollo gran parte de los mecanismos genómicos, epigenómicos, mecano-biológicos, histológicos y sistémicos del desarrollo general de los organismos multicelulares, especialmente aquellos que se presentan entre el tejido epitelial y el mesénquima. Para comprender estos mecanismos y procesos que regulan las funciones de citodiferenciación e histogénesis entre el mesénquima y el epitelio, los modelos de tensegridad y de redes complejas cumplen un papel relevante en el establecimiento de nuevos conceptos e hipótesis de investigación, ya que la tensegridad también se presenta en los órganos y sistemas fisiológicos globales y, a su vez, parece ser que las redes complejas se presentan también en las interacciones fisiológicas.

Así pues, a lo largo del proceso de auto-organización del organismo multicelular pueden presentarse daños en alguno de los sistemas jerárquicos que lo constituyen. El cáncer emerge en cada nivel como una reconfiguración de los componentes de los sistemas y subsistemas biológicos que provocaron tales daños. Estos cambios en la estructura son lo suficientemente autónomos como para evolucionar en su complejidad y capacidades, y lo suficientemente dependientes como para sobrevivir a las restricciones innatas del organismo. En este sentido el cáncer es una dis-

rupción de mecanismos morfogenéticos o procesos donde el comportamiento de una célula individual determina y es determinado por dinámicas colectivas que tienen patrones y direcciones emergentes.

En la figura 5.1, el estado celular (3), sea canceroso o no, es la interacción compleja de componentes moleculares (1) y fuerzas físico-biológicas (2) que determinan y acotan las posibilidades de manifestación fenotípica. La célula, por su parte, interacciona de manera inmediata con el microambiente celular (3) integrado por componentes de la matriz extracelular, factores solubles de regulación e interacciones con otras células. El fenotipo celular es determinado y determina la estructura de este microambiente. La dinámica celular de un microambiente celular está acotada por el sentido histológico del que forma parte. En el caso del tejido epitelial (6), principal espacio donde se desarrolla el cáncer, su dinámica de proliferación, diferenciación o apoptosis está estrechamente relacionada con la regulación de la membrana basal. El cáncer es la superación de las restricciones espaciales que impone la membrana basal, emergiendo como un microsistema celular heterogéneo (5) que tiene la capacidad de modificar las estructuras histológicas a su favor. El resultado es una alteración de la arquitectura y dinámica celular, que puede llevar a la ruptura de las fronteras, donde las células cancerosas logran interactuar con la red de sistemas fisiológicos (7) que conforman el organismo entero. Usando el sistema circulatorio, las células cancerosas logran expandir su potencial autónomo a otros tejidos. Como podemos ver, el cáncer es una enfermedad que recapitula los procesos de la organización multicelular, desde la expresión de genes hasta la alteración o modificación de estructuras funcionales (en este sentido el cáncer recapitula los procesos morfogenéticos), haciendo del cáncer una morfogénesis patológica.

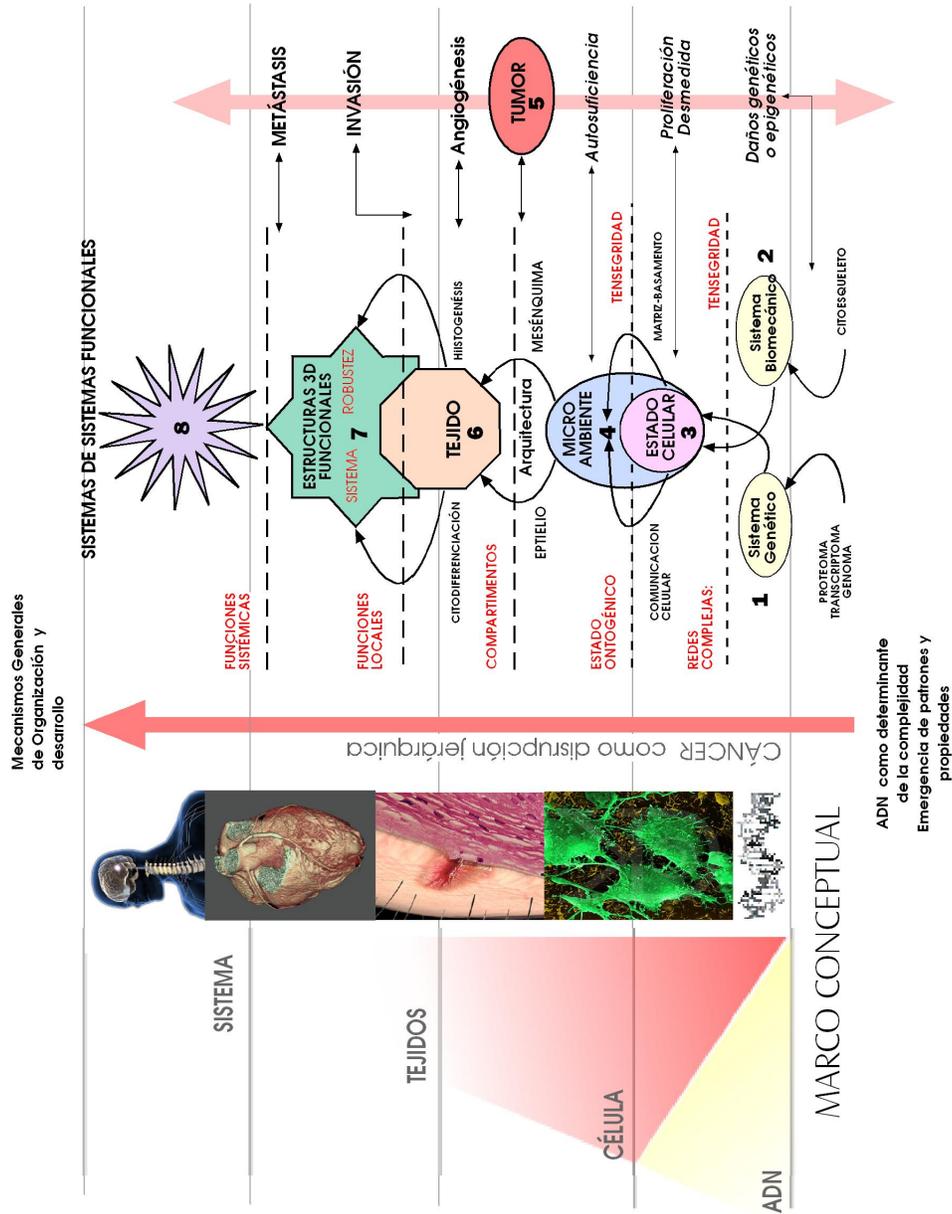
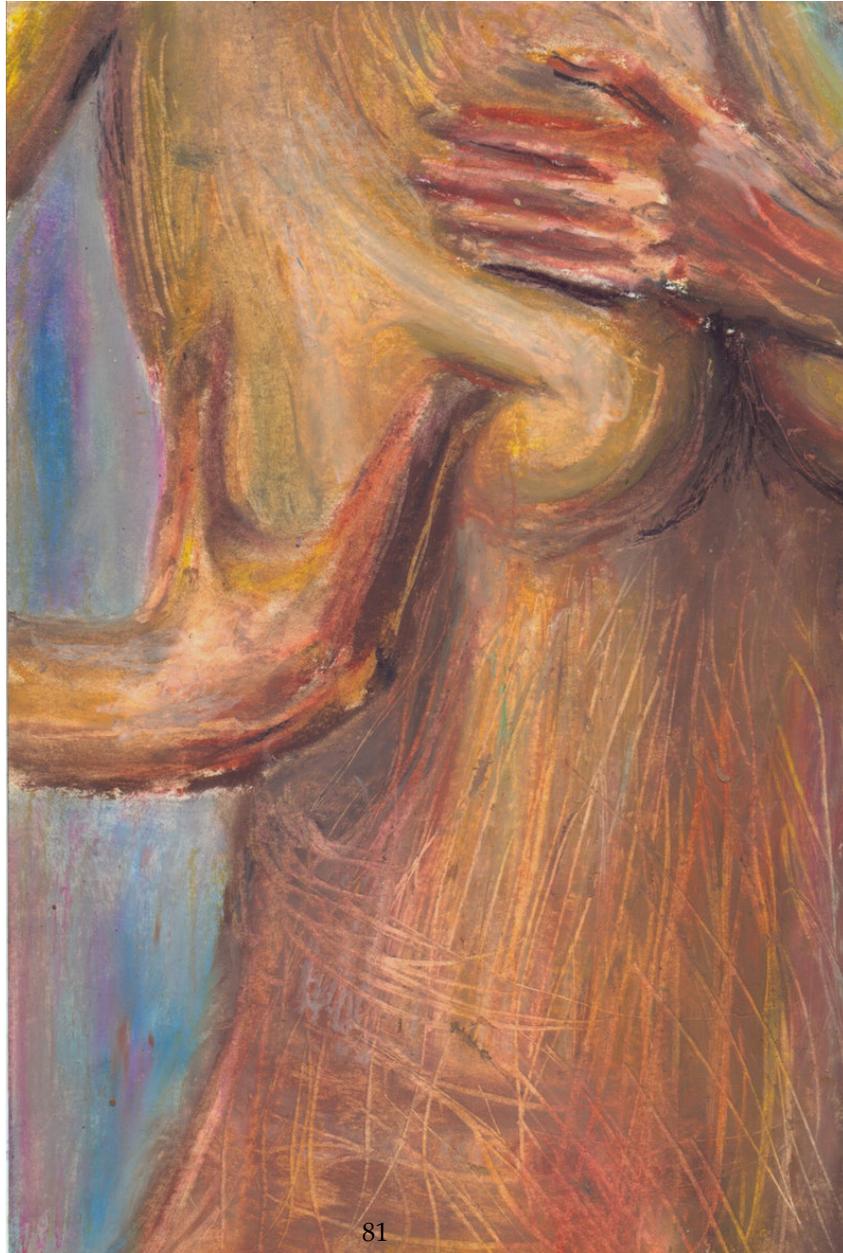


Figura 5.1: Conclusiones parciales 1. El cáncer como una disrupción de los mecanismos de organización y desarrollo del sistema multicelular.

⊙ *Esta es una página en blanco.* ⊙

DEL TODO A LAS PARTES: EL CÁNCER COMO UNA
DISRUPCIÓN DE LOS PROCESOS DE ADAPTACIÓN
Y MANTENIMIENTO DEL SISTEMA CELULAR

6



En la asimilación práctico-espiritual del mundo, de la cual se derivan originariamente todos los demás modos de asimilación (el teórico, el artístico, etc.), la realidad es, pues, percibida como un todo indivisible de entidad y significados, y está implícitamente comprendida en la unidad de los juicios de existencia y de valor. [...] Todo objeto percibido, observado o elaborado por el hombre es parte de un todo, y precisamente este todo, no percibido explícitamente, es la luz que ilumina y revela el objeto singular, observado en su singularidad y en su significado.

Karel Kosik, *Dialéctica de lo concreto*.

★ ★ ★

EL CÁNCER EN EL MAPA DE LAS ENFERMEDADES HUMANAS

En un trabajo de 2007, el grupo de Barabási construyó una red entre enfermedades y genes unidos por asociaciones conocidas. Ante la dificultad para definir y diferenciar el cáncer como una enfermedad de enfermedades, los estudios de las redes de interacción entre daños a genes y padecimientos específicos han permitido comprender la convergencia molecular de los diversos tipos de cáncer. Estas coincidencias genéticas entre los distintos tipos de cáncer representan módulos del conjunto de enfermedades.

El cáncer emerge con prominencia entre las enfermedades más conectadas, en parte por la gran diversidad de subtipos de cáncer altamente conectados entre ellos mediante genes represores de tumor como p53 (Goh, et al., 2007), es decir, la red muestra que el cáncer es en realidad un conjunto de desórdenes, unidos muchos de ellos por interacciones en daños a genes similares. Así mismo, y de manera inesperada, los estudios de redes de enfermedades muestran que la gran mayoría de los genes relacionados con enfermedades (78 %) no son esenciales: no forman nodos hiperconectados y no están distribuidos en la mayoría de los tejidos, sino que se encuentran en la periferia de la red. El cáncer es la excepción (Goh, et al., 2007).

Al comprender que el cáncer, a diferencia de muchas otras enfermedades con componentes genéticos, es una enfermedad adquirida por alteraciones genéticas somáticas que no se encuentran sometidas a las presiones selectivas del desarrollo en el útero (que impiden que enfermedades con genes hiperconectados dañados devengan en el nacimiento del individuo), podemos entender que el cáncer sí sea una desconfiguración de los centros organizadores que en condiciones del desarrollo determinarían la muerte prematura del individuo. Así pues, los genes del cáncer muestran una mayor probabilidad de ser ejes o nodos hiperconectados y muestran una mayor coexpresión con el resto de los genes en la célula, es decir, la centralidad topológica y funcional de los genes somáticos del cáncer encuadra con la idea de que los genes del cáncer juegan un papel crítico en el desarrollo y en el crecimiento celular. Debido a esto, resulta trascendental el entender los modos en que las interacciones específicas de estos genes resultan en funciones específicas.

Las funciones pueden entenderse como la articulación de módulos de interacciones genéticas, proteicas o metabólicas, es decir, como entidades en los sistemas que conservan cierta autonomía en los procesos evolutivos y dinámicos que le permiten a las redes funcionales mantener una constancia para la sobrevivencia y una flexibilidad para la adaptación (Hartwell, et al., 1999). Se ha mostrado que los módulos de estas redes celulares tienen una relación entre las diversas enfermedades, por lo que incluso su propiedad modular permitiría comprender lo que las enfermedades representan en sí mismas.

Desde esta perspectiva, el grupo de Barabási ha propuesto la siguiente definición de enfermedad:

Una enfermedad representa la perturbación o rompimiento de módulos funcionales específicos, causados por variaciones en uno o más de los componentes, produciendo anormalidades en el desarrollo y en la fisiología.

De este modo, la teoría de redes complejas muestra su capacidad para integrar los estudios experimentales en una teoría que permite entender tanto las complejas interacciones implicadas en el cáncer, como las interrelaciones con otras enfermedades poligénicas, y otros procesos "normales", mismos que emergen a partir de la modificación o alteración de módulos que desempeñan funciones específicas.

Basado en lo anterior, podemos decir que el cáncer representa un agrupamiento de padecimientos que coinciden en alteraciones específicas del orden genético, epigenético y homeostático, para formar un agrupamiento dentro del conjunto de interacciones patológicas (aunque hasta ahora sólo se haya estudiado el nivel más molecular).

DEL AMBIENTE A LA CÉLULA

Respuestas jerárquicas

El cáncer se presenta en un organismo multicelular que está en constante lucha por la sobrevivencia en un ambiente comúnmente hostil. Las estructuras y funciones que conforman al organismo están articuladas de un modo jerárquico, en el sentido que los procesos se ven determinados por sistemas superiores de organización que no pueden ser comprendidos por causas únicas o procesos lineales.¹ Al dañar un sistema superior se puede cambiar la dinámica de subsistemas, pero no todo subsistema dañado tiene efectos en la totalidad.

Se pueden identificar dos procesos de regulación sistémica o global en los organismos multicelulares: *a)* aquellos que se relacionan con el mantenimiento de las funciones vitales frente a estímulos constantes y esporádicos del medio y *b)* aquellos que mantienen las estructuras fisiológicas a pesar de una constante regeneración y reposición celular.²

¹ "Another defect of reductionist thinking is that it analyses complex network interactions in terms of simple causal chains and mechanistic models. This overlooks the fact that any clinical state is the end result of many biochemical pathways and networks, and fails to appreciate that diseases result from alterations to complex system of homeostasis", (Regenmortel, 2004, p.1018).

² En este trabajo no se aborda con detalle el modo en que los procesos globales de organización

Procesos homeostáticos

Del insomnio al cáncer: Ritmos circadianos

Las dinámicas celulares e histológicas pueden articularse con el ambiente a través de los ritmos circadianos, oscilaciones diarias en los procesos biológicos que son reguladas por un reloj endógeno. La disrupción de estos ciclos incrementa el desarrollo de ciertos tipos de cáncer, al afectar los mecanismos globales de regulación histológica y citológica.

Varios estudios epidemiológicos han mostrado el papel que juegan los relojes circadianos en el desarrollo del cáncer de mama. Estos estudios indican que una disrupción en los ritmos endócrinos –ya sea por una constante exposición a la luz o por una pinealactomía–, acelera la proliferación de células troncales en mama, induce el desarrollo de glándula mamaria, e incrementa la formación de tumores en ratones (Fu & Lee, 2003). Y es que los ciclos circadianos son operados por mecanismos de retroalimentación, los cuales involucran a genes circadianos en el marcapasos central de los mamíferos (localizado en el núcleo supraquiasmático del cerebro), los sistemas neuroendocrino y nervioso autónomo, así como tejidos periféricos.

La producción *in vivo* de señales extracelulares como factores de crecimiento, citocinas, neurotransmisores y hormonas, están controladas por el reloj central del SCN. El núcleo central supraquiasmático controla de este modo las actividades rítmicas (de 24 horas) en los tejidos periféricos, al controlar la señalización intracelular. Los relojes periféricos, por su parte, están sincronizados por el reloj central y operan en sus propios ambientes locales, respondiendo a estas señales con la regulación de genes que controlan la progresión del ciclo celular, como *c-Myc* y *Trp53*. En caso de daños (por ejemplo al ADN), los relojes periféricos responden inmediatamente activando apoptosis y supresores de tumor, manteniendo de este modo una relativa independencia del marcapasos central.

Actividad física y cáncer: búsqueda de mecanismos

La realización regular de actividad física, con intensidad moderada o mayor, está asociada con una reducción de riesgo en varios tipos de cáncer, incluyendo el cáncer de mama, colon y endometrio.³ Los efectos de la actividad física en las funciones menstruales y en las hormonas de sexo pueden explicar el vínculo entre la actividad física y la reducción de riesgo en el cáncer de mama y endometrio.

multicelular pueden determinar directamente los procesos en el nivel celular y molecular ya que los estudios con esta perspectiva aún no se han articulado suficientemente ni para el caso del cáncer ni para la comprensión básica de los procesos multicelulares. Pese a esto, existen ejemplos específicos de líneas de investigación que abordan el puente entre los procesos ambientales y las estructuras biológicas.

³ "Women with a history of breast cancer who engage in more than 9 metabolic equivalent (MET)-h/week of recreational physical activity after breast cancer diagnosis, which corresponds to approximately 2-3 h/week of brisk walking had a significantly lower risk of death or breast cancer recurrence than women who are inactive. Similarly, men or women who are active after diagnosis of colon cancer appear to have improved prognosis compared to sedentary individuals." (McTiernan, 2008, p.206).

Mujeres premenopáusicas activas y atletas logran retardar y disminuir los ciclos ovulatorios, reducir los niveles de estrógeno y progesterona en la circulación (todos estos son factores que están relacionados con el riesgo de contraer cáncer de mama o de endometrio).

Por su parte, la actividad en mujeres postmenopáusicas puede estar reduciendo los riesgos de contraer cáncer de mama y endometrio al reducir la grasa corporal y con ello los niveles de estrógenos y andrógenos en la sangre. La actividad física mejora la resistencia a insulina, reduce la hiperinsulinemia y reduce los riesgos de diabetes, todos estos procesos relacionados con el cáncer de colon, páncreas y endometrio.

Por último, la actividad física puede estar reduciendo el riesgo de padecer cáncer ya sea mediante la reducción directa de las inflamaciones sistémicas, por medio de una reducción de la masa corporal, o bien a través de manera combinada reduciendo las citocinas inflamatorias en los tejidos adiposos. Hacen falta más y mejores pruebas para el papel que juega la actividad física en el desarrollo o prevención de la enfermedad, pero ya es posible establecer posibles mecanismos (como los anteriores) que logran unir los procesos del organismo en general con los procesos celulares e histológicos.

Procesos morfostáticos

Cáncer como disrupción del mantenimiento de las estructuras tisulares

El cáncer es una disrupción de la morfostasis, donde se ven alterados los procesos de mantenimiento y reposición de la arquitectura de los sistemas, órganos y tejidos.⁴ Las estructuras y funciones sistémicas, que incluyen complejos órganos como el oído son la síntesis de múltiples niveles de organización que van, por ejemplo, desde las estructuras óseas y musculares hasta los canales de las células microvellosas. El mecanismo por el que las fuerzas mecánicas aplicadas en la macroescala afectan las actividades específicas moleculares aún no ha sido esclarecido en la gran mayoría de los sistemas somáticos (Ingber, 2006a). Los sistemas de regulación y de mantenimiento homeostáticos descritos hasta ahora se han referido, por lo general, al mantenimiento y adaptación de las funciones vitales frente a daños o estímulos del ambiente. Sin embargo, las estructuras tridimensionales que posibilitan las funciones son también regeneradas continuamente, por lo que no sólo existe un mantenimiento de las funciones sino también de la forma y arquitectura de los tejidos.

Los trabajos sobre el papel de las fuerzas y componentes mecánicos en la regulación citológica se han planteado en este y en la gran mayoría de los trabajos

⁴ "Tissues of multicellular organisms are subdivided into compartments, which contain population of cells that proliferate to fulfill organ-specific tasks. Compartments are subject to homeostatic mechanisms that ensure that the cell number remains approximately constant over time. Whenever a cell divides, another cell has to die to keep the total population size the same. Cancer results if the equilibrium between cell birth and cell death is shifted towards uncontrolled proliferation." (Michor, Iwasa & Nowak, 2004, p.198).

como una comprensión del desarrollo,⁵ ya que los tejidos adultos se enfrentan a problemáticas comunes en el desarrollo como el movimiento, la diferenciación, el mantenimiento de la microarquitectura, etc. Sin embargo, en el camino del todo a las partes podemos ver que existen diferencias entre el desarrollo y el mantenimiento y adaptación de un organismo adulto.⁶ Una de las más importantes es que en los tejidos adultos (sobre todo epiteliales) la morfogénesis implica el movimiento activo y diseccionado de campos de generación, mientras que el mantenimiento esencialmente requiere un templado estático.

El término que mejor se adapta a esta forma de mantenimiento de las estructuras, y que se diferencia del desarrollo, ha sido el de morfostasis, el cual ha sido definido como el proceso de manutención activa (y los mantenedores) de la microarquitectura tisular. La morfostasis requiere, al igual que el desarrollo, de mecanismos para relacionar la posición y función de las células en su contexto.

Es así que el cáncer emerge más rápidamente en tejidos donde los campos o mecanismos morfostáticos fallan, en tejidos que han sido removidos desde su campo o microambiente morfostático normal, así como en áreas situadas en la unión de dos tejidos donde los campos morfostáticos entran en conflicto o compiten. Así mismo, los procesos morfostáticos se modulan de acuerdo a las exigencias y alteraciones del ambiente, que en términos humanos se refiere a los hábitos, costumbres y exposiciones, como la desnutrición, que afecta directamente las estructuras de las vellosidades, cambiando de este modo la arquitectura tisular de acuerdo al ambiente.

Embarazo y su relación al cáncer de mama

El embarazo puede reducir el riesgo de cáncer si éste no es primerizo y en edades mayores (cuando el riesgo se incrementa). Una de las explicaciones más novedosas para este fenómeno es que después del embarazo y la lactancia, la glándula mamaria regresa a su estado de pre-embarazo a través de un proceso de remodelación del tejido llamado involución. El microambiente de la involución comparte varios atributos con el proceso de inflamación y la reparación de heridas.

Debido a que el microambiente en tejidos pro-inflamatorios puede promover la tumorigénesis, la involución de la glándula puede estar también determinada por un influjo de células inmunes activadas, un incremento en la concentración de metaloproteinasas en la matriz, un remodelaje de la matriz extracelular mamaria con

⁵ "The ultimate challenge in cell and developmental biology is to understand how cells sense physical and chemical cues in their microenvironment, process this information, and respond appropriately." (Ingber, 2003c, p.1474).

⁶ "A central question in modern cell biology is how large, macroscopic cellular structures are formed and maintained. It is unknown what determines the different shapes and sizes of cellular organelles, why specific structures form in particular places, and how cellular architecture is affected by function and vice versa. [...] For self-organization to act on macroscopic cellular structures, three requirements must be fulfilled: a cellular structure must be dynamic, material must be continuously exchanged, and an overall stable configuration must be generated from dynamic components." (Misteli, 2001, p.181).

liberación subsecuente de factores de crecimiento y fragmentos de matriz bioactivados, así como una pérdida de las funciones de barrera del basamento membranal (Schedin, 2006).

Aunque todavía se requieren más y mejores pruebas y estudios para explicar la asociación entre el embarazo y el cáncer, para la gran mayoría de las investigaciones es claro que la composición del estroma de la glándula mamaria está coordinada con los cambios (dirigidos hormonalmente) en la proliferación, diferenciación y muerte de las células epiteliales.

SÍNTESIS PARCIAL 2:

RESTRICCIONES DE LOS SISTEMAS Y PROPIEDADES EMERGENTES

El ser humano interactúa con el ambiente no sólo como un individuo y organismo biológico sino también como un individuo cultural. Los modos en que el componente cultural y ambiental influyen en la dinámica interna del organismo en tanto ente evolutivo y cultural no fueron abordados con la misma profundidad con la que se hizo en el estudio de los sistemas internos. Sin embargo, tanto los ejemplos de la actividad física como los ciclos circadianos dan cuenta de sistemas de regulación que jerárquicamente responden a estos estímulos del medio ambiente. En el mismo sentido, los procesos de involución de las glándulas mamarias en el embarazo implican un cambio en la dinámica estructural de los tejidos como respuesta a un proceso del organismo en su totalidad (el embarazo) que no puede explicarse desde los tejidos por sí mismos.

Tanto en la adaptación funcional de la homeostasis como en el mantenimiento estructural de la morfostasis los modelos de redes y de tensegridad pueden servir para entender algunos de los procesos que restringen las respuestas adaptativas en todos los niveles de organización del organismo multicelular. Comprender tales restricciones no implica la sustitución del conocimiento específico (generalmente clínico y médico) donde emergen más de 100 tipos distintos de cáncer, sino que invita a la utilización de conceptos y metodologías que expliquen la emergencia de propiedades y patrones que el cáncer rompe, utiliza o provoca. Tanto la adaptación funcional como la estructural, del organismo al ambiente, deben converger en las dinámicas histológicas, ya que la respuesta celular es modulada por el microambiente homeostático y morfostático en el que se encuentran.

La tensegridad, una propiedad presente en diversos niveles de organización, desde el citoesqueleto hasta el sistema mecánico del organismo en general, presenta propiedades de modularidad y jerarquía que no dependen de la estructura específica de los componentes sino de la función que guardan con el sistema inmediato que constituyen. Aún hay pocas líneas que clarifiquen el papel de los estímulos mecánicos globales sobre procesos histológicos específicos, pero el caso de la involución de la glándula mamaria y de su concomitante reordenamiento ontogénico, requerirá incorporar este tipo de propiedades biomecánicas en su comprensión. Por su parte, las propiedades de robustez y jerarquía de las redes complejas, que son independientes de la composición de los elementos que inter-

accionan, pueden explicar los diversos umbrales que el cáncer rompe o modifica para alcanzar su potencial metastático.

Es así que existen propiedades emergentes que indican que el cáncer es también una disrupción de los mecanismos de adaptación sistémicos. Esta visión pone énfasis en que las estructuras y funciones celulares, histológicas y sistémicas presentan propiedades emergentes que restringen los modos en que el organismo y su especie responden al ambiente. Desde esta perspectiva, el cáncer se presenta cuando se desarticulan los mecanismos que mantienen estas estructuras-funciones.

Conclusiones parciales 2. El cáncer como disrupción de procesos de adaptación y mantenimiento

Como se aprecia en la figura 6.1, en su interacción con el ambiente, el individuo como totalidad responde funcional y estructuralmente mediante sistemas globales de adaptación y mantenimiento (1). La actividad física asociada al cáncer se ubica en este nivel (a). Evolutiva y físicamente estos procesos se auto-organizan jerárquica y modularmente en sistemas de regulación como la homeostasis y la morfostasis (2). Es a partir de estos procesos adaptativos desde donde se pueden comprender los fenómenos del cáncer asociado a embarazo y a los ciclos circadianos (b). Los mecanismos morfostáticos están asociados a teorías que conciben a las células cancerosas como células troncales dañadas (c). Por su parte, la especificidad de los mecanismos homeostáticos que el cáncer trunca se estudian clínicamente y biomédicamente en compendios particulares (d). Ambos procesos de adaptación y de mantenimiento implican, a su vez, modificaciones histológicas que determinan y son determinadas por restricciones físicas y morfogenéticas de las estructuras tridimensionales (3). Es desde este nivel histológico donde se empiezan a visualizar posibles mecanismos microevolutivos (e). La arquitectura histológica determina, a su vez, los estados celulares de diferenciación, proliferación o muerte celular a través de la articulación entre las redes y sistemas intracelulares con patrones biomecánicos del microambiente celular (4).

Así pues, en el camino que va del todo a la parte, el cáncer emerge como una disrupción jerárquica de los sistemas de mantenimiento y adaptación del organismo multicelular donde se pueden observar procesos de adaptación al ambiente que no están determinados únicamente por la especificidad de sus componentes, sino por principios globales de organización como los mecanismos cibernéticos de retroalimentación, las dinámicas de inhibidores-activadores en procesos auto-organizativos, entre otros.

HACIA UNA HISTORIA NATURAL DE LA COMPLEJIDAD DEL CÁNCER

En la realidad, los procesos descritos anteriormente, como aquel que va desde la parte al todo y el que va del todo a las partes, no ocurren de manera secuencial, ni discreta, sino que convergen en procesos acoplados que aún no han sido clarifi-

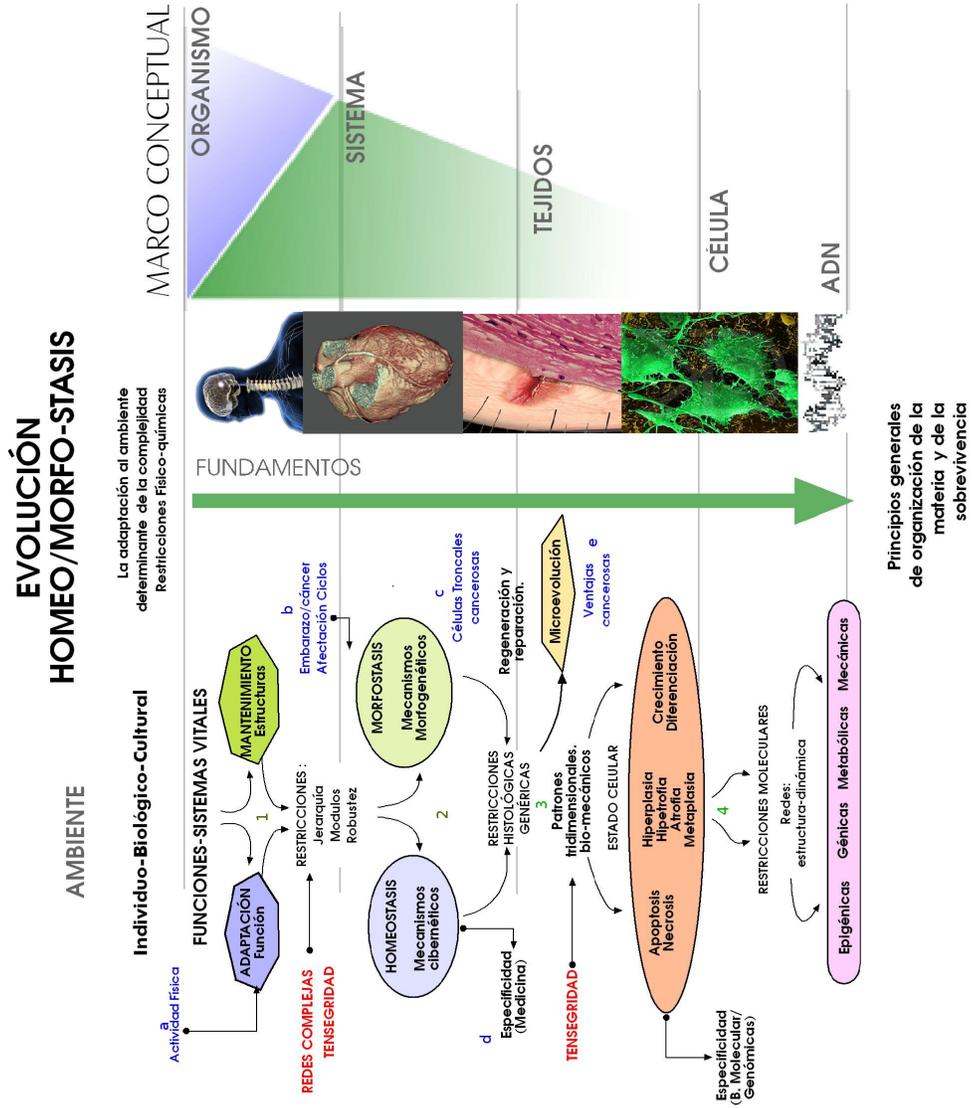


Figura 6.1: Conclusiones parciales 2. El cáncer como ruptura de procesos de adaptación y mantenimiento.

cados del todo (figura 6.2). Los procesos son celulares y sistémicos, ambientales y endógenos, simultáneamente. A pesar de esto, desde las pruebas y datos aquí integrados es posible reconstruir una historia natural del cáncer que integre ambos procesos.

El punto de partida de toda enfermedad, y del cáncer en específico, es el organismo multicelular (sin organismo que se altere o ponga en riesgo su supervivencia no hay enfermedad), desarrollado a través de procesos de compartimentalización, sistematización jerárquica y adaptación ambiental. Este organismo interactúa con la naturaleza, y en el caso del ser humano con su cultura, de manera inevitable, expuesto de este modo a daños o alteraciones que pueden ser fatales o benéficos para su supervivencia.

La cultura impone a los seres humanos modos específicos de habitar el medio, modos que afectan las dinámicas de nuestras estructuras biológicas. La prolongación de ciertos hábitos (como dormir poco), exposiciones a ciertas sustancias (cancerígenas), transformaciones ontogénicas (embarazo) o respuestas homeostáticas (inflamaciones) pueden provocar alteraciones de los sistemas de regulación que no necesariamente implican un cambio genético pero que pueden manifestarse directa o indirectamente en comportamientos celulares como la displasia, la metaplasia e incluso la proliferación celular (como en el caso de heridas). Paralelamente, el organismo multicelular debe reponer, regenerar y reparar sus estructuras histológicas, manteniendo su función dentro del microambiente celular. Así pues, nuestros cuerpos están constantemente invadidos de señales ambientales y de procesos de adaptación desde el nivel micro hasta el macroscópico sin que (en promedio) todas las enfermedades sean fatales, y sin que toda afectación patológica requiera una causa genética para manifestarse.

El cáncer emerge la mayoría de las veces después de años de constantes modificaciones ambientales, enfermedades, heridas o procesos que implicaron todos los anteriores, así como la constante alteración de todos los niveles de organización que conforman al cuerpo. Inevitablemente existen daños que no pueden repararse y que comúnmente se encuentran en regiones localizadas y expuestas del organismo, como el epitelio celular. Estos daños celulares pueden ser genéticos (como a p53), epigenéticos o estructurales, pero cuando implican la alteración de nodos esenciales en la red de sus interacciones, suelen provocar un cambio en la producción y sensibilidad a factores solubles, y una alteración de las propiedades biomecánicas de la matriz extracelular (tenseguridad), creando un microambiente y una relación con el mesénquima potencialmente cancerosos, ya que cambiando su forma cambia también su estado celular.

Las células que modificándose genética o epigenéticamente logran trascender las restricciones histológicas (bioquímicas y biomecánicas), van adquiriendo mayores oportunidades de cambiar las condiciones físico-biológicas (autosuficiencia, inhibición a señales, aneuploidías, ruptura de diferenciación, etc.) para la transformación de su fenotipo y genotipo. Por ejemplo, un daño en el epitelio o en el estroma de una región del epitelio localizado en el rostro de un ser humano, puede provocar una proliferación no restringida por la matriz extracelular. Si el daño

inicial u otro persisten sobre este núcleo de proliferación, las probabilidades de mutación aumentan, pero comúnmente los daños son reparados o controlados por los sistemas globales.

Ya que las células de un organismo multicelular tienen todos los elementos (desde el genoma hasta los sistemas de retroalimentación generales) para la emergencia de microsistemas auto-organizativos (como en el caso de regeneración de órganos como el hígado), las pocas células dañadas que logran sobrevivir a las restricciones bioquímicas, mecánicas y morfostáticas, pueden modificar la dinámica de interconexión entre sus determinantes moleculares y mecánicos (microambiente) para expresar capacidades de construcción de microsistemas morfogenéticos (como una célula troncal) con ventajas adaptativas respecto a células y regiones vecinas.

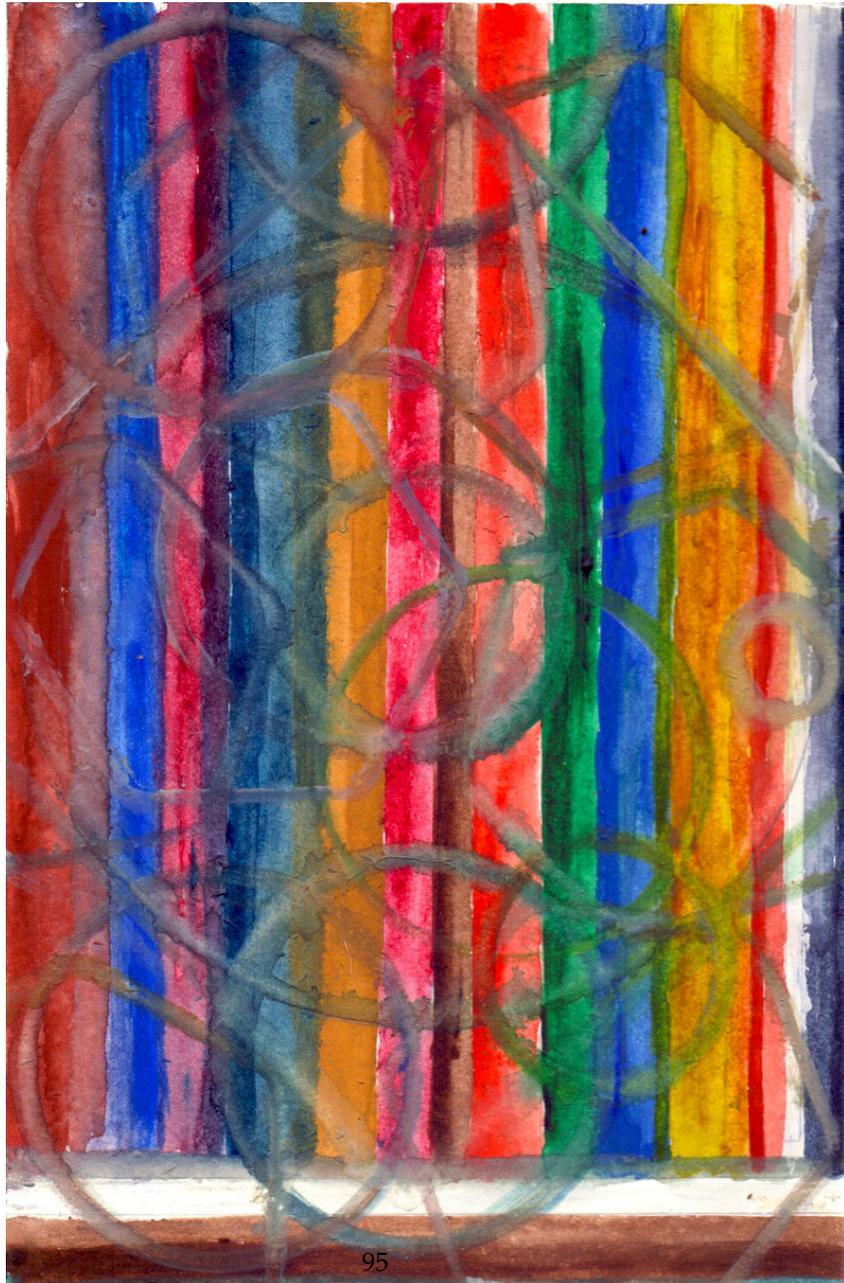
Al constituirse como un tumor, las células dañadas constituyen también un microambiente específico, y de este modo se adquieren propiedades colectivas que hacen que el microsistema proliferativo sea robusto y tolerante ante los constantes embates del organismo por eliminarlo, y al mismo tiempo aumenta la probabilidad de mutaciones (disminuyen las restricciones), daños o reestructuraciones en la red genómica-funcional de sus componentes celulares. El microambiente comienza entonces a ser independiente de las restricciones globales.

Pueden pasar años para que un tumor se vuelva metastático. Tiempo suficiente para que daños en la red de regulación sistémica (la homeostasis) pueda estar constantemente retroalimentando o limitando al tumor, y también tiempo suficiente para que se expresen capacidades celulares innatas de invasión y metástasis. Otro tiempo se requiere para que las células que han logrado entrar en la red de interacciones sistémicas, que unen a todos los puntos del cuerpo (por ejemplo a través del sistema circulatorio) puedan sobrevivir en ambientes remotos (el genoma contiene suficiente información para que una célula pueda ser capaz de activar funciones de invasión y metástasis) que pueden también estar siendo afectados en su morfostasis por otros mecanismos (e incluso similares). Al afectar u obstruir estructuras tridimensionales funcionales, el cáncer comienza a manifestar algunos de los daños sistémicos, que pueden llevar en última instancia a la ruptura de la red de interacciones fisiológicas que mantienen al organismo vivo, llevándole a la muerte.

Como se ilustra en la figura 6.2, existen al menos dos formas de concebir la complejidad del cáncer y los procesos de organización biológica que presenta esta enfermedad. Uno que pone al ADN y los componentes moleculares como los determinantes de la complejidad cancerosa (I) y otro que pone a la adaptación biológica como la causa última de los procesos (II). En este trabajo se muestra que ambos enfoques son necesarios e insuficientes por sí mismos. Ambos se complementan porque ambos abstraen y ponen en un segundo plano procesos que son cruciales. Los que priorizan el camino del todo a la parte o deconstructivo, suelen abstraer la especificidad y singularidad de los mecanismos biológicos y difícilmente pueden explicar los modos en que los cambios y restricciones globales determinan procesos específicos. Al concentrarse en la búsqueda de principios o leyes de adaptación

o utilización del ambiente, pierden de vista los mecanismos y etapas necesarias que se presentan en la enfermedad (3). Por su parte, el planteamiento de la parte al todo o constructivista, requiere considerar la existencia de restricciones físicas y evolutivas a las posibilidades de organización biológica, ya que al enfocarse en los mecanismos y no en los sistemas ha colaborado muy poco en la comprensión de los sistemas superiores de organización y las propiedades emergentes como las de los sistemas inmune, nervioso, etc. (4). Ambos se complementan, pero ambos se abstraen. La unidad de estos enfoques representa el reto de construir un marco conceptual que nos permita comprender la complejidad físico-biológica del cáncer tanto en la emergencia de propiedades desde lo molecular como las restricciones de los sistemas globales superiores (5).

⊙ *Esta es una página en blanco.* ⊙



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

Martin Heidegger, *El ser y el tiempo*.

★ ★ ★

CONSIDERACIONES GENÉRICAS

Siguiendo el camino de la parte al todo, emergen problemáticas que trascienden la esfera de la comprensión de las estructuras funcionales que componen a los organismos multicelulares. El organismo conformado por miles de millones de células individuales es también un individuo biológico objeto y sujeto de evolución. Sin embargo, no es cualquier individuo, sino aquel cuya especie es caracterizada por la capacidad fisiológica de pensar y razonar, y un desarrollo de su conciencia que le ha dado la capacidad de transformar radicalmente su ambiente.

Es precisamente la emergencia de una dimensión simbólica la que abre el campo de investigación científica hacia el problema del desarrollo de la cultura, del trabajo, de la sociedad y la ética en la comprensión histórica del ser humano y sus enfermedades. Si se parte de los procesos sociales, culturales, o de las restricciones genéricas de los sistemas mesoscópicos, se puede ver que existe una relación entre el estado biológico del organismo y cada uno de estos ámbitos. Siempre hay condiciones y restricciones físicas, culturales y sociales que no fueron determinadas por las estructuras biológicas del organismo estudiado, sino que constituyen el lienzo sobre el que se auto-organiza la vida y las enfermedades mismas.

Estos procesos que afectan directamente en el origen, desarrollo, tratamiento y comprensión general del cáncer son amplios y de una gran diversidad de enfoques y metodologías. Para abordar tales estudios se eligieron 5 niveles que resumen y agrupan tanto problemáticas de la enfermedad, como las disciplinas científicas que las estudian. No todos los niveles se ven relacionados directamente con las dinámicas celulares, sin embargo, todos ellos son pieza fundamental en la comprensión de la complejidad del cáncer. Cada nivel engloba también modos específicos de organización de la materia y de la cultura, y, por lo tanto, representan procesos que deberán ser incorporados en el planteamiento genérico del cáncer y en la búsqueda por comprenderlo, prevenirlo y superarlo.

Los niveles son:

- I. Nivel evolutivo
- II. Nivel histórico-social
- III. Nivel físico-biológico

IV. Nivel médico-tecnológico

V. Nivel ético-político

El nivel físico-biológico fue el espacio donde se desarrollaron la mayoría de las investigaciones y espacios conceptuales y el que concentra la mayor atención y trabajo de investigación. Los otros niveles sólo pudieron desarrollarse someramente, organizando parte de sus aspectos e iniciando una problematización de cada nivel. En el apéndice podrá encontrarse el desarrollo explícito de este trabajo, aquí ponemos sólo los resultados e implicaciones más relevantes.

I. NIVEL EVOLUTIVO DEL CÁNCER

Problemáticas:

- ¿El cáncer es un proceso exclusivo de la especie humana y en todas las eras y épocas de la evolución de esta especie?¹
- ¿Puede atribuirse algún mecanismo o explicación evolutiva a la emergencia e incidencia del cáncer en las poblaciones humanas?

Horizontes: Cáncer en la historia evolutiva de la vida, sentido biológico de la enfermedad.

Disciplinas: evolución, paleontología, arqueología.

Registros interespecíficos

Existen muchas referencias científicas que dan por hecho que el cáncer se presenta en todos los organismos multicelulares. Sin embargo, el diagnóstico y las evidencias de cáncer en otras especies son muy limitadas y las pruebas concluyentes son muy pocas (Halperin, 2004). Con estas consideraciones se ha establecido un panorama evolutivo de la enfermedad. Ninguna evidencia ha demostrado claramente que el cáncer está presente en las plantas ni en los invertebrados modernos (Cassano, 2005).

El organismo más simple donde se ha encontrado esta enfermedad es en un pez, una lamprea (*jawless hagfish*). De hecho, el cáncer es frecuente en los animales vertebrados como la raya y en varios tipos de peces. En pájaros, por su parte, las neoplasias son relativamente comunes, sin embargo, están estrictamente limitadas a aquellos que viven en cautiverio; no hay ningún caso reportado de neoplasias en aves salvajes ni en anfibios. En animales mamíferos sólo hay información epidemiológica clara para chimpancés, ya que las neoplasias en mamíferos salvajes son

¹ "The blind process through which we and other species have emerged carries with it inevitable limitations, compromises and trade-offs. The reality is that for accidental or biologically sound, adaptive reasons, we have historically programmed fallibility. Covert tumours arise constantly, reflecting our intrinsic vulnerability, and each and every one of us harbours mutant clones with malignant potential." (Greaves, 2007, p.219).

muy raras. Sólo el 1.8 % de las muertes en las comunidades de chimpancés se debieron a neoplasias. Dentro de este estrecho rango de aparición, el osteoma (hiperostosis focalizada) es la formación tumoral más frecuente. Como podemos ver, la aparición del cáncer es un fenómeno muy raro entre la gran diversidad biológica de animales. Es por esto que resulta intrigante la alta frecuencia de esta enfermedad en las poblaciones humanas modernas. Este hecho es una excepción y no la regla al observar los resultados de la patología comparada de los neoplasias. La altísima incidencia de esta enfermedad, en nuestras sociedades modernas, resulta similar a la también altísima frecuencia de neoplasias en la población doméstica de perros o en las aves que viven en cautiverio.

Cáncer pre humano

Pese a la dificultad para establecer una clara formación de neoplasias, el registro más antiguo de una formación tumoral data de hace unos 300 millones de años, en la era Paleozoica, y se trata de un osteoma encontrado en el esqueleto de un animal acuático (*Phanerosteon mirabile*). Esto indica que este tipo de neoplasias, los de huesos, fueron de las primeras enfermedades neoplásicas en aparecer en el planeta.

Los registros indican que en animales acuáticos los neoplasias son muy raras. Es en los animales terrestres donde la frecuencia se incrementa considerablemente. El fósil más antiguo de este tipo de tumor es de un osteoma de una vértebra de un mosasaurus (un gran reptil marino) que habitaba la Tierra en el periodo Jurásico de la era Mesozoica (hace unos 200 millones de años). El primer registro claro de una metástasis también es un fósil del Jurásico. Se trata del hueso (húmero) de un dinosaurio terópodo, el *Allosaurus fragilis*. Las pruebas de la metástasis consisten en múltiples lesiones líticas con invasión cortical del hueso que fueron observadas histológica y radiográficamente en el hueso fosilizado. En el periodo Mesozoico la incidencia del cáncer sigue siendo rara, pero se incrementa un poco con respecto a los periodos anteriores, quizás por la aparición de los primeros animales terrestres como los reptiles.

Existen muchos casos de osteomas en fósiles de peces del periodo Terciario y Cuaternario de la era Cenozoica (últimos dos millones de años). Recientes observaciones muestran que algunos organismos presentan neoplasias comúnmente, por ejemplo, los ancestros terciarios del extinto anfibio sirenidae muestran hiperostosis regional. Este tipo de neoplasias podrían ser adaptaciones fenotípicas en las partes de estas especies acuáticas que les permitiría incrementar su peso corporal y facilitar de este modo el nado (en los peces) o el arrastre (sirenidae) en el fondo marino de aguas hipersaladas. Sin embargo, en términos generales, los neoplasias son extremadamente raras en los periodos Terciario y Cuaternario, mostrando sólo un incremento en la incidencia en los mamíferos, que eran los vertebrados más comunes de estos periodos.

El registro fósil muestra que el cáncer fue una enfermedad muy rara, lo cual puede explicarse también por la alta actividad depredadora: los animales enfermos

eran más vulnerables y por lo tanto menos probables de ser fosilizados, ya que al devorarlos, los predadores destruyeron los rastros de las patologías que sufrieron.

Cáncer en el ser humano

Aunque aún hay mucho debate sobre el tema, todo parece indicar que el primer tumor maligno registrado de un homínido, es el de un fragmento mandibular (al que se denominó Kanam) encontrado en 1932, en Kenya, al este de África. Tal fragmento perteneció a un *Homo erectus* que vivió en la época del Pleistoceno hace un millón de años.

Esto quiere decir que las neoplasias han afectado al hombre desde que evolucionó en la Tierra. Sin embargo, la incidencia de esta patología fue "extremadamente rara" durante cientos de miles de años, hasta convertirse en una enfermedad "rara" en la época premoderna, como lo muestran la escasez de todo tipo de tumores en miles de momias humanas. Sólo después de la Edad Media hubo un incremento significativo en el número de neoplasias malignas observadas.

Pese a estas diferencias claras de la incidencia del cáncer a lo largo de la historia, los casos reportados de neoplasias malignas en materiales óseos no están distribuidos homogéneamente a lo largo de las diferentes épocas.

En Europa, por ejemplo, sólo el 13.6% de las neoplasias malignas reportadas pertenecen a la era precristiana, mientras que el 38.6% data del primer milenio d.C. y el 47.7% al segundo milenio. Un cuadro totalmente opuesto parece emerger al examinar (diacrónicamente) las neoplasias malignas reportadas del antiguo Egipto. En éstos, el 71.2% de los casos reportados son del periodo precristiano y sólo el 18.8% son de los siglos d.C. a pesar de que la esperanza de vida en el antiguo Egipto era de 39 años. Esta distribución parece estar relacionada con la densidad y riqueza de la población, el número de casas y el tamaño de las ciudades. Así mismo, estos datos se relacionan con el estado de agregación u organización y expansión de cada cultura, que fue alto en la era precristiana en el noreste de África, elevado en la era posmedieval en Europa, y limitado en la América precolombina.

Toda la información reportada indica que sólo los tres siguientes tipos de neoplasias fueron relativamente frecuentes en las poblaciones humanas pasadas: osteomas craneales, carcinomas nasofaríngeos y mielomas múltiples.

El osteoma craneal (*ivory osteoma*) es la lesión neoplásica más común. Cerca del 1% de todas las autopsias modernas muestran la presencia de al menos un osteoma craneal, mientras que el examen de varios miles de cráneos egipcios fechados entre los tiempos previos a las dinastías hasta la conquista romana, ha mostrado una incidencia de osteomas de hasta un 2.5%.

Por su parte, el carcinoma nasofaríngeo está bien documentado en fósiles humanos, y se calcula que el 15% de todas las neoplasias malignas del Egipto de las dinastías fueron de este tipo. Esta alta incidencia en el Egipto antiguo contrasta con la incidencia extremadamente rara del carcinoma nasofaríngeo que se presenta en la actualidad y que es de sólo un 0.25% de todas las neoplasias malignas a nivel mundial. Esta incidencia relativamente alta del carcinoma nasofaríngeo puede es-

tar relacionada a la presencia de áreas donde la infección por el virus Epstein-Barr era común y con el uso frecuente de ácidos grasos de cadena corta derivados de plantas Euphorbiaceae.

Los mielomas múltiples son muy frecuentes en la Antigüedad, lo cual puede estar relacionado con la condición global de malnutrición e inanición, así como la alta frecuencia de infecciones crónicas (hipótesis sustentada por análisis óseos y dentales) que pueden provocar una respuesta excesiva del sistema inmune.

La rareza del cáncer

Como podemos ver, el cáncer es una enfermedad muy poco frecuente en el amplio espectro de la diversidad de los organismos, y en la mayor parte de la historia de la humanidad. De hecho, lo que es raro no es la poca incidencia del cáncer en otros tiempos y en otras especies, sino el abrupto y voraz aumento de la frecuencia de esta enfermedad en los tiempos modernos. Por ejemplo, en la Alemania de 1900, la mortalidad por el cáncer era de 3.3 %, mientras que en 1970 se disparó hasta un 20 %. Este fenómeno ha sido inmediatamente relacionado con el envejecimiento prolongado de la población moderna. Hemos visto en el capítulo 1 el aumento progresivo de la esperanza de vida mundial, de donde es claro que esto se vuelve un factor determinante en la incidencia de enfermedades relacionadas con la edad como el cáncer.

La mayoría de los cánceres ocurren después de los 55 años. En los tiempos antiguos y en varias regiones del mundo moderno, el 90 % de los humanos mueren antes de cumplir los 55 años. Sin embargo, no debemos obviar y reducir la explicación a estas causas. Hay países africanos, por ejemplo, que han incrementado la incidencia del cáncer en su población, sin haber aumentado su esperanza de vida. Asimismo, la incidencia más alta del cáncer no se da en las poblaciones de los países más longevos, por el contrario, la esperanza de vida es más alta en países donde hay una incidencia menor del cáncer (como Japón o Suiza).

Es por esto que el envejecimiento de la población humana no es suficiente por sí mismo para explicar el tremendo incremento en la incidencia del cáncer en humanos a lo largo del siglo pasado. Hay que recordar que las poblaciones antiguas no estaban en exposición constante a muchos de los modernos carcinógenos sintéticos, incluyendo aquellos factores físicos que, como la radiactividad provocada por pruebas nucleares, incidieron sobre la población hasta el siglo pasado (para el caso de las pruebas nucleares fue en 1950). El incremento abrupto en la población humana ha traído también un aumento del sedentarismo. Algunos investigadores proponen que el sedentarismo ha provocado que la gente esté más expuesta a la contaminación interior, como al gas radón, el uranio y metales pesados, así como el humo por leña, uso de lámparas de aceite para alumbrar, y por cocción mediante la incineración de materia orgánica.

Sin lugar a dudas, el número de agentes contaminantes en interiores y la exposición a éstos se ha incrementado desde los inicios de la modernidad, y del así denominado “progreso de la civilización”. Esto puede ayudar a entender el incre-

mento de la incidencia del cáncer tanto en humanos como en animales domésticos como perros y gatos, así como animales que viven en cautiverio.

Las paleopatología, y sus disciplinas especializadas como la paleoncología, se plantean de este modo preguntas biológicas determinantes para la comprensión de la enfermedad. Estos estudios buscan encontrar (si es que hay) el significado biológico del cáncer considerando a la vida en general sobre el planeta y en intervalos amplios de observación. Existen posturas que plantean al cáncer o las neoplasias como una estrategia biológica que dio ventajas adaptativas a organismos como los ya mencionados sirenidae. Además, hay tipos de neoplasias desconocidas en los pacientes modernos; la posible existencia de otras formas de cáncer que se extinguieron a lo largo del tiempo nos hace pensar en el cáncer como un fenómeno de la vida que evoluciona, en estrecha relación al organismo que la padece.

II. NIVEL HISTÓRICO-SOCIAL DEL CÁNCER

Problemáticas:

- ¿Si el cáncer se ha presentado a lo largo de la historia de la humanidad, cómo se le ha estudiado y manejado, y qué relación tiene esto con la comprensión vigente?
- ¿De qué modo el contexto histórico ha influido en el incremento de la incidencia del cáncer y en los estudios mismos de la enfermedad?
- ¿Cómo es que el cáncer se ha constituido como la primera causa de muerte en el mundo y qué relación tiene esto con la pandemia de enfermedades crónico-degenerativas?

Horizontes: Causas del cáncer, historia del estudio de carcinogénesis, relación ambiente-sociedad humana.

Disciplinas: historia (ciencia, medicina, mundial), etiología, epidemiología, epistemología, filología, economía.

Evidencias históricas

Antigüedad

El estudio de las causas del cáncer ha sido una pauta constante a lo largo de la historia de la humanidad, ya que a diferencia de otras enfermedades como el SIDA, el cáncer no es una enfermedad nueva. El papiro egipcio "Edwin Smith" (siglo XVIII a.C.) describe ocho casos de tumores o úlceras de seno que fueron tratados por cauterización con una herramienta llamada el "taladro de fuego". El escrito refería a la enfermedad como "incurable" (ACS, 2017).

Hipócrates (460–377 a.C.), uno de los médicos más famosos del esplendor de la polis griega, considerado por algunos como el padre de la medicina, parece haber sido el primero en usar el término *carcinos* y *carcinoma* (en griego: cangrejo), para

describir la formación de tumores ulcerosos y no ulcerosos. Probablemente usó esta palabra por el modo en que se esparce la enfermedad a través de proyecciones, a las que Hipócrates encontró semejanza con la forma de un cangrejo. El sufijo *-oma* se interpreta como origen neoplásico o tumoral, aunque no siempre tenga un significado de tumor maligno.

Los escritos de Hipócrates y algunos colegas, recopilados en el libro *Corpus Hippocraticum* en la Biblioteca de Alejandría, describen temas relacionados con enfermedades en seno, estómago y en piel. El médico griego creía que el cuerpo contenía 4 humores (fluidos corporales): sangre, flema, bilis amarilla y bilis negra. El estado saludable resultaba del balance de estos fluidos, y cualquier exceso o deficiencia causaba enfermedad. Pensaba además que un exceso de bilis negra acumulada en varios sitios del cuerpo era la causa del cáncer. Esta teoría fue heredada a los romanos y adoptada por Galeno (131–203 d.C.), y perduró por casi 1300 años, hasta que en el Renacimiento fue puesta en cuestión. Galeno se apoyaba en la teoría hipocrática, en cuanto que había cuatro humores, pero introdujo uno nuevo, regulador de los anteriores y que era el *pneuma*. Cuando el equilibrio neumático se veía alterado, se producía una elevación de la bilis negra, que no se podía eliminar y que se almacenaba sobre todo en las mamas, cara y labios, dando lugar a la enfermedad.

Durante la Edad Media, la medicina árabe participó activamente no sólo en lo político –como el gran imperio que representaba–, sino en todas las áreas del conocimiento. Así, hasta mediados del siglo XVII las universidades del mundo cristiano basaban su enseñanza en los textos del médico árabe Avicena (Persia 980–1037), autor del libro *El canon de la medicina*, el cual recoge, entre otra muchas cosas, temas sobre tumores gástricos y pacientes terminales. La peste negra que sacudió Europa en los siglos XIV y XV, coincidió con el cambio de la configuración geopolítica que traía la conquista de América y trajo consigo un estancamiento en el desarrollo de nuevas formas médicas.

Primeras evidencias

Las primeras observaciones etiológicas sobre el cáncer humano son atribuidas a los reportes de la enfermedad de los mineros de Schneeberg que hicieron Agrícola (circa 1494–1555) y Paracelso (1493–1541). Aunque proveyeron una excelente descripción sobre una enfermedad ocupacional, no fue sino hasta el siglo XVIII cuando esta enfermedad de mineros fue considerada como una neoplasia.²

Bernardino Ramazzini, un médico italiano, reportó en 1713 la ausencia virtual de cáncer cervical y una incidencia relativamente alta de cáncer de seno en monjas y se preguntó si esto estaba relacionado a sus vidas célibes. Esta observación fue un paso importante para identificar y entender la importancia de factores hormonales, como el embarazo, y las infecciones relacionadas con el contacto sexual

² Descrita inicialmente como linfosarcoma fue finalmente diagnosticada como un carcinoma broncogénico por Karting y Hess en 1869. La relación causal entre el cáncer de pulmón y la exposición ocupacional de los mineros a altas concentraciones de radón fue establecida hasta 1940. (Tomatis & Huff, 2002).

en la aparición del cáncer (ACS, 2014). En 1761, el inglés John Hill fue el primero en reportar la causalidad del cáncer por agentes ambientales. Sólo habían pasado unas décadas desde que el tabaco se había vuelto popular en Londres cuando Hill escribió un libro titulado *Caution against the immoderate use of snuff* advirtiendo que los tumores nasales estaban asociados con el uso del tabaco.

Percival Pott de Londres, en 1775, observó que con frecuencia los jóvenes des-hollinadores se veían afectados por un cáncer de escroto, el cual relacionó con el hollín.³ Esta investigación trajo consigo muchos estudios adicionales que identificaron un número de carcinógenos expuestos laboralmente, lo que provocó la implantación de algunas medidas para reducir los riesgos.

Estas importantes observaciones hechas durante el siglo XVIII impulsaron la epidemiología del cáncer. Fue así que desde esa época, tabaco y hollín se convirtieron en los dos principales factores de riesgo en cánceres humanos, el primero relacionado a un hábito personal y el segundo a una ocupación.

John Hunter (1728–1793), considerado por muchos como el padre de la moderna cirugía, especialmente en cáncer, estimaba que el cáncer era una enfermedad local, mostrándose preocupado por los efectos constitucionales o generales que tanta repercusión tenían en el paciente. Sus escritos consideraban que los elementos esenciales de la enfermedad son la edad del paciente, la parte afectada, la influencia de la herencia y por fin la disposición geográfica. Hunter consideraba con escepticismo la posibilidad de que pudiera curarse el cáncer. En el siglo XIX, las teorías celulares sufrieron una transformación a partir de los descubrimientos de Rudolf Virchow (1821–1902) en materia de patología celular. Virchow se refería a las células tumorales como células degeneradas. Poco después del descubrimiento, tanto de los rayos X, por Roentgen (en 1895), como del elemento radioactivo radio, por los esposos Curie (en 1896), se comprobó la posibilidad de introducir radiación ionizante a la práctica médica y a la investigación científica. Ésta fue reconocida como una causa de tumores humanos siete años antes de su uso terapéutico y científico. Sin embargo, cuarenta años hubieron de pasar para que la radiactividad natural presente en las minas de uranio fuera aceptada como carcinógeno. Este es un ejemplo pertinente de la distancia y la progresión que existen desde la evidencia científica de la capacidad carcinogénicas de un agente ambiental hasta el reconocimiento oficial como un riesgo de cáncer.

Investigaciones modernas sobre las causas del cáncer

Actualmente algunos estudios han dividido las causas de cáncer en dos grandes categorías: *exógenos* (o ambientales) y *endógenos* (o genéticos). Sin embargo, casi todos coinciden en que sólo en un número muy limitado de casos una alteración

³ 140 años después, dos investigadores japoneses, Yamagiwa e Ichikawa, demostraron que el alquitrán de hulla provoca cáncer en los conejos si se les unta constantemente en las orejas. Entre 1924 y 1932, Kennaway y su grupo de investigadores, aislaron productos cada vez más eficaces a partir de dos toneladas de extracto de hollín. De este modo, identificaron la primera molécula carcinógena conocida, el 1,2-5,6 dibenzantraceno. Un miligramo de esta sustancia es suficiente para provocar cáncer. (Tubiana, 1989).

genética heredada es suficiente para causar tumores. A pesar de estas limitaciones, la clasificación ha sido muy útil ya que ha permitido concentrar los esfuerzos con la tecnología y métodos dispuestos en cada época.

Durante muchos años esto significó un incremento de la investigación sobre las causas exógenas del cáncer humano, ya que los medios y los conocimientos disponibles hasta hace apenas unas décadas no permitían profundizar en los estudios endógenos. El crecimiento de las investigaciones sobre las causas exógenas potenció una continua preocupación por la relación entre las condiciones socioeconómicas y la incidencia del cáncer, propugnando por una mayor equidad en los servicios de salud. Y aunque sólo durante los siglos XVII y XVIII el cáncer llegó a ser considerado como una enfermedad contagiosa, la hipótesis de un origen parasitario exógeno tuvo también un periodo de celebridad en 1926, cuando el científico danés Fibiger recibió el premio Nobel por mostrar que el cáncer gástrico en ratas era causado por un nemátodo. Aunque estos resultados nunca se pudieron reproducir y la legitimidad de los jueces del Nobel se tambaleara, se debe rescatar el gran debate que se inició, el cual llegó a ser una batalla entre aquellos que veían al culpable del cáncer como virus (posición molecular) y aquellos que lo veían como químico.

Las investigaciones sobre los componentes endógenos de la carcinogénesis tuvieron revuelo cuando los métodos de biología molecular, potenciados por el descubrimiento de la estructura del ADN en 1953, fueron aplicados al estudio del cáncer.

Con la declaración de guerra contra el cáncer, hecha en 1971, la virología del cáncer creció exponencialmente. Desde esa época, el gobierno federal de Estados Unidos ha gastado más de 46 mil millones de dólares en estudios sobre el cáncer y, aunque no produjo la cura esperada, el apoyo legal y económico contribuyó al desarrollo de científicos con nuevas herramientas e intereses, quienes se convirtieron esenciales para el rápido desarrollo de la biología y la genética molecular. Es por este impulso en la biología molecular que ha habido un gran avance en las investigaciones sobre las principales enfermedades, incrementando de este modo la esperanza de vida mundial notablemente (veáse capítulo 1). Sin embargo, en las últimas décadas ha habido también un fuerte aumento en la frecuencia de enfermedades crónico-degenerativas, incluyendo al cáncer. El incremento de estas enfermedades coincide con el incremento en el número y la concentración de agentes tóxicos y carcinógenos en el ambiente.

Así pues, con el paso avasallador de la industrialización, se ha incrementado el número de nuevos agentes carcinógenos. Entre estos se incluyen químicos sintetizados *de novo* por la industria, así como agentes naturales que entraron en nuestro ambiente en grandes cantidades, sólo después de que fueron explotados masivamente de sus reservorios naturales (tal es el caso de asbestos y ciertos metales como níquel, cromo, cadmio y arsénico).

Esto se aplica también al tabaco, ya que a pesar de que la planta es un producto natural sumamente viejo, el consumo de cigarros y el tabaco dista mucho de ser considerado natural. La producción de cigarros, así como la progresiva expansión

de los hábitos de fumar, empezaron a mediados del siglo XIX, en paralelo con el desarrollo de la industria química y manufacturera en general. De hecho, la primera gran producción industrial de cigarrillos comenzó en Cuba, en 1853, le siguió Londres en 1856, y después Estados Unidos, alrededor de 1860.

Frente a este aumento en la exposición a nuevas sustancias, la Agencia Internacional para la Investigación sobre el Cáncer (IARC, por sus siglas en inglés) ha hecho una clasificación de los nuevos agentes potencialmente carcinógenos. Según esta institución, actualmente existen 119 agentes que son carcinógenos, 81 probables y 292 posibles (IARC, 2011). Estos agentes pueden ser químicos, mezclas complejas, exposiciones ocupacionales, tratamientos farmacéuticos, hábitos culturales o estilos de vida, agentes físicos y biológicos. Dicha agencia ha establecido cuatro grupos de clasificación de los carcinógenos, con base en sus estudios epidemiológicos y en las pruebas experimentales para demostrar su potencial patológico. Por ejemplo, en el grupo 1 (agentes carcinógenos), están micotoxinas como la fumonisina B1 que induce carcinomas hepáticos. En el grupo de agentes posiblemente carcinógenos, está el naftaleno, un hidrocarburo aromático presente como intermediario industrial en el cigarrillo.⁴

La IARC ha clasificado un sinnúmero de sustancias en categorías como las siguientes: agentes químicos exógenos y endógenos; microorganismos como el virus del papiloma y la bacteria *Helicobacter pylori*; factores físicos como los rayos X y exposiciones prolongadas al calor; factores inmunológicos, genéticos, y aquellos relacionados con la edad. La IARC también ha enfocado sus análisis a los agentes carcinógenos que están expuestos a través de la dieta y la nutrición, ya que un efecto biológico leve en la incidencia del cáncer, tanto preventivo como causativo, relacionado con comidas ampliamente consumidas o a características metabólicas comunes (como estar en sobrepeso y llevar una vida sedentaria), puede provocar un impacto poblacional de grandes magnitudes.

A pesar de estas continuas investigaciones, sólo unos pocos factores han sido establecidos como causas inequívocas de cáncer. La dificultad para establecer criterios sobre los agentes que son cancerígenos trasciende las fronteras de la investigación biológica: aunque existe un gran avance en la comprensión molecular del cáncer, aún no hay acuerdo sobre el potencial carcinógeno de muchos agentes ambientales.

La evidencia epidemiológica y experimental es usada como argumento y contrargumento para determinar el potencial carcinógeno de muchas sustancias. Y es que gran parte de las pruebas epidemiológicas, por definición, pueden contribuir a la prevención primaria sólo después de que las exposiciones dañinas han ejercido sus efectos por un tiempo considerable, como para tener datos confiables sobre la causalidad de un agente. Es por esto que la última palabra en la clasificación de los agentes estudiados está ahora determinada por las pruebas experimentales, que tienen la capacidad o al menos el potencial para predecir los efectos adversos de

⁴ De hecho, el tabaco ha sido ubicado en el grupo 1, ya que actualmente hay suficiente evidencia para establecer una asociación causal entre fumar cigarrillos y la aparición de cáncer de las cavidades nasales, esófago, estómago, hígado, riñón, cervicouterino y leucemia mieloide.

sustancias en humanos, antes de que estos ocurran y se vuelvan un daño social. Y aunque los logros de estas nuevas metodologías han sido numerosos, tales protocolos de clasificación implican que la observación clínica tiene que ser confirmada experimentalmente para poder ser aceptada, lo cual devalúa el gran aporte que dan estas pruebas en el estudio del cáncer.

Por otro lado, las implicaciones políticas y económicas de los análisis experimentales han llevado a la industria a poner en tela de juicio la credibilidad de las predicciones hechas a partir de este tipo de pruebas. No hay que olvidar que los cánceres provocados por agentes expuestos en la profesión y la ocupación de las personas representan más del 50 % de todos los cánceres,⁵ por lo que la evaluación negativa de sustancias por pruebas experimentales puede disminuir gravemente la producción y la ganancia en amplias esferas de la industria fabricante de estas sustancias.

Varios científicos coinciden con el punto de vista de la industria, ya sea porque trabajan por o para la industria, o porque de buena fe desean mayor certidumbre, una que los métodos actuales no pueden dar. Como consecuencia de estos puntos de vista encontrados, para algunas sustancias, las agencias han preferido considerar las pruebas epidemiológicas dudosas en lugar de los estudios experimentales.⁶ Así, a lo largo de las últimas décadas la balanza entre el peso epidemiológico y el experimental en la evaluación de las causas del cáncer, ha cambiado de acuerdo a los contextos socioeconómicos y políticos que prevalecen en cada época. Por un lado, la IARC establece criterios y clasificaciones sobre los agentes carcinógenos que deben ser considerados en el grupo 1, y por otro lado la agencia de protección ambiental de los Estados Unidos refuta tales criterios con pruebas experimentales.⁷ o con pruebas epidemiológicas.

La IARC (2011) plantea la eficiencia de una “epidemiología molecular”, que estudie la distribución y las determinantes de la enfermedad en poblaciones humanas con marcadores internos, sin embargo, los criterios de clasificación sobre las causas del cáncer siguen siendo polémicos.

Causas y mecanismos

Detrás de estas riñas metodológicas se encuentra un problema epistemológico importante: no existe una definición de carcinógeno. El auge de la investigación experimental del cáncer vino de la mano del desarrollo incesante de la biología molecular. Las metas y prioridades de investigación de la etiología fueron cambiadas por este nuevo paradigma molecular.

⁵ Trabajadores empleados en la fabricación manual de fibra de vidrio suelen desarrollar cáncer de pulmón; en la industria papelera cáncer de pulmón, tracto gastrointestinal y tejido linfáticos; en la industria de asfalto, cáncer de pulmón y otros órganos; producción de asfalto: cáncer de pulmón. (Tomatis & Huff, 2002).

⁶ Sobre este debate, véase el polémico y bien documentado libro sobre el caso del tabaco, donde se muestran los debates que usaron a la ciencia para mover posiciones económicas (Oreskes & Conway, 2011).

⁷ La relevancia de los resultados obtenidos en pruebas de largo alcance con animales, han sido cuestionados por la EPA (US Environmental Protection Agency) (Tomatis & Huff, 2002).

En 1941 surge la hipótesis del doble estado de la carcinogénesis, que propone la existencia de sustancias que actúan como promotores y otras como iniciadores del proceso canceroso. Poco a poco se fue gestando la idea de que los agentes carcinógenos lo eran porque alteraban el material genético de las células.

En la década de los setenta, los peligros ambientales cobraron auge y las exigencias de pruebas que midieran y establecieran estos peligros se incrementaron. La prueba de Ames/Salmonella se volvió un procedimiento común para determinar el potencial mutagénico de las sustancias.⁸ Y aunque muchas de estas pruebas no son contundentes, hoy es aceptado que la mayoría de los carcinógenos son mutágenos y que sus mecanismos de acción implican necesariamente una alteración en el ADN nuclear. Es así que la patogénesis molecular de la enfermedad ha cobrado un mayor peso sobre los procesos etiológicos que la provocaron.

Sin embargo, cada vez se hace más palpable que el conocimiento de los mecanismos que gobiernan la progresión tumoral no clarifica las causas que provocaron tales alteraciones. Es por esto que la definición de carcinógeno es un tema abierto, ya que el criterio mutagénico de los agentes no basta para hallar las relaciones causales entre las sustancias y la enfermedad.

A pesar de la poca claridad en el estudio, clasificación y definición de los carcinógenos, hemos visto que a lo largo de la historia no ha sido imprescindible demostrar la causalidad para establecer medidas preventivas; es decir, no hace falta clarificar todos los detalles de los mecanismos oncogénicos para establecer acciones sociales, económicas y políticas que coadyuven a una prevención de enfermedades.

No hay que olvidar, además, que la absoluta certidumbre respecto de que la exposición a un agente es la causa de un determinado tipo de cáncer es imposible y que tendremos que tomar acciones aun en este margen inexorable de incertidumbre.

III. NIVEL FÍSICO-BIOLÓGICO DEL CÁNCER

Problemáticas:

- ¿Cuáles son las bases biológicas del cáncer?
- ¿Qué entidades y procesos del organismo multicelular resultan relevantes para explicar y, en su caso, intervenir biomédicamente?
- ¿Qué modelos físico-biológicos permiten dilucidar los comportamientos patológicos de las células y los tejidos?

Horizontes: Historia natural del cáncer; relación ambiente-célula-tejido-órgano.

Disciplinas: biología molecular, biología celular, inmunología, genética, ciencias genómicas, química, física, matemáticas.

⁸ La prueba consiste en buscar los agentes que provoquen la transformación de cepas auxótrofas para histidina, de tal modo que puedan sobrevivir en medios de cultivo sin este aminoácido.

Pese a que en los últimos años ha habido un gran debate en torno al proceso de carcinogénesis, la gran mayoría de los discursos científicos sobre el tema acepta que el cáncer es, en última instancia, una enfermedad que se origina a partir de daños en el material genético de las células normales (Gibbs, 2003).

El 90 % de los tumores cancerígenos son carcinomas (Alberts, 2002), es decir, se originan en tejidos epiteliales que están comúnmente expuestos a las inclemencias del ambiente y al contaminado contexto ecológico de los organismos. Así mismo, la gran mayoría de los agentes carcinógenos son mutágenos, por lo que la relación entre el ambiente y el cáncer parece ubicarse en el daño que éstos provocan en el nivel genético. Es así que un agente ambiental expuesto macroscópicamente tiene efectos en el nivel microscópico (atómico de las células) sobre la estructura atómica⁹ del material genético de las células de los organismos, que pueden causar aberraciones como el cáncer.¹⁰

Sin embargo, no todos los carcinógenos afectan directamente el material genético. Los agentes más potentes (como la aflatoxina B1,¹¹ que puede contribuir al cáncer de hígado en regiones tropicales) actúan toxicamente sólo como agentes secundarios, es decir, una vez que han sido transformados metabólicamente en agentes más reactivos. Estas transformaciones son hechas a través de complejos enzimáticos que comúnmente ayudarían a convertir toxinas ingeridas a compuestos menos dañinos y más fácilmente desechables; sin embargo, enzimas oxidadas como el citocromo P-450¹² al reaccionar con aflatoxina produce carcinógenos que se unen directamente a las guaninas en el ADN de las células hepáticas, provocando aberraciones.

Pero no todos los daños genéticos inducidos por agentes producen comportamientos carcinógenos. En algunos tipos de cáncer es necesario, además, la promoción de los daños, es decir, la activación de vías metabólicas que desencadenen el daño que inicialmente se había hecho. A estos agentes se les ha llamado iniciadores y promotores que respectivamente generan y activan el daño genético. Por ejemplo, el cáncer de piel en ratones puede ser provocado por la exposición prolongada a carcinógenos químicos como el benzopireno; sin embargo, la aplicación aislada de esta sustancia no es suficiente para provocar un tumor, sino que sólo provoca un daño latente, que será desencadenado por promotores. Los promotores no son mutágenos pero pueden provocar cáncer en la piel anteriormente expuesta a iniciadores.¹³

⁹ Por ejemplo, los rayos UV activan el enlace covalente entre dos timinas contiguas en el ADN, provocando un cambio en la conformación química de la cadena, potenciando un posible error de lectura tanto en la traducción como en la replicación del ADN.

¹⁰ Este fenómeno de ruptura de niveles de interacción y organización de la materia tiene implicaciones epistemológicas sobre la especialización y separación del conocimiento de la realidad en ciertas disciplinas científicas.

¹¹ Toxina producida por el moho que crece en las semillas del cacahuate cuando es almacenado en condiciones tropicales de humedad.

¹² Esta familia de enzimas es responsable del metabolismo oxidativo de la mayoría de los fármacos y hormonas utilizados hoy en día.

¹³ Los promotores más estudiados son los ésteres forboles, como el acetato de tetradecanoíforbol TPA, que actúa como un activador artificial de proteínas cinasas C activando la vía de señalización del

Es así que los factores ambientales han de atravesar diversas barreras espacio-temporales antes que sus efectos se realicen biológicamente en procesos cancerosos.

El cáncer es un evento raro en la difícil dinámica de los seres humanos. Entre el momento en que actúa el agente carcinógeno y el momento en que se manifiesta el cáncer puede transcurrir un periodo de entre 10 y 30 años. Entre los supervivientes de Hiroshima y Nagasaki, las leucemias y los cánceres aparecieron de 10 a 35 años después de la explosión de la bomba. Entre los fumadores, el periodo promedio entre el principio de la intoxicación por tabaco y la aparición de un cáncer es de 20 a 30 años. Cuando a finales del siglo XIX los obreros de algunas fábricas de colorantes presentaron cánceres de la vejiga (Suárez, Encarnación y Valladares, 2015), el periodo entre el principio de la intoxicación y la aparición del cáncer era de por lo menos 10 o 15 años (los obreros en aquella época trabajaban sin ninguna medida de protección).

¿Pero qué es lo que ocurre a lo largo de este lento proceso?

Obviamente, no todos los daños al ADN provocan un fenotipo canceroso. Los genes dañados han sido clasificados en dos grandes categorías: los proto-oncogenes y los genes supresores de tumores. Ambas categorías corresponden a diversos marcos teóricos sobre los mecanismos del proceso canceroso, y proponen un esquema donde alteraciones en la inhibición (tumor supresor) de los mecanismos tumorígenos y la activación de genes (oncogenes) involucrados en el comportamiento proliferativo y metastático de las células, resultan en el fenotipo canceroso.

En términos generales, podemos decir que ambas categorías se refieren a genes que codifican para componentes de las vías que regulan el comportamiento social de las células en un contexto histológico. Son genes involucrados en mecanismos de señalización mediante los cuales las células individuales y sus vecinas activan o inhiben la división, la diferenciación y la muerte celular.

Como resultado de estas alteraciones genéticas se obtiene un comportamiento canceroso que se hereda a los descendientes y que potencia la irrupción evolutiva de una masa de células malignas.

Desde este punto de vista, un tumor es una población de células anormales caracterizadas por un crecimiento temporalmente ilimitado y por la habilidad para crecer en al menos tres diferentes compartimentos histológicos: el compartimiento original; el mesénquima¹⁴ del sitio primario (tumor invasivo), y el mesénquima distante (tumor metastático) (Connolly, et al., 2000). Esta definición enfatiza la naturaleza progresiva del crecimiento del tumor, el origen común de los tumores como crecimientos benignos, la adquisición gradual de autonomía, y su habilidad para crecer en nuevos tejidos, alejados de su sitio de origen, es decir, su habilidad para la metástasis.

fosfatidilinositol, relacionada a la regulación del ciclo celular (Tomatis & Huff, 2002).

¹⁴ Células mesodermas indiferenciadas y organizadas que dan lugar a estructuras como el tejido conectivo, sangre, hueso y cartílago.

Si bien existen diferencias importantes respecto a los tumores que crecen como células en suspensión (como las leucemias), la mayoría de los tumores crecen como una masa sólida de tejido.

Las características patológicas de un tumor son la velocidad de crecimiento en su estado primitivo, su tamaño en el momento de la metástasis, la velocidad del crecimiento de sus poblaciones celulares y la masa que alcanza la totalidad de los tejidos cancerosos (tumor y metástasis) en el momento en que sobreviene la muerte del paciente. En cerca del 90 % de los pacientes el crecimiento es regular y se efectúa de manera exponencial.

Para mantener este ritmo de proliferación, las células cancerosas de un tumor deben estimular su crecimiento con la ausencia (o presencia) de estímulos y regulaciones efectuadas por vía paracrina. Para ello las células malignas se estimulan autocrinamente.¹⁵

Asimismo, las células dañadas genéticamente tienen que haber superado los procesos de reparación y de muerte celular programada (apoptosis) y además, deben romper las restricciones de crecimiento que imponen las uniones a otras células por medio de las CAM's (*cellular adhesion molecules*) y de las caderinas (Boerner, Biscardi & Parsons, 2001).

Como podemos ver, las células cancerosas desarrollan mecanismos que les permite constituir una dinámica de proliferación a pesar de todas las restricciones moleculares impuestas por las mismas células y tejidos. Logran esto a través de lentos procesos de alteraciones funcionales que se van dando junto con la retroalimentación de nuevas alteraciones genéticas.

Sin embargo, estos mecanismos no son suficientes para que un tumor crezca al ritmo observado en el cáncer. Cuando un tumor llega a un tamaño promedio de 1 mm, necesita forzosamente alterar el microambiente del estroma.¹⁶ Esta es la distancia máxima que el oxígeno y los nutrientes son capaces de difundir al interior del tumor (Boerner, Biscardi & Parsons, 2001). Es por esto que la extensiva vascularización del tumor se incrementa conforme el tumor crece.

El estroma tiene una participación dual, ya que por un lado restringe estructuralmente el crecimiento del tumor, y por otro lado alimenta y provee de elementos necesarios para la expansión del mismo (Connolly, et al., 2000). El microambiente celular está influenciado también por factores que afectan la totalidad de la dinámica celular¹⁷ y que son liberados tanto por las mismas células tumorosas como por las células endoteliales, las células parénquimas y los leucocitos.

¹⁵ La respuesta a varios factores de crecimientos sistémicos y paracrinicos y sus inhibidores determina el crecimiento de células malignas en sitios particulares de los órganos. Esto lo logran estimulando el crecimiento en ciertas zonas y potenciado su habilidad para sintetizar y secretar factores de crecimiento autócrinos (Haier & Nicolson, 2001a, p.1012).

¹⁶ Compuesto por agua, proteínas, proteoglicanos, glicosaminoglucanos, colágenos intersticiales, fibronectina, fibroblastos (Connolly, et al., 2000).

¹⁷ Factores citolíticos, citostáticos, mutagénicos, de crecimiento, citocinas, de coagulación, de movilidad, de permeabilidad, enzimas de degradación, hormonas, nutrientes, factores fibrinolíticos y de invasión (Haier & Nicolson, 2001a, p.1013).

Es así que el tumor primario se constituye como una entidad autorregulable que incrementa permanentemente su tamaño y adquiere nuevas cualidades fenotípicas que lo hacen autodeterminarse en el área afectada.

El momento en que el tumor se disemina metastáticamente es sumamente importante pues en él la enfermedad loco-regional, curable mediante un tratamiento local, se extiende a todo el organismo. El tamaño del tumor en el momento en que se efectúa la diseminación varía particularmente con el tipo de tumor, pero por lo general es de 1 cm.

La diseminación de las células cancerosas implica la utilización de mecanismos moleculares sumamente complejos. La capacidad invasiva y migratoria requiere el rompimiento de las uniones que mantienen a las células juntas, requiere que las células tumorosas produzcan proteasas específicas que degraden la matriz extracelular y la membrana basal de los vasos sanguíneos. Las células trascienden entonces las fronteras del tumor primario y comienzan a migrar adhiriéndose al tejido conectivo e invadiendo el tejido dérmico. Las células entran después al sistema vascular moviéndose entre las células endoteliales y a través de los vasos sanguíneos. Estas células deben escapar a la vigilancia del sistema inmune y las fuertes condiciones biofísicas¹⁸ del flujo sanguíneo. Deben adherirse efectivamente a las paredes de los vasos, secretar enzimas degradadoras, penetrar en la matriz extracelular del tejido invadido, reorganizar su citoesqueleto para moverse entre el órgano y proliferar autocrinamente hasta formar un nuevo tumor en otras regiones del cuerpo.

IV. NIVEL MÉDICO-TECNOLÓGICO DEL CÁNCER

Problemáticas:

- ¿Cuáles son los principales efectos sensibles y medibles de la patología del cáncer?
- ¿Cuáles han sido las técnicas, tecnologías y estrategias que se han desarrollado para erradicar o tratar la enfermedad?
- ¿Qué relación hay entre el conocimiento biológico-epidemiológico-evolutivo en el desarrollo de estrategias de salud?
- ¿Cómo pueden aplicarse las nuevas tecnologías en el tratamiento o prevención del cáncer y cuáles son sus riesgos y limitaciones?

Horizontes: fisiología del proceso canceroso; relación célula-tejido-homeostasis; diagnóstico, tratamiento y tecnologías médicas para el cáncer.

Disciplinas: biología sistémica, fisiología, medicina, patología, biología molecular, ingeniería biomédica, biotecnología.

¹⁸ Las fuerzas del fluido de la microcirculación, la velocidad del flujo, la viscosidad del fluido y el torque celular son fuerzas que contrarrestan la adhesión de células tumorosas en condiciones vasculares (Haier & Nicolson, 2001b, p.986).

Sintomatología

Mientras estos fenómenos celulares ocurren en el interior del enfermo, éste puede vivir sin darse cuenta de la grave y fatal enfermedad que se desarrolla en su interior. No es sino hasta que los daños adquieren escalas superiores cuando los síntomas comienzan a manifestarse. En muchas ocasiones los síntomas del cáncer se confunden con otras enfermedades, ya que la mayoría de los cánceres ocurren después de los 50 años de edad, es decir, en etapas del desarrollo donde la incidencia de enfermedades crónicas aumenta drásticamente. La mayoría de los síntomas se deben a obstrucciones producidas por masas tumorales, es decir, son los daños en la homeostasis propios de la enfermedad.

Algunos de esos daños y sus síntomas son:

1. *Obstrucción de conductos*

El tumor crece hasta alcanzar un tamaño en el que obstruye parcial o totalmente un conducto vital.

En el cáncer de bronquios, al ser obstruidos éstos últimos por masas tumorales se disminuye el movimiento ciliar de las mucosas, provocando una bronconeumonía (Holland, 2003). En el esófago, la obstrucción puede provocar disfagia, y es frecuentemente confundido con otras causas benignas. Los tumores gástricos casi nunca ocasionan obstrucción, pero dañan la movilidad del intestino, provocando una saciedad rápida, anorexia, indigestión y náusea. Masas tumorales en el intestino provocan un cambio en el calibre de los excrementos, estreñimiento y/o diarrea así como calambres periódicos por esfuerzos del intestino. Carcinomas en páncreas o en los conductos biliares pueden provocar ictericias. En la uretra, las masas retroperitoneales o de la vejiga, provocan hidronefrosis, con síntomas muy vagos como las molestias al orinar o la disminución del flujo de orina.

2. *Espacios ocupados*

Las masas tumorales pueden reemplazar la sustancia del parénquima, este tipo de tumoración representa un subconjunto dentro de las diversas formas en que se presentan los tumores. El ejemplo más claro es el tumor metastático del cerebro que se identifica hasta que existen daños en la actividad cerebral. Parálisis, coordinación y sensibilidad anormal, fallas de memoria y cambios de personalidad pueden ser síntomas de espacios ocupados por tumores. En el hígado la ocupación puede provocar desde una ictericia hasta un enorme crecimiento que provoca trastornos digestivos, dolor y abultamiento del abdomen. En cáncer de testículo puede manifestarse con un cambio en la masa, peso y densidad del mismo, lo cual se diagnostica con un examen manual. Cualquier aparición de inflamaciones o masas celulares *de novo* debe ser analizado por imagenería médica o por biopsia para descartar posible cáncer.

3. *Ulceración*

Cualquiera de los cánceres del tubo digestivo superior puede provocar úlceras y sangrados. Usualmente el sangrado es lento e intermitente y puede con-

ducir a una anemia por deficiencia de hierro. La mayoría de las ulceraciones son poco atendidas y frecuentemente se ignoran las ulceraciones superficiales durante semanas. La anemia inexplicable es el principal síntoma clínico de un problema de cáncer. Carcinomas del endometrio se presentan frecuentemente en etapas postmenopáusicas, sin embargo, cualquier sangrado fuera del ciclo menstrual merece sospechas. Sangrado durante las relaciones sexuales es síntoma de una ulceración cervical, causado mayoritariamente por cáncer.

4. *Dolor*

Aunque vulgarmente se asocia inmediatamente al cáncer con síntomas muy dolorosos, esto es un error. La mayoría de los cánceres se desarrollan sin dolor. El dolor ocurre sólo cuando un tumor invade, presiona o estira un nervio o cuando un músculo liso se contrae en un esfuerzo por desviar un conducto obstruido o dañado. Dolores nuevos, inexplicables, fuertes y persistentes deben ser cuidadosamente considerados.

5. *Pérdida de peso*

La pérdida inexplicable de peso, combinada con síntomas de fatiga o malestar en general pueden ser síntomas de algún cáncer. Aunque hay una multitud de enfermedades que pueden provocar estos mismos síntomas, el cáncer no debe considerarse hasta el final como causa de éstos.

6. *Expansión pleural o pericardial*

La expansión pleural o pericardial causada por cáncer puede conducir a disnea. En el tórax, el carcinoma broncogénico, el mesotelioma, el cáncer de seno y de ovario y el cáncer primario de membranas serosas causan frecuentemente efusiones malignas.

7. *Perforaciones*

La perforación de la pleura por un tumor metastático es un evento raro. La penetración transversal del cáncer gástrico en el colon provoca incomodidad abdominal, que es comúnmente malinterpretada hasta que se presenta un ataque súbito de diarrea prominente.

8. *Fiebre*

La fiebre de origen desconocido que persiste por más de una semana puede tener al cáncer entre sus posibles causas. La enfermedad de Hodgkin, ciertos linfomas, leucemia aguda, el cáncer de riñón, y los cánceres del hígado son los principales tipos en la lista de neoplasias que pueden causar la fiebre. Ciertos cánceres predisponen a las infecciones debido a ulceraciones, obstrucciones o leucopoesis desordenada.

9. *Hiperactividad endocrina*

Hiperadrenalismo, que algunas veces es síntoma de hirsutismo, puede indicar un cáncer adrenal. Hiperparatiroidismo puede provenir del cáncer de la

glándula paratiroidea y puede imitarse por el cáncer ovárico y carcinomas escamosos.

10. *Asintomatología*

Desafortunadamente, al inicio de su patogénesis la mayoría de los cánceres es casi siempre asintomática, por lo que sólo unos pocos son identificados por programas de detección, mientras que la mayoría es detectada sólo después que el paciente solicita atención médica para los síntomas relacionados con su tumor (Poltis, 2001).

Detección precoz

La detección precoz comprende tanto el diagnóstico que se practica en la población que muestra síntomas como el tamizaje practicado en la población que no muestra síntomas, pero que corre riesgos. Es por esto que un mayor conocimiento de los signos y síntomas del cáncer facilita la detección temprana de la enfermedad (OMS, 2002, p.xiii), antes de que el tumor alcance un tamaño suficiente (al menos 1 g) para ser detectado en exámenes clínicos. El examen preventivo en una fase inicial ocasiona que el pronóstico sea mejor, pues en general la diseminación metastática se inicia al concluir la fase preclínica y al principio de la fase clínica.

Sin embargo, la detección precoz sólo surte efecto si va acompañado de un tratamiento eficaz.

Diagnóstico

Lamentablemente, la mayoría de los cánceres es detectada cuando han crecido lo suficiente para interferir con la función de un órgano específico o cuando causan dolor o cualquier otro síntoma. Sólo entonces el paciente reporta estas anomalías a un médico, el cual deberá de establecer el diagnóstico de la enfermedad.

Sin embargo, el diagnóstico del cáncer no es un procedimiento simple. Exige una combinación de evaluaciones clínicas minuciosas e investigaciones diagnósticas que comprenden endoscopia, imagenología, histopatología, citología y estudios de laboratorio.

Imagenería médica

1) *Radiodiagnóstico*

Ésta quizá sea la técnica más barata y, por tanto, más usada en la detección del cáncer. La sencillez y la calidad de sus imágenes le ha convertido en el examen básico para explorar el pulmón, esqueleto y tejidos blandos como el de seno.

Esta técnica se sirve de sustancias de contraste más densas (barita, yodo, etc) o menos densas (aire) que los tejidos, posibilitando el estudio del tracto digestivo, cavidad uterina, cavidades renales, vejiga, etc. Asimismo, es posible inyectar estas sustancias en el torrente sanguíneo para ver la red arterial en órganos específicos.

2) *Tomografía*

En los tomógrafos la precisión de la visualización se incrementa gracias a la rotación del generador de rayos X en torno al enfermo, que hace desaparecer las imágenes que no se encuentran en el plano del corte transversal.

La imagen se reconstruye con ayuda de una computadora, que hace la síntesis tridimensional de las imágenes obtenidas durante la rotación. Gracias a esta precisión es posible descubrir y delimitar tumores en condiciones que habrían sido muy difíciles para las técnicas de rayos X previas.

3) *Ultrasonido*

Es una de las técnicas más baratas. Los ultrasonidos son vibraciones mecánicas (al igual que el sonido), y su velocidad de propagación en un medio está relacionada con el estado sólido, líquido o gaseoso del mismo. La propagación de un haz de ultrasonidos en el organismo proporciona información sobre la forma y dimensión de las vísceras, es decir, sobre la posible existencia de heterogeneidad dentro de éstas.

Ésta técnica es muy útil en tejidos cuya densidad es muy parecida a los tejidos contiguos como en el hígado, bazo, próstata, entre otros.

4) *Resonancia magnética nuclear*

En este examen, el organismo es sometido a un intenso campo magnético (de 0.2 a 0.3 T). Los núcleos de los átomos que contienen un número impar de partículas (en particular el hidrógeno) se orientan bajo la influencia de este campo. Esta orientación se modifica con un campo magnético complementario y se interrumpe bruscamente, provocando así que los átomos recuperen su orientación de equilibrio y emitan ondas electromagnéticas. La recepción de estas ondas permite construir diferentes tipos de imágenes que ponen de manifiesto no solamente las diferencias de concentración del átomo estudiado, sino también las fuerzas de enlace a las que está sometidos.

Las imágenes de RMN pueden proporcionar información más compleja que el tomógrafo, sin la necesidad de exponer al paciente (que muchas veces son niños), a rayos X, ni a sustancias densas que pueden dañar el organismo. Esta técnica es una de las más eficientes para establecer y delimitar ciertos tipos de metástasis, sin embargo, los aparatos e insumos son demasiado costosos, por lo que su uso está sumamente restringido.

5) *Medicina nuclear*

Se basa en el empleo de isótopos radioactivos y la captación de sus emisiones. Los isótopos se introducen en moléculas fijas, de forma selectiva, en tejidos tumorales que después pueden ser localizados, gracias a centellografías que proporcionan una imagen de su distribución en el organismo estudiado o de la molécula marcada por ellos. De este modo, se obtiene información de gran valor para el estudio de las lesiones de la tiroides (con yodo radioactivo), del esqueleto, hígado y cerebro. Estos estudios son muy valiosos ya que pueden proporcionar información simultánea sobre la morfología y actividad funcional de los tejidos.

6) *Endoscopia*

Mediante el uso de fibroscopios flexibles fabricados con fibra de vidrio, de unos milímetros de diámetro y cuyo extremo está provisto de una cámara que permite ver las paredes del órgano, se han aumentado las posibilidades de exploración en cavidades como la tráquea, bronquios, esófago, estómago, colon y vejiga.

Patología

Hay más de 300 tipos de tumores, cada uno con una biología característica, además cada tumor tiene un desarrollo histórico y progresión particulares. El tremendo avance en todos los campos de la oncología requiere de mucha información adicional y una comprensión cabal del tumor particular de cada paciente, que permitan la clasificación más apropiada para la investigación, el pronóstico y la intervención terapéutica.

Detalles como el tipo y origen de tumor, su diferenciación, grado de invasión, número de nódulos linfáticos con o sin tumor metastático, su arquitectura, presencia o ausencia de receptores para hormonas, actividad de enzimas específicas, presencia de ploidias, frecuencia de mitosis y el porcentaje de células en la fase S del ciclo celular, pueden ser relevantes en la valoración patológica de la neoplasia.

El muestreo del tejido es una prueba determinante para el diagnóstico eficiente de la enfermedad. La histoquímica, inmunoquímica y microscopía electrónica son herramientas necesarias para el diagnóstico de un 10–15 % de los tumores sólidos. Asimismo, los patólogos quirúrgicos colaboran estrechamente con citopatólogos para diagnósticos que involucran células exfoliadas, así como con patólogos clínicos que hacen uso de otras técnicas como cultivo de microorganismos, citometría de flujo y pruebas especializadas de laboratorio de naturaleza bioquímica, inmunológica o molecular. El diagnóstico esperado de estas pruebas dependerá por lo tanto de la calidad de la muestra así como de la capacidad de síntesis que permita integrar cada uno de los resultados en un diagnóstico comprensivo cuya información es crucial para el cuidado clínico del paciente.

De todos los métodos disponibles para efectuar el diagnóstico del cáncer, sólo el examen del tejido al microscopio es confiable, pues es sumamente difícil distinguir entre un tumor benigno y uno maligno empleando únicamente las técnicas de imagenaría.

Diagnóstico molecular

Este tipo de pruebas se encarga de investigar y detectar errores que causan enfermedades a nivel del ADN. La mayoría de los métodos usados con este propósito son automatizados y permiten detectar alteraciones sumamente pequeñas (por ejemplo mutaciones puntuales en el gen ras). Para este tipo de detecciones son necesarias pruebas génicas, ya que debe encontrarse una letra en una sola palabra (codón), dentro de un párrafo (exon), en un libro (gene), localizado en alguno de los estantes (cromosomas) del librero (genoma).

Citometría

Esta es una técnica que permite hacer mediciones sobre células individuales. Hay dos tipos de citometría: de flujo y de imagen. En la de flujo las células se encuentran en suspensión y pasan una por una a través de un orificio, siendo detectadas por un láser con base en su tamaño, estructura interna y presencia de marcadores fluorescentes. En la citometría de imagen, las células son analizadas a través de un microscopio y una cámara que analiza sus características. Ambas técnicas pueden medir la cantidad de ADN marcado dentro de una célula. Varios tipos de cánceres presentan una ploidia en la que se incrementa considerablemente su cantidad de ADN (algunas tienen el equivalente a 40 cromosomas de más). Este tipo de ploidias pueden ser detectados por citometría. Además, la citometría de flujo produce una medida precisa de la fracción de células que se encuentran en fase S.

Análisis cromosomal

El cariotipo es el procedimiento que permite visualizar los cromosomas. Este estudio se realiza con cultivo de células, recolectándolas en el punto medio de la mitosis, y untando los cromosomas en un frotis. Las traslocaciones de los brazos de los cromosomas 9 y 22 son comunes en leucemias mieloides y pueden visualizarse con un estudio como este.

Hibridización fluorescente in situ (FISH)

Debido a que los cromosomas sólo emergen en procesos mitóticos, el estudio de cariotipo no puede realizarse en células que estén en otro estado. El FISH usa sondas químicas que se unen a secuencias específicas de cada cromosoma, posibilitando la visualización de los defectos en cromosomas mediante el microscopio. La hibridación de sondas a cromosomas es una importante ayuda para producir un mapa físico del genoma humano y permite hacer análisis detallados de los cambios físicos en el genoma.

Combinando los estudios de cariotipo y FISH, un número de eventos cromosomales no azarosos ha sido detectado en una variedad de cánceres. Cada tipo de aneuploidia en células cancerosa tienen algún cromosoma roto, suprimido o duplicado. Sin embargo, cada célula es diferente en los fragmentos detectados. El interés está en aquellas anormalidades idénticas que pueden ser vistas en todas las células. Estas marcas establecen un linaje y una historia de los posibles eventos iniciales del tumor que permiten establecer un mejor diagnóstico y tratamiento.

*Pruebas génicas*1. *Southern Blot*

No fue sino hasta después de 1975 que los estudios genéticos comenzaron a trascender las pruebas de entrecruzamiento que se habían venido haciendo desde el siglo XIX. El Southern Blot (llamado así por su inventor Ed Southern) es un método para analizar el ADN, cortándolo en piezas con una enzima de

restricción; separando las piezas de acuerdo al tamaño con una electroforesis y sondeando el ADN con hibridización para identificar segmentos de interés. El mismo procedimiento para el ARN es llamado Northern blot y cuando se aplica a proteína es Western Blot.

Estos métodos han sido usados para determinar genes que han sido trasladados, como en el linfoma de Burkitt, donde un gen se trasloca de su sitio normal en el cromosoma 8 a un sitio adyacente al gen de la cadena pesada de la inmunoglobulina en el cromosoma 14.¹⁹

2. PCR

La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) de ADN ha venido a reemplazar los estudios Southern. Esta técnica se ha automatizado y es usada para detectar genes dañados como el BCR/ABL (en cáncer de mama) con tan sólo unas cuantas células cancerosas. Esta técnica es muy útil también para detectar si el genoma de un virus se ha insertado en el ADN celular, provocando la activación de oncogenes.

3. Microarreglos

Este método (desarrollado en 1997 por Fodor) usa luz para dirigir la síntesis de fragmentos pequeños de ADN en un chip semiconductor. Sobre un sustrato de 10 mm, se establece un arreglo de 32 por 32 sitios (o más) individuales. En cada sitio un nucleótido es agregado a la vez y, mediante repetición, sondas de oligonucleótidos son producidas por síntesis química. El disfraz lumínico permite dirigir exclusivamente cada uno de los 1024 sitios. El resultado es un chip con 1024 sondas específicas de oligonucleótidos de ADN que pueden ser expuestas para hibridizarse con una solución prueba. El chip hibridizado se lee después con microscopio confocal. Esta técnica ha posibilitado el análisis de mutaciones en BRCA1 en diferentes procesos cancerosos.

4. Importancia del diagnóstico

No hay que olvidar que los enfermos con un diagnóstico precoz de determinados tipos de cáncer, por ejemplo, de cuello uterino, mama, testículo o melanoma, que reciben un tratamiento óptimo, tienen a los cinco años un índice de supervivencia del 75 % o superior. Pero en contraparte, el índice de supervivencia de los enfermos de cáncer de estómago,²⁰ páncreas, hígado, estómago y pulmón no suele llegar al 15 %.

Tratamiento

Como hemos visto, el primer tratamiento histórico para el cáncer fue la cirugía –y aún lo es–, pero la radioterapia y la quimioterapia también desempeñan un papel

¹⁹ Se hace un Southern Blot a través de una sonda marcada del gen *c-myc*, para demostrar esta translocación. También se puede ver la expresión de este gene en las células tumorosas con un Northern Blot, y así valorar el grado en que la quimioterapia está afectando al tumor.

²⁰ Para una lista detallada de estimaciones de supervivencia para diferentes tipos de cáncer, véase <http://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-laringe-e-hipofaringe/deteccion-diagnostico-clasificacion-por-etapas/tasas-de-supervivencia.html>

importante. Todas las disciplinas terapéuticas tienen el mismo objetivo: eliminar la totalidad de las células cancerosas y dejar el menor número posible en los tejidos sanos contiguos ya que con un reducido número de ellas es posible causar una recaída.

1. *Cirugía*

Su objetivo es extirpar la totalidad del tumor y sus posibles prolongaciones en los tejidos contiguos (debido a la infiltración). Es por esto que se da un margen de seguridad de 1 a 2 cm, siempre que no se dañe un órgano vital.

Para estudiar la posible metástasis del tumor extirpado, por lo general también se extraen los ganglios (ya que la migración de células cancerosas se efectúa fundamentalmente a través del sistema linfático) de los primeros plexos ganglionares.

Algunas metástasis pulmonares (si son únicas o poco numerosas) y las hepáticas (si están localizadas en un solo lóbulo), pueden retirarse quirúrgicamente posibilitando una curación definitiva.

2. *Radioterapia*

Al igual que la cirugía, la radioterapia es un tratamiento loco-regional. La acción de la radioterapia consiste en dañar el sistema de replicación de las células, lo que les imposibilita dividirse o propiciar la muerte de las células engendradas. Cuanta más elevada sea la dosis, mayor es el número de células que ataca. Es por esto que es necesario no dañar una proporción muy elevada de células sanas a fin de evitar complicaciones. El margen de seguridad entre las dosis necesarias para la curación y aquellas capaces de provocar complicaciones es limitado. La ventaja principal de este tratamiento es que permite evitar o limitar el uso de la cirugía, sin embargo, no hay diferencia entre la radiosensibilidad de las células sanas y las cancerosas.

La dosis necesaria para erradicar un tumor depende del tipo histológico y del volumen del tumor. Son más elevadas cuando el tumor es más voluminoso. Es por esto que es necesario vigilar y verificar la tolerancia local (piel mucosas, etc.), y general (hematológica, intestinal) de la radiación. Si las reacciones son muy notorias (eritema, mucosidad, diarrea, vómito) se puede disminuir el ritmo de la radiación o el tamaño de volumen del blanco a irradiar.

Las combinaciones son útiles. El papel de la cirugía es extirpar el tumor mediante una operación limitada pues enseguida la radioterapia tiene que ayudar a evitar las propagaciones neoplásicas en los tejidos contiguos.

3. *Quimioterapia*

Existen varios productos químicos que pueden destruir las células cancerosas y sanas tal y como la radioterapia lo hace.

La quimioterapia se descubrió durante la segunda guerra mundial a consecuencia de un accidente de un barco que transportaba un gas asfixiante. Se detectaron fugas en los tanques y se observó una disminución en el número de glóbulos blancos en los sujetos contaminados. Un médico estadounidense, Gilman, usó estos productos (iperita) en el tratamiento del cáncer en los

tejidos hematopoyéticos: leucemias y hematomas. Poco a poco se identificaron nuevas drogas citotóxicas eficaces. Algunas de ellas son: metotrezato (1948), actinomicina D (1952), 5-fluoro-uracilo (1957), ciclofosfamida (1958), bleomicina (1962), adriamicina (1973), derivados del platino (1976) y elipticina (1982). La quimioterapia actúa sobre todo el organismo y afecta a las células cancerosas dondequiera que se encuentren. Esta es una de sus ventajas. Sin embargo, tiene el inconveniente de actuar sobre los tejidos sanos, principalmente sobre los tejidos hematopoyéticos, lo que aumenta la toxicidad y limita la cantidad de medicamentos que se pueden administrar. Debido a la gravedad de los efectos tóxicos, generalmente las sesiones se llevan a cabo cada cuatro semanas a fin de que los tejidos sanos tengan tiempo de repararse.

Los agentes usados en la quimioterapia tienen diversos mecanismos de acción. Algunos de ellos interactúan directamente con el ADN, deteniendo la replicación del mismo, algunos otros actúan como inhibidores de la topoisomerasa, provocando que los sistemas de replicación y de traducción se vean drásticamente afectados, y otros interactúan con los microtúbulos deteniendo su polimerización y, por tanto, impidiendo el desarrollo de la mitosis celular. Recientemente se han utilizado quimioterapias basadas en citocinas y anticuerpos que tienen efectos antitumorígenos, como la interleucina 12, 1, y el TNF.

La concentración de medicamentos en los tejidos es el resultado de fenómenos más complejos que varían de un paciente a otro: destino del medicamento una vez que ha llegado al torrente sanguíneo, velocidad de degradación, fijación relativa en los diferentes tejidos que se afectan, permeabilidad de membranas celulares. Además, una misma concentración de medicamento actúa diferenciadamente sobre las células según sus características bioquímicas, como el estado del ciclo celular, entre otras. Cabe agregar que algunas células inicialmente sensibles al medicamento pueden tener como descendientes células resistentes, lo que no se observa con las radiaciones.

4. *Terapia molecular*

Los oligonucleótidos antisentido son piezas de ADN complementarios a ciertos ARN mensajeros de genes involucrados en el cáncer, como el *c-myc*. Este tipo de nucleótidos son llamados oligonucleótidos antisentido porque la secuencia del ADN es la secuencia complementaria del ARN. Al entrar en la célula, estos oligos se enlazan con las cadenas de ARNm específicos para proteínas como las que se sobreexpresan en las células cancerosas, como a *ras* o *myc*.

Asimismo, se han descrito varias clases de moléculas pequeñas de RNA que desencadenan el proceso de silenciamiento por interferencia, las más ampliamente los RNA interferentes pequeños (siRNA) y los microRNA (miRNA). El diseño de terapias basadas en estas moléculas se dirige a la búsqueda de dianas o blancos que puedan ser usados para bloquear genes asociados con el cáncer.

Los anticuerpos son usados también para inhibir la actividad cinética de factores de crecimiento y para bloquear proteínas de membrana involucrados en procesos de angiogénesis.

V. NIVEL ÉTICO-POLÍTICO

Problemáticas:

- ¿Cuáles son las implicaciones psicológicas, emocionales, económicas y culturales que tiene el cáncer en los enfermos y en la sociedad en general?
- ¿De qué modo la ciencia, el estado y los organismos internacionales asumen, comprenden y resuelven las contradicciones ético-político relacionadas con el padecimiento?
- ¿Qué relación hay entre las principales contradicciones éticas que existen en los países como México con la incidencia, comprensión, tratamiento y erradicación de la enfermedad?

Horizontes: estado psicosocial del paciente, familia, sociedad; sentido ético, político y filosófico de la enfermedad y de su trabajo de investigación, tratamiento y prevención; dilema moderno.

Disciplinas: psicología, economía, política, filosofía, ética.

En las últimas décadas y gracias al auge en todas las ciencias y tecnologías, hemos sido testigos de importantes progresos científicos en el diagnóstico y tratamiento del cáncer.

El conocimiento cada vez mayor de los síntomas y signos del cáncer es importante para facilitar la detección precoz de la enfermedad. Allí donde se dispone de pruebas y servicios apropiados, el cribado de los individuos aparentemente sanos permite revelar la presencia de cáncer en fases iniciales o precursoras, cuando el tratamiento puede ser más eficaz. Pero con demasiada frecuencia, los limitados recursos disponibles se utilizan para tratar a pacientes que, con la enfermedad ya avanzada, no se benefician verdaderamente del tratamiento.

El tratamiento disponible para determinadas localizaciones es cada vez más eficaz, sin embargo, el acceso insuficiente a los tratamientos y la demora en la búsqueda de atención médica contribuyen a reducir las tasas de supervivencia en la mayoría de los países en desarrollo.

Como vimos en el capítulo 1, el mundo es estructuralmente desigual en todos los ámbitos del desarrollo de la vida humana. Mientras algunos países o sectores sociales gozan de la posibilidad de atenderse médicamente y de resolver decorosamente la reproducción de su vida, otros apenas tienen la suficiente energía para tratar de sobrevivir un día más en un mundo con menores oportunidades laborales y sin prestaciones sociales.

Millones de personas en todo el mundo sufren no sólo de cáncer, sino también de otras dolencias crónicas y potencialmente mortales en fases avanzadas. Tales

dolencias pueden incluir desde desnutrición hasta enfermedades emocionales que arrastran a los pacientes o familiares a salidas desesperadas.²¹ En estos casos, donde las medidas de prevención han fracasado y se carece de acceso a tratamiento curativo, los pacientes y sus familiares caen en la desolación y desesperación total. Estas dolencias afectan a la gente en todas las dimensiones de la vida humana: física, psicológica, económica, social y espiritual. La soledad y la estigmatización no hacen sino agravar el sufrimiento físico.

Es así que el sentido ético de la salud trasciende la relación inmediata entre el médico y el paciente, ya que incluye el ámbito propio de las políticas que en materia de salud toman los gobernantes para con la población de todas las naciones. La privatización de los sectores públicos de salud ha generado una población creciente de excluidos sin acceso a las instituciones y medidas de salud, trabajo y cultura.

La asignación y distribución del gasto social en materia de salud requiere de un sentido y dirección política determinada. Así mismo, el presupuesto destinado a la investigación global de la enfermedad está relacionado con un diseño a mediano y largo plazo de creación de tecnologías que busquen resolver o al menos reducir la dependencia científico-tecnológica que tienen los países en desarrollo con respecto a las grandes potencias mundiales; sin embargo, la dependencia sigue siendo abismal.

La adopción de medidas que garanticen la prestación de buenos cuidados paliativos es un componente esencial de cualquier programa de lucha contra el cáncer, sin importar el grado de “desarrollo” del país. Los cuidados paliativos permiten mejorar la calidad de vida de los enfermos de cáncer y de sus familiares, afectados por los problemas derivados de una enfermedad amenazadora de la vida, porque previenen y buscan aliviar el sufrimiento mediante la pronta identificación, evaluación y tratamiento precisos de los dolores y otros problemas de orden físico y psicológico (OMS, 2002, p.xiii).

Sin embargo, en términos reales, el progreso económico y tecnológico parecen estar lejos de realizarse en las mayorías humanas, y actualmente no sólo hay un acceso restringido a las mínimas medidas sanitarias y servicios de salud para los enfermos del cáncer, sino que incluso no hay suficiente interés real en proporcionar siquiera la morfina necesaria para sobrellevar la agonía de los pobres.

La muerte casi inminente de los enfermos de cáncer no es el tránsito de una individualidad viva a una estadística de muertes nacionales o mundiales. La muerte del paciente representa, en la mayoría de los casos, el derrumbe de la economía y estabilidad familiares, así como la pérdida de la certidumbre para los seres que dependían del paciente.

Las instituciones y gobernantes principales de la mayoría de los países no han realizado programas de lucha contra el cáncer que tomen en cuenta la dimensión psicosocial de esta enfermedad. El dolor del paciente y de sus familiares debe ser resuelto o atendido por ellos mismos. La responsabilidad mundial sobre el cáncer y los problemas socioeconómicos relacionados con esta enfermedad aún no han

²¹ Para una perspectiva antropológica del impacto del cáncer, véase Jain (2013).

sido asumidos, y la perspectiva en muchos países es negra, ya que los procesos político-económicos siguen siendo determinados por luchas de poder entre sectores minoritarios.

El panorama social del cáncer se ve absorbido por el horizonte bárbaro del mundo moderno, por lo que la concepción ético-filosófica del sentido de la humanidad es un tema tan importante como cualquier cura del cáncer u otros problemas mundiales.

El sentido social que se le da a la vida y a la muerte ha sido subsumido por una modernidad que empuja a los hombres a vivir al día, sin reflexionar y actuar sobre el ser del hombre en el mundo. La muerte, como destino inexorable de todos los hombres ha dejado de ser un problema y se ha convertido en una más de las casualidades y determinaciones absurdas de nuestra vida. La consideración sobre la muerte y la enfermedad refleja aspectos éticos sobre la forma en que los sujetos se consideran a sí mismos, y sobre las decisiones políticas, económicas y espirituales que harán a lo largo de su corta y difícil existencia.

El trabajo intelectual, como el de la medicina y la ciencia, es alimentado por el trabajo bruto de miles de millones de seres humanos que esperan impacientemente los frutos de tales disciplinas. Sin embargo, los principales problemas de salud que hoy aquejan a la humanidad difícilmente podrán resolverse por estas disciplinas si no hay un cambio en el modo en que los hombres se relacionan entre sí, así como en el sistema de necesidades que activan el trabajo de todos los hombres. Los programas de estudio e investigación tendrán que generar y adaptarse a estos cambios si pretenden ser coherentes con el sentido crítico de todas las ciencias.

El problema del cáncer se convierte, así, en una arista del dilema moderno de la humanidad como totalidad. Una modernidad sustentada por una lógica absurda de acumulación de riquezas, de guerras, injusticias y de una profunda incertidumbre histórica. Así pues, la lucha esencial contra el cáncer, considerado en su contexto social, también tendrá que sumarse a la lucha mundial por desvelar, erradicar y superar las causas esenciales (económicas, políticas, jurídicas y culturales) de la desigualdad, la enajenación, la explotación y la exclusión laboral; de la fetichización del lenguaje y la cultura de masas; de la destrucción de los ecosistemas y las relaciones alienadas entre los hombres y las mujeres.

TRASCENDIENDO LOS NIVELES DE ORGANIZACIÓN.
HACIA UN HISTORIA NATURAL Y CULTURAL DEL CÁNCER;
EL CÁNCER COMO UN SISTEMA DE SISTEMAS COMPLEJOS

Aunque la concepción genocéntrica del cáncer (que lo considera como una enfermedad genética) sigue siendo dominante dentro de los campos de investigación científica, existe una tendencia cada vez más común de considerar al cáncer como una “enfermedad compleja” por el hecho de ser multifactorial,²² o porque no

²² “Cancer is a complex disease. Enormous heterogeneity in the genetic changes and the context in which they affect cancer development and progression makes it difficult to design effective treatments”, (Marte, 2004, p.293).

puede ser comprendido a partir de una causa única, sea ésta genética o ambiental. Desde esta perspectiva, la fenomenología del cáncer se reduciría a dos grandes campos "causales": el genético y el ambiental, mismos que se encontrarían relacionados de manera intrincada o "compleja".

Sin embargo, la investigación documental realizada en este trabajo muestra que el cáncer no es una enfermedad compleja únicamente por la gran cantidad de factores genéticos y ambientales que determinan el origen de la enfermedad, sino que es una enfermedad compleja porque atraviesa distintos niveles de organización de la materia, de la cultura y de la ciencia misma. La prueba inmediata de esto son los miles de artículos que abordan la enfermedad desde muy distintos puntos de vista y todos ellos relevantes para la comprensión de la enfermedad, ya sea en su aspecto etiológico, médico, cultural o científico.

Aunque existen estudios que han tratado de comprender la enorme e intrincada cantidad de información que existe sobre la enfermedad, pocos son los que han propuesto un mínimo de niveles de jerarquía que trasciendan los aspectos biológicos o epidemiológicos²³ y que puedan describirlos sintéticamente en un mismo espacio.

La investigación documental realizada en este trabajo nos llevó a establecer los cinco niveles o categorías generales descritos en las secciones anteriores para la comprensión del cáncer. Estos niveles no sólo pretenden abarcar la totalidad de los factores y problemáticas implicados en la complejidad del cáncer, sino que contienen dentro de ellos y entre todos ellos un orden lógico por el que se plantean distintas problemáticas de la realidad desde y para distintas disciplinas del saber humano.

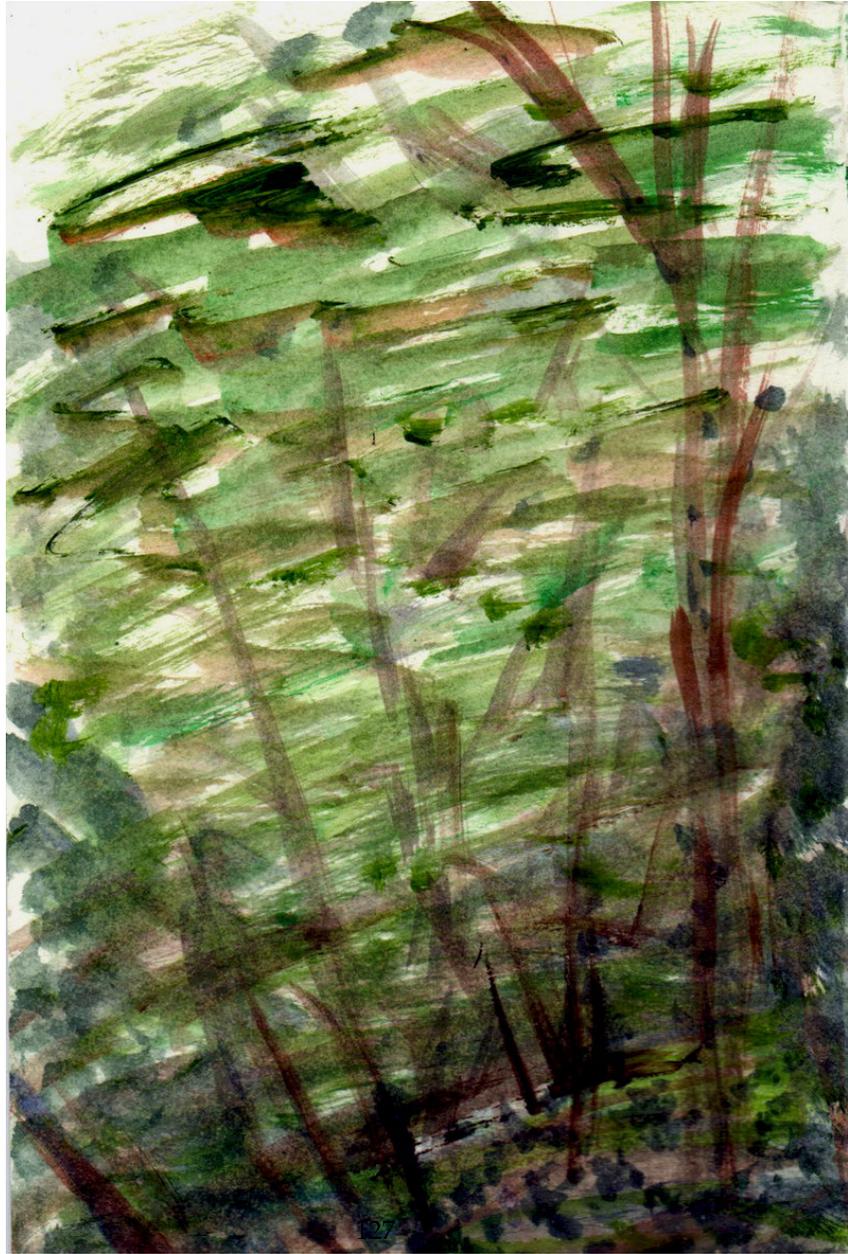
Por ejemplo, empezamos por el nivel evolutivo porque éste constituye el ámbito propio de la vida en escalas de tiempo que trascienden por mucho la aparición de la especie humana y nos recuerdan el carácter transhistórico de los procesos biológicos. El nivel histórico le sigue porque si bien el cáncer no nace con el ser humano, sí adquiere una relevancia biológica, y sobre todo emerge como un problema humano que en los albores del siglo XXI estallaría como uno de sus principales dilemas.

En la discusión de este trabajo mostramos otras implicaciones que tiene el orden y los niveles propuestos. Sin embargo, independientemente de su orden, y a diferencia de otros estudios, en este trabajo se hace una síntesis de los estudios que se han hecho en cada nivel para poder tener una perspectiva global del cáncer, y poder comprender a que se refiere el adjetivo "complejo" que se le ha puesto al proceso canceroso.

²³ "In our view, four major hierarchical levels encompass the diverse domains inherent to cancer. These levels are, first, a *social level* which includes the patient's relationship with his/her family, doctors, and social contacts. This level also encompasses cancer epidemiology and the bureaucracy that deals with cancer research. Second, an *organism level*, in which cancer represents the complex disease at the level of the individual (human or experimental animal). Third, an *organ/tissue hierarchical level*, where the pathologist defines the neoplastic state by describing the characteristics of the affected tissue under the magnifying power of the light microscope. Finally, a *cellular/subcellular hierarchical level*, where neoplastic cells are operationally defined as cells that have been derived from an actual neoplasia present in either a patient or an experimental animal", (Sonnenschein & Soto, 1999, p.101).

Desde el planteamiento de estos niveles podemos decir que el cáncer es una enfermedad compleja no porque existan diversos factores involucrados en su origen, sino porque sus procesos atraviesan distintos modos de organización y de comprensión de la realidad (transdisciplinarios), podríamos incluso decir que atraviesa distintos mundos, o totalidades. En este sentido, el cáncer es un proceso que atraviesa múltiples sistemas complejos. Pero también podemos ver que cada nivel representa un modo de pensar y transformar la realidad, es decir, el campo propiamente cultural.

⊙ *Esta es una página en blanco.* ⊙



[...] se trata no de la verdad sino del ser; no de la naturaleza, sino del hombre; no de la posibilidad de un conocimiento, sino de un primer desconocimiento; no del carácter no fundado de las teorías filosóficas frente a la ciencia, sino de la retoma en una conciencia filosófica clara de todo ese dominio de experiencias no fundadas en el que el hombre no se reconoce.

Michel Foucault, *Las palabras y las cosas*.

El verdadero "movimiento" de las ciencias es el de revisión de los conceptos fundamentales, que puede ser más o menos radical y "ver a través" de sí mismo también más o menos. El nivel de una ciencia se determina por su capacidad para experimentar una crisis de sus conceptos fundamentales.

Martin Heidegger, *El ser y el tiempo*.

★ ★ ★

BIOLOGÍA: ¿DEMASIADAS PARTES?

El enfoque genómico-funcional: prioridad de las partes y mecanismos moleculares por sobre los sistemas

¿Sólo los genes?

Aunque toda explicación del cáncer implica una consideración de procesos globales como la homeostasis, el desarrollo y la evolución, en términos generales la investigación sobre el cáncer se ha concentrado en el nivel celular y en los mecanismos moleculares que ocurren en su interior. Para este enfoque la complejidad del cáncer podría explicarse como modos específicos de expresión genética, es decir, como una organización precisa de procesos moleculares, siendo el ADN el principio organizador de los procesos biológicos.

Desde esta perspectiva, las ciencias biomédicas tendrían la tarea de descubrir y caracterizar los nuevos genes y moléculas, así como sus vías de interacción para ir comprendiendo-describiendo los mecanismos biológicos y reconstruir desde lo simple (conocimiento específico) hasta lo complejo, la célula, el tejido y el organismo multicelular.¹

¹ "As biologists we often try to deduce the circuitry of modules by listing their components parts and determining how changing the input of the module affects its output. This reverse engineering is extremely difficult. Although an electrical engineer could design many different circuits that would amplify signals, he would find it difficult to deduce the circuit diagram of an unknown amplifier by correlating its outputs with its inputs. It is thus unlikely that we can deduce the circuitry or a higher-level description of a module solely from genome-wide information about gene expression and physical interactions between proteins. Solving this problem is likely to require additional types of information and finding general principles that govern the structure and function of modules", (Hartwell, et al. 1999, p.C50).

La descripción cada vez más detallada y de escalas cada vez más amplias (genómicas), ha resultado en una acumulación masiva de datos ultra-especializados. Frente al reduccionismo molecular que implicaba el reducir toda complejidad biológica a un hecho o mecanismo, se ha planteado su superación como un reto tecnológico: poder integrar computacionalmente toda la “información” de experimentos a escala genómica.

Es así que la llamada biología sistémica en realidad es una respuesta metodológica (no conceptual) que plantea una solución “computable”, matematizable, es decir, cuantificable respecto de la “descripción” reducida del enfoque molecular (Birkholtz, et al., 2006). Desde esta metodología, el reto de la complejidad biológica y del cáncer se plantea como la posibilidad de expresar y modelar matemáticamente los principios que rigen y articulan las interacciones y mecanismos que se presentan en los organismos.²

Estas nuevas metodologías no implican necesariamente que se supere la concepción molecular y reduccionista de la vida, sino que se ha aumentado el alcance de la descripción y estudio que ellas formulan. La biología sistémica está remitiendo el proceso cognoscitivo de la biología a la matematización³ de los datos que se obtienen de manera experimental, que a su vez retroalimentará los nuevos diseños experimentales.⁴

Sin embargo, tanto el enfoque genómico como el de la biología sistémica siguen priorizando los estudios sobre los componentes y los mecanismos moleculares, reduciendo la complejidad del micro-, meso- y macro- ambiente a una interacción genérica con la célula. Quizás sea por esto que durante el desarrollo de este trabajo, mientras más nos alejábamos del nivel del “individuo celular” hacia el tejido, órganos o los sistemas de regulación, menos eran los datos y la claridad de los procesos no-genéticos subyacentes en la construcción y mantenimiento de la arquitectura histológica y de las estructuras funcionales tridimensionales que el cáncer estaría cambiando a su provecho.⁵

El marco conceptual articulado en este trabajo confirma el “reduccionismo” celular al mostrar otros niveles y procesos (histológico, sistémico y procesos como la homeostasis y la morfóstasis) que están más allá de la célula y su microambiente,

² “Fortunately, reductionist (o bottom-up) approaches can be linked to cybernetic and systems-theoretical (top-down) approaches to yield multi-scale models combining detailed mechanism and wide biological scope”, (Sorgor, 2005, p.9).

³ “A quantitative understanding of cancer biology requires a mathematical framework to describe the fundamental principles of population genetics and evolution that govern tumour initiation and progression. Mutation, selection and tissue organization determine the dynamics of tumorigenesis and should be studied quantitatively, both in terms of experiment and theory”, (Michor, Iwasa & Nowak, 2004, p.197).

⁴ “System biology describes the marriage of the two: it encompasses formal mathematical and computational modelling based on quantitative empirical data. It makes flow diagrams dynamic by adding quantitative information about changes to components in space and time. The outcome is not merely a more refined picture, but offers a new level of mechanistic understanding”, (Editorial, 2006, p.1179).

⁵ Los esfuerzos de investigar los patrones de expresión génica asociada estructuras y mediante redes booleanas promete avanzar en explicaciones menos genéricas de los sistemas complejos del cáncer. Cfr. Fumiã & Martins (2013).

y que no han sido considerados en gran parte de la explicación genómico funcional del cáncer y del cuerpo humano en general.

Pero más importante aún, existen propiedades emergentes tanto en las interacciones moleculares y celulares como en los demás niveles que no se pueden deducir desde el estudio de las partes y así lo demostraron los dos principales modelos retomados en ese trabajo: redes complejas y tensegridad. El primero, al proponer propiedades jerárquicas de auto-organización donde no importan tanto las propiedades aisladas sino los principios de organización, y el segundo, que establece una propiedad regulada por elementos de tensión y de compresión independientemente de si es el citoesqueleto o los huesos quienes lo componen.

De “enfoque” a “paradigma”

Es innegable el gran aporte que ha hecho el enfoque molecular a la biología y fisiología celulares y a la definición y estudio del cáncer. Sin embargo, este modo de comprender la vida no es sólo “uno más” de los enfoques que pudiera haber dentro de las ciencias biológicas, sino que representa un modo de hacer ciencia que ha instituido el estudio mecanicista de la vida y del cáncer.

El énfasis en la descripción detallada de los componentes genéticos, ha acaparado y monopolizado los modos en que se diseña la ciencia sobre el cáncer (laboratorios, universidades), evalúa (revistas) y se divulga (libros y políticas de salud y ciencia). Lo anterior queda en evidencia ante la proporción de artículos, departamentos e institutos que hay con una visión mecanicista y molecular de la vida con respecto a otras visiones y teorías (como la de los sistemas complejos) que permanecen como técnicas y a veces sólo como líneas de investigación.

Así mismo, este “enfoque”, no sólo acapara gran parte de las investigaciones y definiciones sobre el cáncer, sino que ha construido una visión sobre la historia de sus propios conceptos y planteamientos, donde las grandes teorías y modelos biológicos como el de la evolución representan un eslabón dentro del enfoque genético.

Cuando se problematiza esta historia conceptual, puede verse que las definiciones, supuestos y metodologías de la genómica, funcional y del cáncer como enfermedad genética, emanan todas de una historia conflictiva, no lineal ni acumulativa del conocimiento y de las ciencias de la vida.

El enfoque genómico se plantea como un planteamiento sintético, donde se “incorporarían” las grandes teorías de la vida, y le daría a la biología una estructura conceptual base de todas sus investigaciones. La evolución quedaría subsumida al plantear al ADN como el sujeto último de la evolución, donde la célula o el organismo multicelular se reducirían en última instancia, a vehículos de “transporte” de la información genética.⁶

Uno de los resultados de esto es que el cáncer puede plantearse como un problema microevolutivo en los niveles molecular, celular y a veces histológico, pero

⁶ “The single cell therefore, is the vehicule for the hereditary information that defines species”, (Alberts, 2014, p.2).

difícilmente como un proceso que se explique poniendo como sujeto a otros sistemas no celulares, como el de la población o la especie.

El sujeto de evolución en el cáncer es la célula cancerosa, quien tendría ventajas adaptativas sobre sus células hermanas, cuando sus constantes modificaciones genéticas lo posibilitaran.

Y es que, como parte de un enfoque reduccionista, la concepción biomédica del cáncer priorizó su trabajo en los procesos de transformación celular (abstracción metodológica que se volvió estructura conceptual), abstrayendo y secundando las correlaciones y la causalidad de otros niveles y estructuras de organización biológica, como son el microambiente histológico y las relaciones mesénquima-epitelio.

Debate en biología: síntesis, conflictos y endurecimientos

Pudiera parecer, por lo discutido hasta aquí, que la genómica-funcional ha unificado en un mismo enfoque los aspectos moleculares, evolutivos y “sistémicos”, trascendiendo de este modo las contradicciones y limitaciones del reduccionismo genético y avanzando en la comprensión del cáncer como un proceso microevolutivo en escala “ómica”. Estaríamos entonces ante la emergencia de un paradigma biológico que fortalece la teoría sintética de la evolución, al darle los mecanismos genéticos y principios matemáticos que carecía y superando así la dicotomía entre causas últimas y próximas que planteó Ernst Mayr.

Sin embargo, y como se muestra en la metodología de este trabajo, la teoría sintética de la evolución no es en sí misma una teoría acabada como para unificarse o subsumirse “puramente” con nuevas metodologías genómicas y matemáticas.

La teoría sintética de la evolución, como columna vertebral de la biología, no consideró aspectos esenciales de la complejidad biológica y ha sufrido un endurecimiento que es necesario comprender antes de plantear una teoría o principios genómicos acabados sobre la vida. La principal manifestación del endurecimiento de esta columna es la tendencia adaptacionista que ve a las estructuras, funciones y procesos biológicos como respuestas inmanentes a diversos retos adaptativos.

Y es que, aunque ya no se afirma el carácter exclusivo de la selección natural como timón de la vida, se le sigue considerando como supuesto esencial y determinante de la mayoría de los procesos evolutivos, incluyendo al cáncer. El endurecimiento se muestra no sólo cuando los adaptacionistas acentúan el poder de la selección, sino cuando minimizan la importancia de las restricciones internas de los procesos.

Los “adaptacionistas” centran sus esfuerzos en mostrar el poder de la selección natural como fuerza evolutiva, sea en cuanto a su capacidad de generar adaptaciones complejas (en todos los niveles de organización) dando un carácter explicativo; pero también lo hacen en cuanto a su utilidad como herramienta cognoscitiva, en tanto adaptacionistas metodológicos; o en cuanto a su ubicuidad, como adaptacionistas empíricos.

Mientras que tanto el adaptacionismo explicativo como el empírico son posiciones ontológicas sobre el mundo natural, el adaptacionismo metodológico es una posición epistemológica o heurística. Afirma que la mejor forma de estudiar

los sistemas biológicos es buscar en ellos adaptaciones, señales de diseño. Desde este punto de vista el concepto de adaptación es un buen “concepto organizador” de la investigación evolutiva. Este tipo de adaptacionismo no es una propuesta sobre el papel real de la selección en el mundo biológico, sino más bien una recomendación para los biólogos, una sugerencia de cómo deberían pensar sobre los organismos y cómo organizar la investigación. No dice nada acerca de cuáles son los problemas biológicos importantes, solamente recomienda una heurística, una manera de aproximarnos al estudio de los seres vivos.

Así pues, el debate sobre las concepciones de la vida trasciende el nivel de las técnicas en el manejo de los datos hacia una discusión sobre los supuestos de la pregunta y metodología biológica y biomédica.

Existen tres grandes teorías que han cimbrado la estructura paradigmática de la teoría sintética de la evolución, y que muestran además el debate inconcluso de la biología moderna:

- 1) La *teoría neutral de la evolución* formulada por Motoo Kimura. Plantea que no toda mutación tiene una función adaptativa.
- 2) La *teoría de los equilibrios puntuados* propuesta por Niles Eldredge y Stephen Jay Gould. Plantea que no todo proceso evolutivo se da de manera continua sino también de manera abrupta y discreta.
- 3) La *síntesis evo-devo*: sobre la fuerza y determinantes de la complejidad biológica, en tanto ambiente y restricciones inmanentes.

Si bien la presencia de estas teorías no implica que la comprensión genética o molecular sea errónea, sí problematizan los supuestos y las formas cómo se está abordando el estudio de los mecanismos de organización y desarrollo de las estructuras en los organismos multicelulares. La teoría neutral de la evolución plantea nuevos retos en la explicación microevolutiva del cáncer, al acotar la relación entre mutación y cambio fenotípico.

El estudio del evo-devo ha situado el problema biológico a una escala espacio-temporal que, sin ser de millones de años, plantea ya cuestiones sobre el desarrollo y evolución de las formas y funciones vivas en la ontogenia del organismo multicelular.

Para Kuhn, este tipo de situaciones en las que compiten concepciones, metodologías y supuestos antagónicos o conflictivos ante las deficiencias o anomalías de las teorías “normales”, son síntomas claros de un periodo de crisis, como antesala a una revolución científica.⁷

De hecho, la extrapolación social del adaptacionismo darwiniano ha tenido fuertes implicaciones morales, éticas y sociales al instaurar nuevos modos de legitimar la exclusión o desigualdad del *status quo* capitalista. No hay que olvidar cómo el nazismo empleó muchas categorías evolutivas para justificar su racismo.

⁷ “Todas las crisis comienzan con el desdibujamiento de un paradigma y la consiguiente relajación de las normas de la investigación normal”, (Kuhn, 2007, p.175).

Sin embargo, dentro de las más fuertes críticas a este enfoque socio-biológico está la que afirma que ninguna teoría de la selección natural, de la genómica funcional o de la misma complejidad puede proveer de un código ético por sí misma.⁸

Y es que una de las enseñanzas de considerar la historia conflictiva y seccionada de los marcos teóricos sobre la vida y sobre el cáncer es que, efectivamente, la realidad no es unívoca sino contradictoria, y esa capacidad para conciliar bajo un mismo esquema fenómenos que apuntan en direcciones aparentemente opuestas puede considerarse más como virtud que como defecto.

Es decir, no se puede partir del supuesto de una biología unificada para abordar problemáticas particulares y complejas como el cáncer, sino que es necesario abordar las contradicciones que subyacen en cada uno de sus supuestos, para en determinado momento tratar de superarlos.

Así pues, este trabajo es el punto de partida para una reconsideración global del fenómeno del cáncer, y aunque sólo se aborden problemáticas específicas y modelos limitados, se trató siempre de considerar las implicaciones esenciales sobre la comprensión de la vida, el hombre y su universo en general.

Después de todo, hemos visto que el cáncer, en su vertiginosa complejidad, incluye procesos de evolución, mecanismos moleculares, regulaciones ontogénicas, causas próximas, últimas, internas, externas, procesos de auto-organización, selección natural, así como diversos paradigmas científicos y una historia humana abierta que busca transformarse a sí misma. El marco conceptual construido en este trabajo organiza los sistemas actualmente abordados por algunos de estos enfoques biológicos (genómico-funcional, biología sistémica, teoría sintética de la evolución, teoría neutral y el de evo-devo), y los estudia fundamentalmente desde el enfoque genómico-funcional, por ser el que ha establecido los principales conceptos y definiciones vigentes del cáncer.

Pero la biología de este fenómeno, y de la vida en general, presenta a través de sus limitaciones la necesidad de una práctica heterodoxa, interdisciplinaria, que tenga la osadía y determinación firme de adentrarse en la pregunta abierta de su complejidad. Desde esta perspectiva, consideramos que el primer paso para la comprensión de fenómenos complejos es desfeticizar su historia y marco conceptual para así buscar nuevos caminos, negando la idea dominante actual de progreso, que obliga a los estudiantes a subordinarse a la reproducción de paradigmas más que a la comprensión y transformación de su realidad.

FÍSICA: ¿DEMASIADAS GENERALIDADES?

Procesos y principios globales en el cuerpo humano

Parece que todo estudio que busca hablar de una gran cantidad de componentes llega a un planteamiento intuitivo o informal de “sistemas” donde se problemati-

⁸ “The naturalistic fallacy, the supposition that what is «natural» is «good», has no philosophical foundation. Neither natural selection nor any other theory of natural science can provide a code of ethics”, (Futuyma, 1998, p.362).

zan los posibles principios de organización que rigen tales totalidades. La homeostasis y el desarrollo son los dos principales procesos abordados por la biología que refieren a una globalidad o totalidad multicelular con características *sui generis* desde su nivel de organización multicelular.

Obviamente, estos procesos globales ya han sido reconocidos y estudiados por las ciencias biológicas, biomédicas y clínicas desde hace siglos; sin embargo, la mayoría de los estudios biomédicos actuales sobre tales procesos sigue basándose en el principio reduccionista que prioriza los componentes. Es el enfoque físico el que ha desarrollado explícitamente la distinción entre un conocimiento sistémico y uno mecanicista y es por esto que será siempre una referencia para buscar explicar tales procesos biológicos.

Prioridad de los sistemas y principios globales por sobre las partes

Cuando se prioriza el estudio de las propiedades de los sistemas por sobre los elementos que los componen, se comprueba que la suma del conocimiento de estas partes no da como resultado un conocimiento de los sistemas mismos. Esto es aceptado en gran parte por los enfoques biológicos planteados anteriormente. Sin embargo, en este trabajo pudimos corroborar que esta visión sistémica no puede reducirse a una cuestión metodológica (como lo plantea cierto enfoque de la biología sistémica), donde los modelos “sistémicos” de redes complejas y las categorías planteadas por los sistemas complejos podrían reducirse a “técnicas” que ayudan a sistematizar la enorme cantidad de datos experimentales que emanan desde el paradigma genómico-funcional. Los llamados estudios Big Data confirman que no sólo se trata de cuestiones tecnológicas sobre el manejo de información, sino también de interpretación y de nuevos conocimientos computacionales.

El enfoque sistémico de los procesos biológicos y cancerosos implica la emergencia de problemáticas, conceptos y categorías nuevas, así como supuestos y fundamentos que indican la emergencia no sólo de una nueva técnica, sino de un “nuevo enfoque” científico: los sistemas complejos

Si para el enfoque genómico-funcional, el cáncer y la vida pueden comprenderse estudiando los diversos componentes que conforman los sistemas biológicos, para el enfoque de los sistemas complejos, el estudio de estas partes no necesariamente nos ayudará a comprender lo que es el cáncer y la vida.

Para la física de los sistemas complejos, la vida y el cáncer son sistemas que por definición no pueden ser comprendidos por la suma de sus partes, sino por las propiedades que, como totalidad, emergen. Lo importante de esto es que tales propiedades se presentan no sólo en los sistemas biológicos, sino también en sistemas de comunicación, fenómenos climáticos, etc.

Las propiedades de redes complejas, como la de robustez o la organización jerárquica (que aquí se han usado para comprender algunas de las propiedades y fenómenos presentes en el cáncer), han sido observadas y medidas también en el internet y en otros sistemas no biológicos. Por otro lado, el modelo de tensegridad ha sido tomado de la arquitectura, desde los modos en que los sistemas de fuerza

de una estructura, sea de metal o de madera, o de tubulina, actina, etc., logran integrarse armónica y funcionalmente.

Lo mismo ocurre con los sistemas cibernéticos de retroalimentación (fundamento de los procesos homeostáticos), donde no importan tanto los componentes de estos sistemas (sean órganos o piezas de una computadora) sino el modo en que emergen propiedades de autorregulación y adaptabilidad frente a cambios.

El enfoque de los sistemas complejos puede de este modo “abstraer las propiedades específicas de los componentes” para intentar encontrar los principios universales de los distintos y discretos niveles de organización en fenómenos como la vida, y disfunciones de ésta, como el cáncer.⁹ Muestra así una concepción alternativa de la vida, en la que ésta deja de escindir-se de las propiedades de la materia y las restricciones, leyes y protectorados que gobiernan el universo.

Así pues, en este trabajo pudimos ver que la organización sistémica de los elementos moleculares puede comprenderse en sí misma y no desde la infinita descripción de las propiedades de sus componentes. No se trata, por ejemplo, de poner todos los datos experimentales de la proteína p53, sino de poder encontrar los principios que rigen las redes donde p53 se encuentra actuando, principios que requieren la utilización de nuevos conceptos y metodologías (como redes complejas).

Lo mismo ocurre con los elementos mecánicos de la célula y los tejidos: estos se organizan en sistemas con propiedades que, a su vez, pueden ser comprendidas con modelos, conceptos y metodologías como los de tensegridad.

Los sistemas complejos ante el mecanicismo. Sobre el nivel mesoscópico de la materia

Si en la biología no existe una historia lineal, mucho menos en la historia de la física, donde han existido grandes corrientes y posiciones que emergen y caen conforme la realidad y la comunidad científica interpela los marcos teóricos. En este trabajo pudimos ubicar a la ciencia de los sistemas complejos como una respuesta en la física ante la inoperancia e insuficiencia de las teorías microscópicas y macroscópicas del universo. El nivel mesoscópico emerge como un espacio del universo que presenta propiedades que no pueden ser explicadas por las grandes teorías actuales de la física. La vida se ha vuelto el principal y más importante fenómeno de este nivel de estudio del universo físico. La física ha entrado de lleno a estudiar los diversos fenómenos de la realidad que presentan las propiedades de los sistemas complejos: desde la célula hasta la sociedad humana, desde las proteínas hasta la estructuración de ciudades.

La teoría del caos plantea que no es posible predecir, ni aún con la mayor tecnología posible, el modo en que un sistema acoplado se comportará en una iteración x , estableciendo fuertes limitaciones a los enfoques que siguen considerando que a mayor tecnología habrá mayor capacidad de predicción.

⁹ “It is evident that appropriate understanding needs explanation at the appropriate level”, (Nurse, 1997, p.657).

Sin embargo, para la física de los sistemas complejos, la búsqueda de una predicción de la interacción específica entre ciertos elementos ha sido puesta en un segundo plano, al encontrar que los diversos sistemas complejos y fenómenos de criticidad presentan leyes de escalamiento (que se relacionan con los exponentes del punto crítico).

Lo interesante es que independientemente de las propiedades de los componentes, la función que escala entre los diversos componentes del sistema puede ser la misma. Esta aparente universalidad, frecuente cada vez más en múltiples sistemas, motiva preguntas como: ¿cuáles características de las fuerzas entre partículas microscópicas son importantes para determinar exponentes de punto crítico y funciones escalables, y cuáles no son importantes? (Stanley, 1999).

La universalidad y simplicidad de las relaciones expresables en leyes de potencia encontradas también en los sistemas biológicos (por ejemplo, la tasa metabólica escala como una potencia $3/4$ de masa sobre 27 órdenes de magnitud, desde los niveles moleculares hasta los organismos más grandes), sugieren que existen principios universales subyacentes a muchas de las estructuras y organizaciones genéricas de los seres vivos (West & Brown, 2005).

Limitaciones y reacciones

Así como hay fuertes limitaciones del planteamiento duro de la síntesis evolutiva que busca ver en todo fenómeno biológico un problema de adaptación, así también es necesario comprender y advertir la pretensión de querer establecer posturas fisicalistas extremas sobre los conocimientos biológicos.

Es por esto que varios autores de los que promueven los elementos internos de la evolución de las formas vivas, también se muestran críticos con las propuestas teóricas de los morfólogos. Gould advierte del error de D'Arcy Thompson en la pretensión de querer determinar la causalidad eficiente de las fuerzas físicas a partir de una causalidad última adaptativa.¹⁰ La pretensión de usar esquemas de optimización cinemática en la biología ha sido fuertemente criticada también por Lewontin¹¹ y otros biólogos que tratan de cuidar que las extrapolaciones fisicalistas sean más fácticas y menos sugestivas.¹²

Por su parte, Ernst Mayr ha criticado el carácter "esencialista" de la tendencia fisicalista de la biología, que busca encontrar arquetipos para explicar la fenomenología biológica. Sin embargo, todo el trabajo de Mayr se fundamenta en el hecho de que la biología es esencialmente una ciencia histórica donde las regularidades

¹⁰ "In summary, D'Arcy Thompson, the great student of Aristotle, erred in mixing the master's modes of causality -by assuming that the adaptive value (or final cause) of well designed morphology could specify the physical forces (or efficient causes) that actually built the structures", (Gould, 2002, p.85).

¹¹ "La búsqueda de un principio hamiltoniano en la biología ha sido fuertemente influida por la historia de la física. Sobre todo los biólogos matemáticos explicaban su trabajo por analogía con el de los físicos, en razón del poder de los principios extremos en física", (Lewontin, 1986, p.42).

¹² "El estudio teórico de la morfogénesis está aún en una etapa en la cual abundan más las metáforas sugerentes que las leyes, como lo es la selección natural, y por lo tanto no es sorprendente que muchos seleccionistas, como Dawkins, mantengan posiciones rayanas en lo hegemónico", (Soberón, 2002, p.6).

no permiten explicar las causas últimas de las diferencias biológicas, por ejemplo, los mecanismos similares pueden provenir de convergencias y no de una misma historia.¹³

Y es que si para Mayr las dos grandes concepciones de la biología eran las de causas últimas y próximas, para el nuevo planteamiento de los sistemas complejos el debate gira en torno a la fuente misma de la complejidad biológica: causada por factores y fuerzas ambientales o causadas por restricciones inherentes, por principios universales de la auto-organización de la materia.

Así pues, la síntesis entre la visión *internalista* y la *externalista* de la vida deberá de algún modo superar estas distinciones y tratar de que las “antinomias” mostradas en la tabla 8.1, tiendan a desvanecerse en nuevos conceptos unificadores.¹⁴

VISIÓN

EXTERNALISTA	INTERNALISTA
<i>atomismo</i>	<i>holismo</i>
<i>selección natural sobre organismo, célula, molécula</i>	<i>auto-organización</i>
<i>cambio en las frecuencias génicas</i>	<i>cambio fenotípico</i>
<i>programa</i>	<i>estructura disipativa</i>
<i>replicación</i>	<i>reproducción</i>
<i>información</i>	<i>organización</i>
<i>mecánica</i>	<i>dinámica</i>
<i>estructura</i>	<i>proceso</i>

Tabla 8.1: Diferencias conceptuales fundamentales entre la visión externalista y la internalista. Cfr. García (2005).

La comprensión de fenómenos como el cáncer muestra la urgente necesidad de generar una nueva visión de la evolución y de la vida, que supere la dicotomía externalismo/internalismo (véase tabla 8.1). En este sentido, es necesaria una crítica a la visión de la evolución y la biología excesivamente idealizada, desvinculada de sus raíces físico-químicas (y al mismo tiempo ligada a metáforas antropocéntricas) de la concepción heredada.¹⁵ Del mismo modo, es necesaria una postura crítica an-

¹³ “In fact, an ill-advised application of mathematics in these branches of biology has sometimes led to typological thinking, and thus to misconceptions”, (Mayr, 1982, p.41).

¹⁴ Algunas de estas distinciones pueden ser criticadas a la luz de planteamientos más dinámicos. Por ejemplo, el de la teoría de construcción de nicho, donde se mantiene la importancia de la variación de frecuencias en función de ambientes, pero donde se hace énfasis también en los procesos de retroalimentación, tanto en la constitución de los sistemas, como en sus transformaciones evolutivas. En trabajos futuros, y ya desde una discusión más epistemológica, analizaremos que ambos proyectos están siendo articulados en estudios sobre eco-evo-devo.

¹⁵ Un ejemplo de esto es la propuesta de físicos y biólogos matemáticos que proponen un rol conjunto tanto para la selección natural como para las restricciones físico-químicas: “La evolución horizontal es la responsable de la abundancia de las especies y estaría a cargo de la selección natural. La evolución vertical determina las arquitecturas posibles, los patrones básicos y los cambios definitorios de los incrementos en la complejidad del mundo vivo”, (Miramontes y Gutiérrez, 2002, p.64).

te planteamientos internalistas extremos que consideran la evolución y las propiedades biológicas como epifenómenos no necesarios para entender la organización biológica, o como simples efectos de leyes físicas más generales.

Al abordar el problema del desarrollo (con su carácter modular, jerárquico y auto-organizativo) como principio organizador de la disciplina, el atomismo y el holismo podrían fundarse en un interaccionismo epigenético donde tanto la parte como el todo adquieren su rol esencial en la dinámica de la vida. Del mismo modo, la selección natural, los procesos moleculares y la auto-organización seguramente actúan conjuntamente, y quizás no sean más que distintas caras de la misma moneda, ya que la selección emerge de las propiedades auto-organizativas de las moléculas de la vida y, a la vez, favorece sistemas auto-organizativos que permiten la generación de variación.

HACIA UN MARCO CONCEPTUAL INTEGRAL

En este trabajo hemos mostrado que estas visiones diversas pueden converger en procesos, mecanismos y restricciones que pueden servir, pese a sus diferencias, para plantear una historia natural integrada. Así, los genes determinan procesos tanto como las restricciones estructurales pueden determinar la expresión de esa información. Las relaciones histológicas dependen del estado celular pero también de los procesos homeostáticos que también son resultado de procesos evolutivos.

Una historia natural físico-biológica nos recuerda que la separación existente entre las disciplinas y los paradigmas científicos no significa la separación de la realidad de los fenómenos biológicos, sino sólo una separación conceptual y de enfoques que se pueden complementar e interpelar simultáneamente. Vistos aisladamente, los enfoques genómicos y de los sistemas complejos parecen pobres e insuficientes cuando se dibuja y articula la complejidad de un organismo multicelular y del cuerpo humano.

DESAFÍOS DE UNA SÍNTESIS FÍSICO-BIOLÓGICA

Aunque el marco conceptual presentado en este trabajo aún requiere incorporar muchos otros procesos, su planteamiento ya invita a formular y construir algunos principios o "ideas restrictivas" desde donde puedan converger ambas propuestas teóricas-experimentales.

El todo es más que la suma de sus partes

El estudio experimental y teórico de los genes y componentes moleculares¹⁶ relacionados con el cáncer no puede explicar por sí mismo, ni tampoco por sus interacciones, todas las propiedades que existen o que emergen en niveles superiores de organización multicelular. Los sistemas genéticos son parte del sistema celular, que a su vez conforma el sistema histológico y así sucesivamente.

El cáncer se presenta en cuerpos y estructuras multicelulares ya dadas, donde existen procesos homeostáticos y morfostáticos que hacen referencia a la sobrevivencia del organismo en cuanto totalidad, y que deben considerarse en toda exégesis de la enfermedad y de los procesos genéricos de organización multicelular.

La información genética por sí misma no puede explicar la construcción y reconstrucción de las propiedades biológicas del cuerpo humano y los organismos multicelulares. Las propiedades emergentes muestran la imposibilidad de reconstruir la complejidad desde una suma lineal de sus componentes y subsistemas.

Así mismo, el cuerpo también es determinado por restricciones universales, es decir, por propiedades de una totalidad físico-química dada, que restringe y dirige las posibilidades de la vida misma.

La no linealidad y los múltiples niveles de organización físico-biológica implicados en el origen y desarrollo del cáncer indican que no es posible reducir su causalidad a un sólo proceso biológico. El cáncer nunca parte de una célula aislada, sino de una célula que forma parte de un microambiente, tejido, sistema y organismo, por lo que su causalidad celular tendría que explicar la no-causalidad de los otros niveles y sistemas que inciden en la célula.

Preguntas como ¿qué fue primero, las condiciones histológicas o el daño celular? o ¿qué fue primero, el daño celular o el daño sistémico?, sólo podrán superarse cuando se acepte que toda reconstrucción de la dinámica y la historia natural del cáncer implica una concatenación y co-causalidad de los sistemas y subsistemas que conforman al cuerpo humano.

La visión constructivista puede superar su mecanicismo si considera los procesos ontogénicos que la enfermedad recapitula (desarrollo). Sin embargo, debe considerar también los procesos de deconstrucción que también recapitula y que inicia desde condiciones globales de adaptación-sobrevivencia (evolutivas) junto con la reconstrucción constante de sus estructuras (homeo-morfostasis).

¹⁶ El llamado "dogma central de la biología" esquematizó el proceso de constitución de la complejidad biológica ya que ni un gen ni una proteína pueden por sí mismos determinar el fenotipo de un organismo como el ser humano. Existen componentes como el citoesqueleto que cumplen funciones de regulación no necesariamente genéticas sino biomecánicas. Pero tampoco la célula como sistema biomecánico se encuentra aislado ni es el último eslabón fenotípico, sino que se encuentra en contacto con otras células y con un micro, meso y macro ambientes.

El todo es menos que la suma de sus partes

Pretender reducir la complejidad biológica a procesos sistémicos gobernados por “principios” o por condiciones físicas es un paso atrás en la construcción de un conocimiento científico de la vida.¹⁷

Los grandes sistemas del cuerpo humano no están formados por sistemas “abstractos” sino concretos. Toda globalidad o totalidad biológica debe explicarse también a la luz de las propiedades específicas y singulares de sus componentes (incluyendo su caracterización genómica). Los procesos globales también están determinados por interacciones de componentes con cualidades que incluso llegan a ser limitadas por las restricciones del “todo”, por ejemplo, la forma de la célula puede producir rearrreglos en los patrones de expresión genética.

El organismo es un ente físico, sin embargo, la complejidad no aparece desde una condición inerte, sino de condiciones y estructuras también biológicas. Recordemos que los procesos biológicos tienen una historicidad, es decir, son procesos que nunca aparecen como dados, ni tampoco como condiciones de re-generación espontánea. El individuo con cáncer no nació de la nada sino de una condición y ambiente biológico (no sólo físico-químico) singulares. En este sentido, una concepción general del cáncer no sustituye el conocimiento específico de los más de 100 tipos de cáncer en los más diversos tejidos y estructuras. La comprensión de los organismos y del cuerpo humano exige considerar la jerarquización y articulación de cada componente y nivel de organización, ya que el todo depende y emana de ellos.

La información genética no determina todo. El desarrollo, mantenimiento y adaptación del cuerpo humano sigue principios de organización conservados en el material genético de cada una de las células. Los procesos biológicos no recorren la amplia escala de posibilidades de la materia cada vez, sino que caminan dentro de las posibilidades que la sobrevivencia y evolución del organismo (y de la especie) acotaron. En este sentido, la explicación y desarrollo causal de la vida desde el enfoque genético no se sustituyen por el de la física de los sistemas complejos sino que se complementan.

Las diversas críticas a un adaptacionismo extremo, que pone al ambiente como la causa externa de toda adaptación y estructura biológicas, no se supera con una posición extrema donde la complejidad biológica depende de procesos auto-organizativos de la materia en general. La evolución de los organismos y la conformación de procesos globales de sobrevivencia van de la mano de su re-construcción ontogénica desde un material genético que sintetiza el largo camino de la evolución: importan los cuerpos en desarrollo, pero también los modos en que éstos habitan ecosistemas específicos y en relación con otras especies.¹⁸

¹⁷ En una idea similar y más amplia Edgar Morin propone: “La riqueza del universo no reside [necesariamente] en su totalidad dispersiva, sino en las pequeñas unidades reflexivas desviantes y periféricas que en él se constituyen”, (Morin, 1984, p.202).

¹⁸ “For molecular, cellular, and developmental biology differences between cases are an annoying complication. For the evolutionist, differences are what evolution is all about and are expected, whereas persistent similarities across organisms need to be explained”, (Lewontin, 2002, p.2).

Puentes conceptuales y metodológicos

El modelo de tensegridad biológica emana desde las ciencias biomédicas para enfatizar las propiedades emergentes y regulatorias a partir de las fuerzas mecánicas del citoesqueleto. Por su parte, el de redes complejas, que emana de la física (mecánica estadística) y la matemática (teoría de gráficas), sirve como andamiaje conceptual y matemático para explicar los modos en que las interacciones entre moléculas y sistemas estructuran modular y jerárquicamente sus funciones y propiedades.

Ambos modelos buscan conciliar el estudio de los mecanismos y dinámicas moleculares con los principios y restricciones fisicoquímicas. Así mismo, ambos niveles pueden ayudar como puente entre los diversos subsistemas que existen en un organismo multicelular como el cuerpo humano, y pueden ser también el punto de quiebre de dinámicas patológicas como las que se ven en el cáncer.

Así, los conceptos emanan y regresan a nuevas metodologías experimentales y la unificación de una comprensión que va de la parte al todo y del todo a la parte, en una espiral teórica donde se busca reconstruir la complejidad que nuestro marco conceptual busca apenas bosquejar.

DEBATE INTERDISCIPLINARIO

Con lo discutido hasta aquí, ¿podríamos decir que los modelos y el marco conceptual propuestos sobre el cáncer y sobre el cuerpo humano, son un puente interdisciplinario?, ¿cuál es la referencia y el significado de la interdisciplina desde donde se ubique el alcance de este trabajo? ¿Cuáles son los factores que deben considerarse en una explicación sintética e interdisciplinaria?

La interdisciplina: el problema

No existe actualmente una definición unívoca de lo que significa la interdisciplina y de las implicaciones que ésta tendría dentro de la práctica científica.

Sally Aboeela, et al. (2007) realizaron una revisión crítica de la literatura que habla sobre el tema y proponen una definición,¹⁹ que la plantea como un esfuerzo conceptual que sirva como puente para unir o integrar dos marcos conceptuales y que no circunscribe sus métodos y diseños a ninguno de los marcos.

La revisión de Aboeela muestra, además, una serie de componentes clave en la definición de la interdisciplina, y que resultan importantes de incorporar a la hora de ver los alcances de trabajos como este.

Algunos de estos son:

¹⁹ "Interdisciplinary research is any study or group of studies undertaken by scholars from two or more distinct scientific disciplines. The research is based upon a conceptual model that links or integrates theoretical frameworks from those disciplines, uses study design and methodology that is not limited to any one field, and requires the use of perspectives and skills of involved disciplines throughout multiple phases of research process." (Aboeela, et al., 2007, p.341).

- 1) Modos cualitativamente distintos de interdisciplina y de nivel de síntesis alcanzado;
- 2) Definición y fidelidad de las disciplinas involucradas: entre las que se encuentra la unidad con base en el contenido o dominio del área, conocimiento enseñable, especificidad conceptual, revistas, o factores sociales;
- 3) Grado de cooperación o interacción entre los grupos de investigación;
- 4) Grado de comunicación y de uso compartido de lenguaje y metodologías;
- 5) Objetivos de la interdisciplina misma.

Desde estos factores, el mismo trabajo resume una visión sobre tres grandes grados de síntesis. El grado menor lo representa la investigación multidisciplinaria (interdisciplina instrumental) donde los equipos mantienen sus distancias y fronteras en trabajos y perspectivas paralelas sobre problemas comunes. El grado medio es la interdisciplina propiamente dicha, donde ya se trabaja de manera conjunta para reestructurar un método o definir un campo, pero cada disciplina aún se mantiene en su base disciplinar. Por último, el grado máximo de síntesis estaría en la transdisciplina, donde los equipos aplican teorías, conceptos o métodos comunes, para una unidad coherente del conocimiento sobre un mismo problema.

Desde estas definiciones podría considerarse que este trabajo intenta superar los alcances multidisciplinarios, para poder abordar desde la física de los sistemas complejos y desde las ciencias biomédicas un conocimiento interdisciplinario sobre los principales sistemas involucrados en el desarrollo del cáncer. El trabajo establece una problematización físico-biológica desde donde se pueden establecer puentes conceptuales; sin embargo, no se desarrollan metodologías matemáticas ni tampoco experimentales, por lo que si consideráramos a estas últimas como requisitos dominantes de cada disciplina, este seguiría siendo un trabajo multidisciplinario.

Así que, aunque este trabajo no comparte una metodología común con la física y la biología, sí parte de conceptos y pruebas totalmente legitimados por las disciplinas desde donde provienen (redes desde la física y tensegridad desde la biología).

Sin embargo, este trabajo no se ubica por el momento dentro de la innovación empírica, sino en la antesala metacientífica: comprender los supuestos y marcos conceptuales desde donde se plantea la fenomenología del cuerpo humano y del cáncer; desde aquí, considero que es un buen puerto de salida para formular investigaciones más interactivas y una fenomenología que se va construyendo desde diversas voces.

La interdisciplina: cuestión de principios y sujetos

En la definición y clasificación que propone Aboeela, como en gran parte de las concepciones científicas sobre la interdisciplina, podemos notar que la síntesis in-

terdisciplinaria reside en la capacidad para usar un mismo lenguaje. Así pues, desde esta perspectiva, no se trata de construir una ontología acerca de las formas de la realidad, sino un lenguaje de carácter universal que pudiera expresar todas las relaciones del problema empírico.²⁰

Si bien es necesario criticar las pretensiones de poder crear un metalenguaje universal, sí podemos poner a la biología sistémica como un posible relato desde el cual podemos poner en relación los modelos matemáticos en la comprensión físico-biológica de la vida. Sin embargo, existen otros paradigmas para abordar la investigación interdisciplinaria que la asumen no como un reto del lenguaje sino como un problema metodológico (Piaget), o como un reto de cooperación social (Dewey), donde no se busca polemizar sobre la negación de un enfoque, sino sobre su consenso entre polémicas científicas.

Así pues, la biología sistémica podría estar uniendo a las matemáticas con la biología, la química y la física, pero no necesariamente estaría compartiendo y resolviendo los retos interdisciplinarios que plantea la complejidad de la vida, en su metodología y en sus formas de hacer ciencia, es decir, en sus fundamentos mismos.

El alcance de una síntesis se relaciona con el modo en que sus principios y fundamentos pueden también ser puestos en correlación e incluso superarse con la aceptación de la crítica. Y es que toda disciplina, paradigma o sistema de investigación está sostenido por principios y supuestos (como el “descubrir un nuevo gene” o “una nueva ley, protectorado, etc.”)²¹ que no se muestran fácilmente en las demostraciones.

Así pues, antes de asumir que existe o no un trabajo interdisciplinario, se requiere saber el grado en que se conoce y se cambian, evolucionan o trascienden los fundamentos de una disciplina dada. Aunque el desarrollo de los fundamentos y principios ontológicos y epistemológicos de las ciencias naturales es en sí mismo un tema complejo y amplio, existen trabajos que pueden dar una idea de lo que se estaría poniendo en tela de juicio o no, en un trabajo interdisciplinario.

Relatividad histórica

Históricamente, estos principios fueron emergiendo desde la unificación de la física con la matemática, donde el hombre de ciencia prescribe a la naturaleza las restricciones de una ley (Galileo); asume que lo complejo proviene de lo simple y que su conocimiento busca la percepción simple (Descartes),²² y concibe que es la

²⁰ En otros trabajos he desarrollado y ampliado este debate, por ejemplo: Valadez (2015) y Valadez-Blanco y Guerrero (2014).

²¹ “Puesto que [la ciencia normal] suministra reglas que dicen a quienes practican una especialidad madura cómo es el mundo y cómo es su ciencia, [el científico] podrá concentrarse con tranquilidad en los problemas esotéricos que le determinan estas reglas y el conocimiento existente”, (Kuhn, 2007, p.115).

²² “El sujeto cartesiano intenta un conocimiento por la vía analítica: quien enuncia una sentencia lo debe hacer en la medida misma en que sus percepciones son simples: después de analizar el todo complejo hasta hallar en él sus partes componentes simples, una percepción, simple también, una *mentis inspectio*, entra en contacto directo con lo que el análisis proporciona”, (Labastida, 2007, p.134).

misma naturaleza la que posee los principios que le descubre la cabeza racional del hombre (Newton).

Algunas de estas tesis subyacen en el mecanicismo que planteó la biología molecular y parece encontrarse todavía en la llamada biología sistémica y en gran parte de los modelos experimentales. Ahora bien, el hecho de que la biología molecular y experimental compartieran gran parte de estos principios de la física no se debe a una intención consciente de hacer un trabajo interdisciplinario, sino a factores históricos asociados por ejemplo al peso de la tradición mecanicista en las universidades, hasta ciertas conveniencias epistemológicas que permitían lidiar con la complejidad biológica, aunque esta reducción casi nunca llegó a una formulación matemática como la biología sistémica plantea ahora.

Pese a esta unidad “implícita” de la biología y la física desde sus principios, la historia de ambas disciplinas muestra que tales principios no han sido adoptados por todas las corrientes ni en todas las épocas.

Para el caso de la física, pudimos ver que el espacio y tiempo del mecanicismo newtoniano fue cimbrado por la teoría de la relatividad de Einstein; el observador y el proceso de medición fueron re-incorporados con Heisenberg al grado de certeza de lo observado; y por último, con la física del caos, la cibernética,²³ la no-linealidad y los sistemas complejos, se puso en cuestión la linealidad del universo predecible y comprensible desde leyes eternas o teorías del todo.

Por su parte, la biología ha intentado diferenciar las cuestiones de dinámica y de estática (propias del mecanicismo físico), donde las concepciones de evolución o de desarrollo individual, así como los problemas fisiológicos conllevan otra comprensión que la de procesos termodinámicos.

Pero incluso desde el siglo XVIII, el naturalista Georges-Louis Leclerc, conde de Buffon, puso en cuestión la reducción de la complejidad del universo a un sólo principio expresable en leyes matemáticas, y el mismo Darwin critica esta pretendida unidad ordenada y racional al reivindicar la función del azar en el proceso evolutivo.

En sentido similar, otros biólogos, como Piaget, han responsabilizado al mecanicismo físico de la pérdida de la causalidad orgánica, o del poder de una narrativa histórica-evolutiva, al colapsar la vida a una casualidad azarosa.²⁴

Como podemos ver, aunque los principios mecanicistas y simplificadores de la física han permeado los estudios biológicos, la síntesis no parece venir dentro de

²³ “Una concepción unitaria del mundo puede basarse no ya en la esperanza –acaso fútil y de fijo rebuscada– de reducir al fin y al cabo todos los niveles de la realidad al de la física, sino mejor en el isomorfismo de las leyes en diferentes campos. Hablando según lo que se ha llamado el modo «formal» –es decir, contemplando las construcciones conceptuales de la ciencia–, esto significa uniformidades estructurales en los esquemas que estamos aplicando. En lenguaje «material», significa que el mundo, o sea la totalidad de los acontecimientos observables, exhibe uniformidades estructurales que se manifiestan por rastros isomorfos de orden en los diferentes niveles o ámbitos”, (Bertalanffy, 1976, p.49).

²⁴ La interferencia de series causales independientes no es otra cosa que el azar, y, por consiguiente, se ha terminado por encontrarse en presencia del resultado paradójico de que la explicación mecanicista en biología lo atribuía todo al azar: azar de variaciones, por una parte, noción que ha terminado por culminar en el mutacionismo, pero también, por otra parte, azar de las selecciones, en función de encuentros que se conciben como aleatorios [...] entre el organismo y el medio. (Piaget, 1969, p.118).

estos principios sino desde sus crisis. Es decir, por un lado la física acepta en mayor medida las cualidades *sui generis* (complejas) del nivel mesoscópico de la materia, y, por otro lado, el mecanicismo molecular plantea cada vez más la necesidad de un cambio de enfoque (biología sistémica).

La propuesta interdisciplinaria de este trabajo nace entonces no de las disciplinas como unidades coherentes que se aproximan mediante un lenguaje común, sino de la crisis de principios, supuestos y prácticas que viven las ciencias naturales cuando abordan la comprensión de problemáticas complejas como el cáncer.

La complejidad de los procesos muestra las tendencias y enfoques dentro de las mismas disciplinas, que a su vez retoman o interpelan principios de una concepción general del universo físico y de las formas en que se debe estudiar el mismo.

DEL ORGANISMO AL PACIENTE COMO PROBLEMA MODERNO

La mayoría de los enfoques físico-biológicos detienen su comprensión y exégesis del organismo como el sistema donde se manifiesta el fenotipo y donde la enfermedad cobra sentido. Todo lo demás forma parte de los “factores” que inciden y no-propiamente “causan” el cáncer.

En este trabajo se organizaron tales “factores” en cinco niveles (evolutivo, físico biológico, histórico, médico-tecnológico, ético político) para tener una visión de conjunto de lo que la enfermedad significa más allá de las fronteras del organismo multicelular.

Uno de estos niveles es el físico-biológico de la enfermedad, donde se ubica el marco conceptual y los modelos teóricos presentados. El puente de lo físico-biológico con estos otros niveles se comprende una vez que consideramos que la emergencia de propiedades, los mecanismos moleculares y estructuras fisiológicas, traen consigo también la constitución de un cerebro que le da al organismo capacidades tan amplias, superiores y tan aún desconocidas, que su estudio implica nuevas disciplinas y metodologías.

Cada uno de los 5 niveles propuestos representa no sólo un conjunto de factores relacionados con el cáncer sino: espacios causales, interacciones sociales y horizontes de comprensión con diversas metodologías y conceptos.

Individuo evolutivo

El organismo abstracto que se presenta en la fenomenología del cáncer tiene, además de las estructuras y capacidades fisiológicas genéricas, una mente humana que lo ubica dentro de una especie, y por lo tanto dentro de poblaciones que se desarrollan y reproducen dentro de ambientes que han variado a lo largo del tiempo. En este espacio el individuo interactúa con otras especies, adquiere capacidades y cambia de acuerdo a las condiciones que lo conforman y rodean. El cáncer no se ha presentado de la misma manera en la historia evolutiva de nuestra especie, y reducir su temporalidad causal al espacio moderno es negar el proceso cambiante y transformador de la vida y de nuestra especie.

Individuo histórico

El organismo humano es parte de una sociedad que confiere a su ambiente y población biológica un carácter también cultural. La especie no sólo evoluciona sino que se transforma a sí misma en el tiempo, tanto en su concepción como en su espacio físico. El cáncer cambia de acuerdo al contexto histórico, como han cambiado las mismas teorías que intentan explicarlo.

Individuo tecnológico

El organismo humano transforma su naturaleza aplicando los frutos acumulados del conocimiento no sólo de la naturaleza sino de sí mismo. Los modos en que se ha pensado al cáncer también son los modos tecnológicos en que se basa y en que se ve afectado.

Individuo ético-político

El organismo humano es un individuo de una sociedad que tiene un nombre, una singularidad, una otredad histórica por la que siente, desea, busca. El organismo humano crea su sociedad desde la concepción, producción y reproducción misma de su vida a través de instituciones políticas. Es, como dijo Aristóteles, un *zoon politikon*, es decir, un ser vivo que además por ser político, vive y habita en su historia social y política. El organismo con cáncer es también un hombre o mujer, una niña o un niño, de una familia, de un estado o nación, una persona política.

Pero el individuo es simultáneamente evolutivo, histórico, tecnológico, ético-político y físico-biológico en un tiempo y espacio históricos. Es por esto que cuando un contexto cambia, cambian los otros y sus respectivos marcos conceptuales. Los niveles son espacios materiales y también conceptuales. Por ejemplo, la industrialización del tabaco no sólo trajo consigo un aumento en la incidencia del cáncer de pulmón, sino un aumento en las investigaciones sobre el cáncer mismo. La síntesis de estos niveles en el cáncer representa su estado y su situación como un problema intrínseco de la enfermedad.

LO SOCIAL: DE FACTOR A CONDICIÓN CAUSAL

La semblanza estadística e histórica desarrollada en este trabajo muestra que el contexto histórico no es sólo un factor más dentro del desarrollo o tratamiento de la enfermedad, sino que es condición y causa de su incidencia y de su modo de comprenderla y enfrentarla.

La realización de la investigación básica o aplicada sobre el cáncer o alguno de sus procesos sólo cobra importancia presupuestal e institucional cuando se considera el impacto de la enfermedad en la morbilidad y mortalidad de las poblaciones humanas desde donde se realiza la investigación.

El estudio estadístico de estas poblaciones humanas muestra los dos polos en que se han dividido las condiciones existenciales: países en desarrollo y países

desarrollados. Así pues, el cáncer está social y epidemiológicamente determinado por la ubicación en el espacio geopolítico-histórico en que se encuentra. Una cosa será hablar del cáncer en un país africano, otra del cáncer en Japón y otra en México, aunque el problema biológico pueda seguir siendo el mismo.

Lo social crea una condición diferenciada de la enfermedad en al menos dos aspectos centrales: el contexto ambiental-cultural, y los recursos y posibilidades tecnológicas. Dependiendo de esta condición social será el problema científico planteado y/o resuelto.

Si el cáncer se ha planteado como un problema científico casi universal es en gran medida porque las condiciones sociales que lo generan y valoran como “importante” se han universalizado también, confirmando que no existe ni ha existido ninguna ciencia pura o libre de influencias y determinaciones sociales.

El cáncer se ubica dentro de una situación de salud mundial que presenta dos facetas: por un lado, las enfermedades tienden a ser de tipo no-transmisibles, crónico-degenerativas y complejas, como el cáncer, síntomas de un envejecimiento y homogeneización de las condiciones materiales y objetivas de tales poblaciones; y, por otro lado, permanece una carga por enfermedades transmisibles como el SIDA, relacionadas con condiciones e interacciones sociales y/o sexuales. Ambos tipos de enfermedades están afectando catastróficamente a las regiones más pobres y vulnerables del orbe por razones no azarosas o solamente fisiológicas, sino por condiciones y causas sociales que es necesario comprender.

La expresión específica (individuo) o genérica (poblaciones) del componente genético del cáncer está fuertemente determinado por el ambiente, el cual incluye también, por antonomasia ontológica, al ambiente cultural, que es causa y efecto del ambiente mismo.

A lo largo de este trabajo pudimos ver que si bien existe un componente causal genético-molecular del cáncer, existen pruebas de epidemiología molecular²⁵ y estructurales que muestran el alcance mínimo de esta causalidad. Sin embargo, durante décadas, las investigaciones biomédicas sobre el cáncer secundaron el componente cultural. Por ejemplo, muy poca atención se le ha dado a comprender la causa del incremento dramático de 10 veces en la incidencia de cáncer de colón en Japón, ocurrida en los últimos 30 años; la importancia de los cambios en la incidencia entre inmigrantes de países desarrollados, así como poblaciones de países en desarrollo que adoptan estilos de vida occidentales (Hemminki, et al., 2006).

Como pudimos ver en el capítulo 1, el 43 % de las muertes por cáncer son “causadas” por factores culturales prevenibles con medidas de control y cambio de hábitos en: consumo de tabaco y alcohol, moderación en el régimen alimenticio así como vacunación contra la hepatitis viral. Lo anterior indica no sólo que el cáncer es una enfermedad esencialmente prevenible con medidas culturales, sino que lo cultural está siendo causa de un modo determinado de manifestación corporal físico-biológica.

²⁵ “Highly penetrant mutations, which account for conspicuous clustering of diseases within families, are rare and appear to account for less than 5 % of major cancers and coronary heart disease”, (Willet, 2002, p.696).

Pero si el cáncer puede ser causado por ciertos hábitos y estilos de vida, la causalidad cultural del cáncer trasciende el ámbito meramente científico, porque se adentra necesariamente en los modos en que estos hábitos son promovidos, prevenidos, y expandidos nacional y mundialmente. La globalización capitalista ha traído consigo también la homogeneización y expansión de estos hábitos y estilos de vida al reducir e imponer la diversidad del trabajo humano a esquemas occidentales pre-establecidos. Y es que la cultura no se reduce al ámbito abstracto de los estilos de vida, sino sobre todo a las condiciones laborales de las poblaciones humanas, que tienen que trabajar para poder sobrevivir. En este trabajo se han integrado pruebas del carácter laboral del cáncer, que ha hecho de la industria no sólo la productora de productos cancerígenos, sino la productora de enfermos de cáncer explotados y cosificados.

Si el ambiente no se reduce al espacio natural, sino también al espacio cultural, éste se muestra a su vez como un espacio geopolítico diferenciado que determina positiva o negativamente la incidencia, investigación y tratamiento del cáncer.

Cuando a las mediciones mundiales sobre la salud se le agregan las diferencias culturales, económicas y políticas de las poblaciones, se puede construir un balance más real del problema del cáncer y de sus causas y condiciones de investigación. Esta situación mundial se comprende al considerar el espacio geopolítico del mundo, el cual se ha establecido en una comunidad de estados-nación (más de 200) que a su vez se encargan de organizar, distribuir y dirigir las mediaciones sociales necesarias para la sobrevivencia de la vida humana. Por su parte, el poder económico se ha monopolizado en las grandes empresas transnacionales que abarcan el amplio espectro de las necesidades humanas, incluyendo, por supuesto, el de la medicina.

Este espacio geopolítico presenta actualmente un desequilibrio y crisis estructural entre la distribución de los satisfactores sociales (entre ellas su mediación más determinante: el dinero) y la producción incesante y extraordinaria de los mismos, que es el componente fundamental del “desarrollo” de los países.

La desigualdad económica no sólo refleja la diferencia del ingreso monetario en el orden mundial, sino que representa el crecimiento de la riqueza de unos a costa de la exclusión de miles de millones de personas a los recursos mínimos para su sobrevivencia y desarrollo sanitario, cultural y económico. La ciencia entra en este círculo de distribución de riquezas y diferenciación geopolítica, cuya muestra representativa fue el “histórico” financiamiento que hizo Estados Unidos a su sistema de investigación científica en 1971, cuando el presidente Richard Nixon “declaró” la guerra al cáncer al destinar más de 46 mil millones de dólares para la búsqueda de una cura contra la enfermedad (Abbot, 2002).

Las estadísticas básicas sobre la salud y el desarrollo muestran que México es un país económicamente dependiente de las potencias, mayoritariamente pobre, y con una desatención política y estructural en materia de salud, educación y trabajo.

La poca asignación de financiamiento y presupuesto para la investigación sobre el cáncer se centró (en México) sobre aquella que corresponde a una visión molecular-genómica de la enfermedad (Cruz, 2004), ejerciendo de este modo una

planeación basada en la importación de estrategias ajenas a la realidad mexicana, acaparando los mínimos recursos públicos otorgados para la producción y aplicación de la ciencia (Jiménez-Sánchez, 2003a; 2003b) y, por último, reduciendo la complejidad de las enfermedades para delegar las responsabilidades sociales.²⁶

LA MODERNIDAD CAPITALISTA COMO SISTEMA MUNDIAL

Las estadísticas por sí mismas no muestran el origen ni la causa de su situación. Lo social como condición y causa es ya un problema científico, aunque poco abordado por las ciencias de la naturaleza, pero es un problema central en las llamadas ciencias sociales. El ser humano como objeto de estudio no puede reducirse a un ámbito estadístico, ni cuando se le aborda como un problema epidemiológico, ni cuando se le aborda en términos de su evolución. No hablamos sólo de la naturaleza del cosmos (al que la ciencia busca comprender), sino del mundo, es decir, de la totalidad histórica semiótica humana que da sentido a las cosas del cosmos.

Así pues, con el ser humano la evolución se transforma en lo histórico, porque ya no hablamos sólo de una transformación físico-biológica sino psicosociocultural, que implica a su vez la existencia de modos de producción, reproducción y desarrollo de la vida humana desde etnias, naciones e imperios que escapan a los confines de la estadística para volverse “eventos, situaciones, procesos y coyunturas históricas”. De hecho, las estadísticas sobre el cáncer, la salud, y la población mundial se agrupan en una categoría histórico-social que es la del “desarrollo humano”.

Como pudimos ver anteriormente, el desarrollo es definido desde cuatro capacidades físicas que en realidad son cuatro condiciones sociales: salud, educación, acceso a los recursos (economía) y vida en comunidad (política), que sintetizan el objeto de las ciencias sociales y determinan las condiciones históricas desde donde emerge el problema social del cáncer.

Aunque este “desarrollo” se presenta como el concepto y problema clave para las ciencias sociales, es también una idea histórica, es decir, se produjo y se hizo común a partir de 1945 para tratar de explicar los acontecimientos en el tercer mundo o las zonas periféricas de un mundo capitalista y por lo tanto es en sí misma problemática.²⁷

El estudio de “lo social” busca por lo general las reglas y los universalismos, pero éste se asocia irremediablemente con “lo histórico”, donde emergen las particularidades, los cambios y las rupturas. Es por esto que las ciencias sociales usan con frecuencia complementariamente tanto la explicación de los hechos (remontándose

²⁶ “Thus, even with new genomic knowledge to come, the idea that we should identify persons who are genetically more susceptible to the deleterious effects of smoking is a distraction from efforts to avoid smoking in the whole population. The same applies to sedentary life-styles and many aspects of diet”, (Willet, 2002, p.697).

²⁷ “Esta idea de desarrollo ha tenido una gran influencia, ha sido muy confusa (precisamente porque, al ser en parte correcta, ha resultado demasiado evidente) y en consecuencia, ha generado falsas expectativas (tanto a nivel intelectual como político). Y no obstante pocos están dispuestos a impensar este importante concepto”, (Wallerstein, 1998, p.4).

a sus causas), como la comprensión por fundamentación (o por “comprensión” como hermenéutica), métodos que difícilmente pueden ser aceptados como científicos en el ámbito de las ciencias naturales.

Y es que el sentido de una totalidad histórica no puede demostrarse como lo hace la ciencia, ya que lo que se busca precisamente es un cierto fundamento de la demostración, o bien el origen último de la búsqueda de sentido. Debido a esto, el cientificismo ha rechazado esta postura “global” del pensamiento, el cual, para llegar al fundamento de la totalidad, tiene que atravesar dialécticamente diversos horizontes de comprensión. Los sistemas históricos, desde esta perspectiva, representan una red integrada de procesos económicos, políticos y culturales cuya totalidad mantiene unido al sistema.

Así pues, la construcción de un marco interdisciplinario entre ciencias sociales y naturales, implicaría el reconocimiento de un “sistema-mundo” desde donde emergen las actuales problemáticas del desarrollo humano, del componente cultural del cáncer y de su misma construcción teórica.

Y aunque la idea de sistema complejo, emanada sobre todo de la física, parece tener una relación casi obvia con los sistemas históricos, quienes hacen énfasis en lo histórico comúnmente soslayan lo sistémico, y quienes priorizan lo histórico suelen minimizar lo sistémico. El principal problema de las ciencias naturales y sociales, cuando se sitúan en un escenario de crisis común, es el de comprender la construcción, emergencia y crisis del sistema histórico que representa la modernidad capitalista. La modernidad comúnmente se plantea como esa concordancia entre una sociedad ordenada de individuos libres y una cultura científica correspondidas con el triunfo de la razón.

La modernidad hace referencia a un conjunto de valores, principios y consideraciones del hombre sobre sí mismo y sobre su lugar en el planeta, al contenido de las relaciones sociales en su conjunto y a las relaciones del hombre con la divinidad; a la función del trabajo humano, de la producción y del intercambio de satisfactores; a la organización social política que contiene supuestos de carácter filosófico, ético y estético que, en su significado más general, pertenecen, por decirlo así, a la misma familia o a un estadio civilizatorio. Sin embargo, las ideas no nacen solas y la comprensión de una modernidad asociada a la comprensión de su emergencia histórica se vuelve una exigencia.

Para autores como Enrique Dussel, existen dos conceptos de modernidad, uno que sigue una secuencia temporal donde la razón adquiere el poder de proceso crítico social, y que se vería manifestado en el Renacimiento, la Reforma y la Ilustración, es decir, en acontecimientos intraeuropeos. Ante éste, Dussel propone otro relacionado a la emergencia de una historia mundial, el despliegue del sistema-mundo (es decir un sistema civilizatorio y no sólo un mundo natural) provocado por la expansión europea sobre América, en 1492.²⁸

²⁸ “Para nosotros, la “centralidad” de la Europa latina en la Historia Mundial es la *determinación fundamental de la Modernidad*”, (Dussel, 2001, p.351). “Europa [...] por el descubrimiento de Amerindia en 1492 tuvo un horizonte geopolítico, económico, político y cultural que le dio una *ventaja comparativa* (específicamente sobre el mundo otomano-musulmán y chino) desde donde [constituyó su eventual] superioridad (especialmente tecnológica) sobre las otras culturas periféricas”, (Dussel, 1998, p.621).

Esta modernidad nacería pues, con el establecimiento de un nuevo centro del mundo, y la sistematización de las civilizaciones en una historia mundial común. Este nuevo centro político, económico y cultural derrotaría poco a poco a todos los discursos, verdades, formas y modos culturales que pudieran legitimar otra “superioridad y veracidad”. La economía del mundo capitalista²⁹ (que no hegemonizaba en el orbe) se expandió incesantemente a través de la obtención de plusvalor de la recién explotada Amerindia y recompensa y retroalimenta el avance tecnológico hasta convertirse en el sistema-mundo capitalista, el otro nombre de la modernidad.

Lo que hoy parece claro es que nos encontramos ante una crisis de este sistema. Las estadísticas de salud, educación, acceso a los recursos y vida en comunidad (el llamado “desarrollo”) que se ven alteradas ante un problema como el cáncer, pueden ser una prueba palpable del fracaso de una “racionalidad”, “libertad” y “política” modernas.

Pero las crisis del sistema-mundo moderno pueden comprenderse en los límites inmanentes a los que se acerca:

a) *La destrucción ecológica del planeta*

La modernidad redujo a la naturaleza a un objeto “explotable” en aras de aumentar la tasa de ganancia del capital, aunque ello conlleva la propia destrucción del capital. Para el capital, la naturaleza es un medio de producción, antes que un proceso físico-biológico. El uso indiscriminado de tecnologías anti-ecológicas no sólo está matando a la vida en general sino que está destruyendo ecosistemas enteros (como los efectos radioactivos catastróficos de Chernobil o Nagasaki), con “causas” aparentemente distintas pero en lógicas esencialmente similares: la gestión cuántica del sistema-mundo, la pura ganancia de poder económico y la instrumentalización de la naturaleza (energía atómica) y su conocimiento (física) para esos fines.

b) *La destrucción de la humanidad*

El cáncer es la primera causa de muerte en el mundo. Pero las causas de las condiciones sociales que propician esto no se deben a una cuestión sólo “biológica” o ambiental que produce una proliferación desmedida de células, sino que las condiciones de existencia (económicas, culturales y políticas) de los pacientes y familias con cáncer, hacen que se padezca también la pobreza, la desigualdad y la injusticia del acceso al bienestar social. La vida humana en su totalidad se ha convertido en una mediación (trabajo) de un fin moderno que lo mata (ganancia). Con el trabajo humano se crea nuevo valor (ganancia), y cuando no se hace, se pierde la posibilidad de sobrevivencia. Bajo este esquema, la vida es prescindible, si la ganancia lo requiere para mantener su productividad. Aumentan los seres humanos desempleados, sin dinero y sin recursos, que no pueden comprar lo mínimo para vivir, para sanarse, aumenta la pobreza, el

²⁹ “El capitalismo es un sistema basado en la competencia entre libres productores que utilizan el libre trabajo en producción de libre mercancía, y “libre” significa que está disponible para su compra-venta en un mercado”, (Wallerstein, 1998, p.239).

hambre, la enfermedad, la muerte. Personas, poblaciones, naciones, continentes enteros como África están padeciendo la exclusión que la modernidad genera en su misma lógica.

EL CÁNCER COMO PROBLEMA ÉTICO

Aunque el “sujeto moderno” nace sin cuerpo (el *ego cogito* es un momento del alma sin cuerpo que tiene la función de “pensar”, y el cuerpo es sólo la máquina externa) el componente ético-político del cáncer nos recuerda que el cuerpo es un “problema científico” para ese *ego cogito* porque se enferma, porque duele, porque muere.

Las ciencias naturales, incluyendo a la física y a la biología, en un afán por llegar a una investigación “objetiva” de la realidad, han construido una metodología donde el sujeto que piensa debe quedar fuera del campo de observación, reduciéndolo a un yo que propone un enunciado inteligible, abstrayendo de este modo al sujeto mismo que propone, es decir, al sujeto con cuerpo, mortal, viviente, al sujeto concreto. El problema no ha sido sólo esta abstracción metodológica, que incluso pudiera ser necesaria, sino que se reduce la objetividad a juicios descriptivos y empíricos funcionales, impersonales, en una “universalidad” donde se niega la “singularidad” del sujeto (que es una singularidad social), es decir, sus intenciones, sus pugnas, sus conflictos con una realidad.

El cuerpo del paciente de cáncer y del investigador que lo estudia forma parte de una comunidad humana que constituyó su subjetividad desde el nacimiento. La subjetividad está pues ligada a una intersubjetividad desde el punto de vista lingüístico, cultural (valores), social (instituciones), histórico (tradiciones), etc.

La comunidad humana se presenta como una comunidad de comunicación, es decir, como una intersubjetividad donde ya hay un “ponernos de acuerdo” (simbólica, lingüística, económicamente, etc.) para poder producir, reproducir y desarrollar nuestras vidas a través del desarrollo de estructuras, sistemas, instituciones.

Así pues, la intersubjetividad antecede y al mismo tiempo le da forma a la subjetividad del sujeto y la objetividad del objeto. Los modos como nos relacionamos son los modos como vivimos, transformamos y pensamos nuestro mundo.

El cáncer emerge desde una intersubjetividad, no sólo como enfermedad sino como problema, no sólo como lenguaje (científico o médico), sino como instituciones y sistemas (la ciencia, el estado, el capitalismo) desde donde se levanta la situación que lo constituye.

En este sentido, es el hombre el que descubre pero también el que constituye el sentido de manera cotidiana y existencial, no sólo teórica o intelectual. El cáncer tiene un sentido en el mundo moderno, en las universidades y en las instituciones de salud pública, sentido que le ha sido constituido por el sistema que ellas constituyen y por el que son constituidas.

Detrás de todo este trabajo, detrás del problema del cáncer, de las ciencias, de la interdisciplina, de las instituciones, del sistema-mundo, se encuentran sujetos

concretos, reales, vivos. El cáncer no es el problema en sí mismo. El problema real es el enfermo que sufre, que vive y que muere de esta enfermedad. Es la persona, el Juan, el Pedro, la María, quienes se enferman y no sólo sus cuerpos.

Asimismo, es el sujeto concreto el que también constituye las ciencias, las universidades, y por supuesto, este trabajo. Parecerían obvias estas aseveraciones, pero el hecho es que la realidad objetiva se ha presentado como algo independiente de la vida del ser humano.

Alguien hizo el microscopio que estudia las células, alguien lava los instrumentos del laboratorio, acomoda los libros, lava los baños.

Alguien está detrás de cada estadística de hambre, de exclusión y de enfermedad que se planteó en el estudio estadístico.

Alguien tiene cáncer, y alguien estudia al cáncer. No somos ni él (ni yo), un problema sólo teórico, un requisito sólo funcional. No somos sólo objetos, cuerpos, células, estructuras, materia, no sólo mentes, ideas, palabras. Somos seres concretos, seres humanos.

La posibilidad de dejar de ser sujeto, de morir, resulta inmanente para todo ser humano. Sin embargo, cuando esta muerte es por la dominación o por la exclusión, es la muerte de una víctima de un sistema injusto, víctima de instituciones autorreferentes, víctima de una racionalidad criminal donde los seres humanos “valen menos que las balas que los matan”.

Hoy hay más millones de pobres que nunca y menos ricos con más y más riquezas. Si el cáncer es la primera causa de muerte de un mundo empobrecido y explotado, esto quiere decir que la gran mayoría de esos muertos por cáncer vivieron también el dolor del hambre, la enfermedad, el analfabetismo, la aniquilación de la explotación, el horror de la pobreza.

Pero ese sujeto concreto, negado y excluido de la posibilidad de vida, puede defender su vida, la de sus hijos, la de su pueblo, la de su mundo. Puede recuperar y resignificar su intersubjetividad para construir una red comunitaria, una organización social y hasta institucional. Son movimientos sociales, colectivos, organizaciones políticas, culturales, donde cada participante habla, argumenta, trabaja, consume, produce, es decir, vive y crea hábitos. Son nuevos sujetos que piensan la objetividad desde una nueva intersubjetividad, desde una conciencia, desde una teoría nueva.

El sujeto social se realiza como una intersubjetividad transformadora cuando toma conciencia crítica-explicativa de la causa de su opresión. Hemos visto ya que existe un criterio de demarcación de la ciencia donde tiene cabida el problema de lo social, y no como una prolongación de lo físico. Sin embargo, la teoría científica (natural y social) se ha hecho tradicional cuando se vuelve funcional al sistema-mundo (Cfr. Horkheimer, 2000), cuando abstrae su verdadera función dentro de un sistema-mundo y de la existencia humana, para retrotraerse al lugar solipsista donde lleva a cabo su producción teórica, dejando a “otros” ámbitos y sujetos la cuestión de la posible transformación de una condición o proceso social relacionado con el problema estudiado. Y cuando no hace esto (como cualquier otro trabajo considerado “no útil al mundo”), se le devalúa o desecha. Desde esta ins-

trumentalización de la ciencia y de la razón, es la industria quien corrobora en su realidad la correspondencia de las hipótesis con los hechos o la misma integración del conocimiento básico.³⁰

Es en este sentido que la primera escuela de Frankfurt, fundadora de un pensamiento crítico a principios del siglo XX, estableció que una teoría era crítica si cumplía con dos condiciones: ser negativa y material. La negatividad que emerge desde el mundo capitalista en que vivimos se refiere, en primer lugar, al “no poder vivir” de los oprimidos, explotados, de las “víctimas”, que podemos ver en las poblaciones y naciones que tienen que pedir limosna para morfina o medicinas, al no tener ni dinero, ni comida ni mucho menos servicios de salud. Son los negados por el proceso de globalización moderna del capitalismo, y que se expresa en la miseria de los países periféricos como México, quienes más padecen el cáncer, biológica y socialmente, y demás padecimientos crónico-degenerativos. Sin considerar esta negatividad no puede haber ciencia crítica. Pero, y en segundo lugar, debe situarse en el nivel de la “materialidad” dicha negatividad: es decir, en el contenido de la praxis, en cuanto referido a la producción, reproducción y desarrollo de la vida humana, de la corporalidad humana. En este sentido, una ciencia que incorpora esta dimensión ética, asume un compromiso teórico y práctico por la vida de las víctimas para coadyuvar intersubjetivamente (colectiva y políticamente) en la transformación de las condiciones que generan su exclusión, su hambre, su enfermedad, su ignorancia... su muerte.

EL DESAFÍO POLÍTICO DEL CÁNCER

La univocidad social y natural que el cáncer plantea como “problema” a resolver y como “reto” a enfrentar, se realiza prioritariamente en el campo político del acto humano (para el paciente y para el científico).

La ciencia se diseña (teoría) y realiza (práctica) en instituciones (estatales o privadas), y toda institución es ya parte de un campo político. Así mismo, los enfermos actuales y los potenciales, trabajan en, usan o constituyen instituciones por las que la sociedad está organizada, por lo que tampoco hay individuos que estén fuera de un campo político. Así pues, el cáncer está asociado al modo cómo funcionan, se desarrollan y transforman las instituciones, tanto como enfermedad (que se sufre) y como problema científico.

Ahora bien, toda institución nace, se transforma y articula con otras instituciones con el objetivo último de organizar y dinamizar políticamente la efectiva producción, reproducción y desarrollo de la vida humana en sus campos económicos, culturales y ecológicos.

³⁰ “[...] ‘system biology’ companies are getting from the marketplace. Investors might see system biology as another technology platform, something they have increasingly shied away from in favor of more product-oriented plays. This attitude from the money-men is unlikely to change unless system biology comes up with tangible results to show to investors. [...] It’s clear that top management [of Lilly System Biology Inc.] expects to have some real impact throughout the company, seeing that \$140 million is committed to the facility (looking at network pathways using different genomics and proteomics technologies)”, (Mack, 2004, pp.1223–24.)

Así pues, la aplicación de la ciencia sobre el cáncer (que hacen los institutos de investigación básica, ya sea estatales o privados) se traduce en tecnologías (desarrolladas generalmente por las grandes corporaciones) y, a su vez, la tecnología se traduce en una manipulación de la naturaleza (vía obreros o trabajadores) y de las ciencias (vía científicos) sobre las cosas físicas y vivientes. Ahora bien, el campo económico de la totalidad humana proporciona los criterios fundamentales a la tecnología (producir, distribuir, etc.) y se determina a su vez por ella. Pero es la política quien da criterios prácticos (o modos de realización social) institucionales a la economía, que está (sin embargo) condicionada por las formas y sistemas de organización económica.

Sin embargo, las instituciones de salud, que nacieron para realizar los frutos del conocimiento biomédico y clínico, se mercantilizan y subsumen dentro de la dinámica capitalista, donde la vida de las personas no es más importante que el valor de cambio y la ganancia: sin dinero, sin prestación social, sin derechos, no hay servicio (valor de uso). No hay vida.

Las instituciones se abstraen de su concatenación social, para diluir la responsabilidad que tienen para con la comunidad política que las funda. Por ejemplo, la ciencia se deslinda de su responsabilidad tecnológica, económica y política, cuando niega, encubre o abstrae el carácter ético y la intersubjetividad de su praxis y del “problema” que estudia.³¹

El cáncer se sumerge entonces dentro de la causalidad de la destrucción de los ecosistemas y de la vida humana, es decir, dentro de la modernidad y sus instituciones, donde los avances de la ciencia y la tecnología no se realizan en la vida existencial de los seres humanos (Kogevinas, et al., 1997).

Toda comunidad política que se institucionaliza lo hace desde procedimientos de validez y de organización política (legitimidad) que busca el consenso democrático³² y racional de sus participantes, y por la que emergen instancias de representatividad y gobernabilidad. En el caso de la ciencia, la comunidad política emerge también desde los criterios de científicidad que marcan sus fronteras, y también existen instancias de gobierno y de representación. Pero las estrategias políticas de las instituciones científicas que estudian los procesos patológicos suelen estar determinadas por las directrices y criterios que establecen las macro-instituciones de salud, y el Estado en general.

Así pues, el Estado representa una macro-institución, es decir, un poder instituido que, mediante un acuerdo nacional, establece una norma, una constitución, desde el que nacen los poderes e instituciones que actualizan y regulan el sistema de derecho que rige la comunidad.

³¹ La consideración de esos principios mostró (ontológicamente) la subjetividad del paciente y del investigador que no son sólo células ni ideas sino una objetividad intersubjetiva, social. Mostró también (éticamente) que el cáncer como “problema”, es el de un enfermo y un investigador que son sujetos concretos vivos, corporales y subjetivos, y no sólo “cosas” vivas, no sólo mercancías vivas (explotados).

³² “La democracia en su fundamento, es un principio normativo [...], es un tipo de obligación que rige *dentro* del ámbito de la subjetividad (siempre intersubjetiva) de cada ciudadano, y que anima por dentro todos los momentos arquitectónicos de la política”, (Dussel, 2006, p.79).

Sin embargo, las instituciones se reifican cuando los poderes (representativos) que dimanan de su comunidad se absolutizan como “eternos” y se asumen como fuente (por su “astucia”, “sabiduría” o “dinero”) del poder político. Actualmente, puede verse cómo a nivel mundial las macro-instituciones (estados) están siendo dirigidos por grupos y corrientes (bloques hegemónicos en el poder) que, fetichizando su poder, imponen sobre la comunidad política (la depositaria inmanente de todo poder), el pueblo y los ciudadanos, las políticas neoliberales de salud, ciencia, los planes y programas de estudio, los criterios de validez y de legitimidad, etcétera.

Tal corrupción de la institución, que rompe todo principio democrático (nunca reducible a un ámbito electoral), se expande en el espacio político y en múltiples micro-instituciones y hace del sujeto, ya sea enfermo, estudiante o investigador, un “dominado” por tales políticas y actor “pasivo” en el rumbo de su comunidad y de sus instituciones.

El cáncer, como problema de la comunidad humana, hace manifiesto este poder fetichizado cuando se contrastan las indicaciones, necesidades y conocimientos de salud pública con la realización de medidas estatales que respondan a estos retos. Las alertas y recomendaciones para la prevención e investigación del cáncer, expresadas desde múltiples instituciones internacionales como la ONU y la IARC, se han vuelto “buenas intenciones” ante esta incapacidad y desinterés político para realizar transformaciones sociales.

El cáncer, como problema humano, se subsume de este modo dentro de la política fetichizada de la modernidad, que eterniza la dominación y opresión de la comunidad política para buscar poner fin a la historia, reducir el trabajo, la vida y la razón a una queja... a un lamento sin fin.³³

Pero la política no se manifiesta sólo como un orden institucional dado y establecido, sino como una acción política en un espacio y tiempo concretos. Es en este nivel donde se exponen y confrontan las teorías de las acciones, las voluntades, las lógicas de las luchas políticas por la hegemonía, la manera del ejercicio del poder y el uso monopólico de la coacción para hacer respetar o negar el bien común.

Para cada problemática social abstracta hay siempre una dinámica de acciones y conflictos concretos, con actores y sujetos en un espacio geopolítico complejo. Dentro de esta dinámica, la ciencia no tiene la última palabra, ni para el desarrollo de una cura, ni en la disminución de la gravedad de esta enfermedad. Sin embargo, como vimos en este trabajo, mientras que en Estados Unidos se niega científicamente el carácter cancerígeno de varias sustancias de uso industrial y mercantil, simultáneamente en Europa se afirman, es decir, la lucha económica deviene política al mismo tiempo que científica. Así pues, la ciencia quizás no tiene la última palabra, pero representa una pieza clave en la dinámica institucional y económica del sistema-mundo.

³³ Para el gran ideólogo de la modernidad, Francis Fukuyama, el capitalismo o más bien el capitalismo liberal representa el “punto final de la evolución ideológica de la humanidad” y “la forma final del gobierno humano”

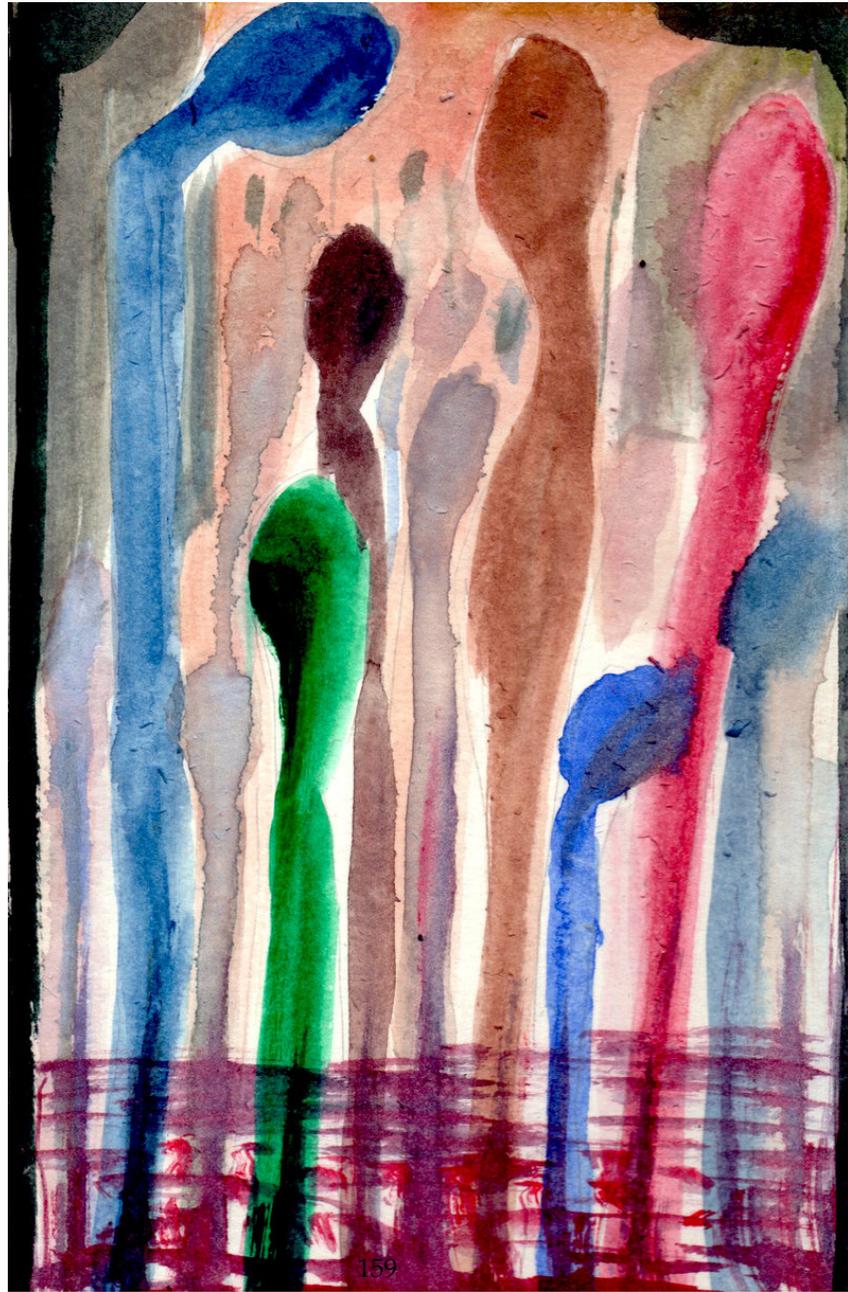
Ahora bien, el incumplimiento del cometido ético-material por el que fueron creadas las macro y microinstituciones, hace que las víctimas respondan con protestas, movilizaciones y organizaciones. Las víctimas toman conciencia de su subjetividad (intersubjetiva) negada y excluida pero potencialmente transformadora, crean un consenso crítico y organizado sobre su situación y sobre su futuro (Cfr. Zemelman, 1989), que se vuelve disenso, lucha, rebeldía para el bloque hegemónico en el poder.

Así es como súbitamente nos descubrimos ante la construcción de voluntades sociales de acción, que abren el horizonte de posibilidades hacia futuros no previstos, donde la factibilidad de constituir y/o renovar las instituciones dependerá de la fuerza social, de la teoría crítica y de sus acciones estratégicas.

Desde esta perspectiva, la vida política de un país se presenta como la forma en que sus fuerzas sociales han podido transformarse en fuerzas políticas, y de cómo éstas pueden ser capaces de crear condiciones inéditas para la emergencia de nuevas fuerzas sociales, de nuevas instituciones.

La historia de la humanidad ha podido corroborar la factibilidad de transformaciones parciales y radicales del orden sistémico, y nos enseña los riesgos (de fetichizarse) así como de los beneficios (derechos y justicia) que se han ido ganando en su tormentosa travesía.

⊙ *Esta es una página en blanco.* ⊙



El paradigma de complejidad no «produce» ni «determina» la inteligibilidad. Únicamente puede incitar a la estrategia/inteligencia del sujeto investigador a considerar la complejidad del problema estudiado. Incita a distinguir y a hacer comunicar en lugar de aislar y poner en disyunción, a reconocer los rasgos singulares, originales, históricos del fenómeno en lugar de unirlos pura y simplemente a determinaciones o leyes generales, a concebir la unidad/multiplicidad de toda entidad en lugar de heterogeneizarla en categorías separadas o de homogeneizarla en una totalidad indistinta. Incita a dar cuenta de los caracteres multidimensionales de toda realidad estudiada.

Edgar Morin, *Ciencia con consciencia*.

* * *

Como bien lo describió Susan Sontag, el cáncer se ha vuelto una metáfora con la que viven sus enfermos, ese estigma que ilumina de un modo agónico un destino (la muerte) que aunque todos compartimos, nadie lo “vive” ni “lo sufre” de la misma forma (Sontag, 1978). Era nuestro propósito incluir de alguna manera este significado cotidiano y singular de esta enfermedad, porque sabíamos que era parte sustancial de la complejidad que el “cáncer” entraña en su significado, pero ni el tiempo ni la capacidad nos permitió llegar a ese nivel de comprensión, que hubiera requerido quizás, otro lenguaje y otro modo de pensarse.

Nuestro objetivo fue el de comprender la enfermedad desde el espacio de problematización científica, y aunque en ello sacrificamos gran parte de esa complejidad vivencial, nos encontramos con la complejidad física, biológica y social del cáncer que, si bien se expresa en un lenguaje poco cotidiano (como todo trabajo científico), aborda igualmente cuestiones profundas y enigmáticas que afectan sin lugar a dudas el modo como se piensa cotidianamente la enfermedad.

Comprender la complejidad del cáncer desde una visión científica es ya un reto sumamente pretencioso y riesgoso, y más si se parte de un trabajo individual de corte académico, de por sí limitado. Los efectos se hicieron notar en este trabajo cuando, mientras más se ampliaba el espacio de problematización, más se perdía precisión en el alcance específico de las aseveraciones.

A pesar de esta inmanente limitación, consideramos que hemos planteado un número justo de argumentos y retomado las suficientes pruebas experimentales para proponer diez niveles jerárquicos de complejidad, que resumen gran parte de los retos y debates intra, inter y transdisciplinarios que se abordaron en este trabajo, y que pueden ser el punto de partida para una nueva visión de la complejidad del cáncer.

LA COMPLEJIDAD MOLECULAR DEL CÁNCER

Con el aumento en el alcance de las metodologías experimentales (escala genómica) se ha mostrado el carácter sistémico de las interacciones, mecanismos y genes

que actúan simultáneamente en una célula y que la hacen tener un estado celular específico. Esta enorme cantidad de información hace palpable los límites de las metodologías mecanicistas que se enfocaron (y abstrajeron) en vías y genes específicos del cáncer, llegando a plantear incluso que el cáncer podía entenderse con la mutación de uno o más genes, reduciendo y definiendo su complejidad a una interacción abstracta y lineal de componentes moleculares intracelulares.

Para poder integrar esta enorme cantidad de información del sistema molecular de la célula, y superar la abstracción metodológica que hizo el reduccionismo mecanicista, se ha planteado la biología sistémica como una alternativa para interpretar e integrar la información experimental específica mediante algoritmos computacionales. Sin embargo, la construcción e interpretación de estos algoritmos no se deduce de las descripciones moleculares *per se*, sino de nuevos conceptos y categorías como los emanados de la física de los sistemas complejos (autoorganización, redes complejas y no linealidad) que, mediante principios organizativos, articulan la lógica de la totalidad de las interacciones y la de los agentes involucrados.

En este trabajo usamos el modelo de redes complejas como un esqueleto conceptual en la articulación y comprensión de la información experimental del cáncer. Y aunque el estudio aún requiere un desarrollo mayor, pudimos ver que los efectos de daños en genes (como p53) se comprenden al ubicarlos en la estructura topológica y en las propiedades emergentes (como robustez y jerarquía modular) de tales redes.

LA COMPLEJIDAD HISTOLÓGICA DEL CÁNCER

Pero la célula no está en un ambiente abstracto ni experimental. Los estudios sobre el microambiente celular y las interacciones mesénquima-epitelio en el origen y desarrollo del cáncer, confirman que el nivel mínimo para comprender la emergencia del fenotipo celular canceroso (como propiedad emergente de los sistemas moleculares de la célula) es el nivel histológico. Así mismo, tanto la constitución de un tumor como los procesos metastáticos sólo pueden explicarse dentro de una dinámica de citodiferenciación e histogénesis, donde las células cumplen o no un papel sistémico en la formación de estructuras funcionales y tridimensionales dentro del organismo multicelular.

La complejidad de las dinámicas celulares en la arquitectura histológica ha sido abordada por los estudios ontogénicos y morfogenéticos, usando comúnmente conceptos y metodologías sistémicas que trascienden los límites de las descripciones mecanicistas e incluso genómicas. En este trabajo se enfrentó este reto con la utilización teórica del modelo de tensegridad, como una propiedad que permite explicar la concatenación biomécanica y jerárquica de la forma celular (citoesqueleto) con el microambiente (matriz extracelular), el tejido y la estructura de la que forma parte, donde el cáncer emerge como una pérdida de la regulación y control biomecánico del tejido y de su forma celular.

LA COMPLEJIDAD FÍSICO-BIOLÓGICA DEL CÁNCER

Las estructuras funcionales y tridimensionales que forman los tejidos son, a su vez, parte de niveles y sistemas superiores de organización celular, donde el cáncer evoluciona hacia su metástasis. El estudio general de estos niveles resultó en la construcción teórica de una visión del organismo como un proceso constructivo: desde el componente molecular (parte) hacia el desarrollo metastático (todo). En este proceso pudo verse que la construcción de la complejidad del organismo incluye las propiedades emergentes de cada sistema de interacciones y nivel de organización, proceso que se asemeja al concepto sistémico del desarrollo del organismo, y que nos hace concebir al cáncer como una disrupción jerárquica de los mecanismos físico-biológicos de organización y desarrollo del sistema multicelular.

Pero el cáncer aparece en un organismo adulto que no está viviendo una construcción ontogénica de su cuerpo. El estudio del organismo multicelular adulto refiere a otros dos procesos sistémicos esenciales en su sobrevivencia: la adaptación inmediata a los cambios del ambiente (homeostasis) y el mantenimiento de sus estructuras celulares tridimensionales (morfoestasis).¹ Sólo desde esta perspectiva del todo a las partes (someramente planteada en este trabajo), será posible comprender las formas en que las acciones y los hábitos del organismo (como fumar) influyen jerárquicamente en los procesos y estructuras celulares para causar un cáncer. Desde esta visión “deconstructiva” concebimos al cáncer como una disrupción jerárquica de los procesos de adaptación y mantenimiento físico-biológico del sistema multicelular.

Ambas visiones (de la parte al todo y viceversa) se refieren a un organismo donde los procesos ocurren simultáneamente. Aunque la unidad conceptual de estas visiones trascendía nuestras capacidades, su planteamiento diferenciado en un marco conceptual común nos permitió proponer una historia natural “compleja” del cáncer, así como ubicar dos de las principales disciplinas que definen tales enfoques: la genómica-funcional y los sistemas complejos. Es así que el reto de unir ambas visiones se presentaba como un reto interdisciplinario que, aunque no se resolvió, sí pudo ubicarse una posible salida: conciliar dos de sus principios organizadores, donde el todo es más que la suma de sus partes (propiedades emergentes de sistemas complejos) y que el todo es menos que la suma de sus partes (donde las cualidades de un todo no explican los mecanismos que lo constituyen). Ambas cualidades se conservan en el uso de los modelos de redes y tenseguridad y, por lo tanto, son ya un paso en la comprensión interdisciplinaria de la complejidad físico-biológica del cáncer.

La complejidad del cáncer no termina en el nivel del organismo abstracto que interactúa con un ambiente abstracto también: la última, y quizás más importante propiedad emergente del organismo multicelular, es la de la mente humana que hace de este organismo abstracto un organismo humano, parte de una especie

¹ Tanto el concepto de homeostasis como el de morfoestasis se refieren a procesos no erigidos desde las cualidades de sus componentes, sino de principios de auto-organización y retroalimentación de sistemas.

humana que ha transformado y evolucionado con su ambiente. El problema que nos interesa en este trabajo es, pues, el del cáncer en el cuerpo de un humano, y no sólo en el de un “organismo multicelular” o animal en general.

LA COMPLEJIDAD DEL AMBIENTE Y TEMPORALIDAD DEL CÁNCER

Se ha definido al cáncer como una enfermedad compleja porque interaccionan en su causalidad múltiples factores, no sólo internos sino externos al organismo mismo. En este trabajo organizamos tales factores en cinco niveles, que representan espacios de causalidad (ambiental y temporal) y modos de comprensión distintas. Así, pudimos ubicar al organismo enfermo (con cáncer) dentro del ambiente y temporalidad de millones de años (nivel evolutivo de la enfermedad); dentro del espacio y temporalidad social (nivel histórico); dentro del espacio y temporalidad tecnocientífico (nivel médico-tecnológico); y dentro del espacio y temporalidad cotidiano (nivel ético-político).

Cada uno de estos espacios y tiempos definen al organismo como individuo de un todo social diferenciado, que va desde la población de su especie hasta la comunidad familiar y política del enfermo. La comprensión de los modos en que cada ambiente y todo social están condicionando, causando o determinando la enfermedad, requiere una investigación más extensiva y transdisciplinaria que la realizada en este trabajo, pero el ordenamiento realizado plantea ya un plano (horizontes y cuestiones) lógico (concatenación de temporalidades) para la construcción de nuevos puentes de comprensión que puedan trascender el planteamiento abstracto de los “factores” cancerígenos.

LA COMPLEJIDAD DEL CÁNCER COMO INDIVIDUO Y PROCESO CULTURAL

Al abordar el reto interdisciplinario entre la física de los sistemas complejos y la biología genómico funcional, pudimos ver que las “disciplinas” no eran unidades coherentes y absolutas, sino enfoques que históricamente habían respondido tanto a la crisis de metodologías, supuestos o paradigmas anteriores, como a los modos y la gravedad con que la enfermedad se presentaba en cada época y contexto de investigación. Es decir, el cáncer como problema social no sólo hace referencia al estudio epidemiológico de la enfermedad (sus factores “ambientales”), sino también al problema de la “ciencia del cáncer” como un problema social.

Lo que tenemos entonces es que con la consideración de lo social en el cáncer emerge el “enfermo como sujeto con un organismo físico-biológico” como problema, esto es, lo social como objeto de estudio; pero también emerge el sujeto de ese estudio, es decir, la comunidad científica y el investigador que estudia tal enfermedad.

Aunque gran parte de la ciencia omite o abstrae metodológicamente el problema de su subjetividad, la complejidad social del cáncer se presenta como una unidad indisoluble e irreductible entre el objeto y sujeto del cáncer, es decir, el cáncer como un problema físico-biológico (enfermo e investigador) y epidemiológico (am-

biente), de la mano del cáncer como problema histórico de la enfermedad (el sujeto del organismo enfermo) y de la ciencia que lo estudia (el sujeto de la ciencia). Nace así la complejidad social del cáncer.

LA COMPLEJIDAD OBJETIVA DE LA DIMENSIÓN SOCIAL DEL CÁNCER

Pudimos ver en este trabajo que los estudios epidemiológicos y estadísticos sobre el cáncer se comprenden en relación con los estudios y definiciones sobre el “desarrollo” humano, que implican ya el espacio geopolítico y cultural donde el cáncer existe.

Sin embargo, el estudio estadístico del “desarrollo” que muestra las desigualdades y contradicciones que rodean y determinan su problematización social es incapaz de explicar por sí mismo las causas de esta situación histórica que vive la humanidad y de plantear alternativas de transformación social.

Al poner como “objeto” de estudio esta situación social (de educación, salud, democracia y trabajo)² las ciencias sociales abordan ya la investigación de lo político, económico y social desde metodologías no reducibles a las de las ciencias naturales, que marcan por lo tanto no sólo un cambio en el objeto de estudio sino en los mismos criterios de cientificidad. Esta amplitud de los criterios de demarcación de la ciencia no ha significado que presenten formas totalmente distintas de “ver” la complejidad de los procesos, ya que la visión que generaliza y busca leyes de lo social (método nomotético), como lo hace la física con la naturaleza, camina de la mano de la visión que asume sus eventualidades y sucesos históricos (ideográfico), como lo hace la biología con la naturaleza.

La comprensión de esta historicidad y sistematización de lo social ha planteado al mundo actual como el resultado de sucesivos procesos económicos, políticos y sociales que lo han constituido como un sistema mundo capitalista, es decir, como una totalidad social histórica de individuos cuya producción, reproducción y desarrollo de su vida se ve “gobernada” por la dinámica de acumulación del capital, donde los “libres productores” utilizan el “libre” trabajo en la producción de “libre” mercancía, y donde “libre” significa estar disponible para su compra-venta en un mercado que tiende a absolutizarse. Esta sistematización de la economía capitalista es abstracta si no se ubica con respecto a la emergencia histórica de la modernidad, donde el trabajo, el lenguaje y la vida de los países periféricos (hoy llamados “en desarrollo”) dependerán geopolíticamente del centro de esta economía-mundo, que antes era sólo Europa y hoy es principalmente Estados Unidos. Así pues, las dos caras de la modernidad: la destrucción sistemática de la vida y de la humanidad, que ya se muestran indirectamente en las estadísticas sobre el cáncer, cobran, desde esta perspectiva histórica y social, su verdadera dimensión y gravedad sistémica.

² Variables del “desarrollo” y problema por antonomasia de las ciencias sociales.

LA COMPLEJIDAD SUBJETIVA DE LA DIMENSIÓN SOCIAL DEL CÁNCER

El carácter subjetivo del estudio del cáncer emerge desde varios momentos de su investigación. El primero, cuando le damos al cuerpo enfermo un carácter subjetivo, es decir, cuando consideramos al organismo como una persona concreta que piensa, siente y muere.

El segundo, al darle a la razón y a la ciencia una corporalidad, hacemos que el estudio del cáncer sea el de un sujeto científico existente (con cuerpo), a veces explícitamente presente, como en los cuadros de la objetividad de Humboldt, pero la gran mayoría de las veces oculto y abstraído de las metodologías científicas.

En el tercer momento, el sujeto emerge cuando se comprende el carácter intersubjetivo de la objetividad científica. Es decir, el hecho de que los principios ontológicos que guían la empresa científica y que ponen al objeto como un determinado problema de comprensión, fueron constituidos desde la comunidad de comunicación, que a su vez constituye la subjetividad científica y que se manifiesta socialmente como instituciones de investigación y docencia. El cáncer aparece como problema científico inter o transdisciplinario precisamente desde los espacios de una subjetividad científica diferenciada que ve de manera distinta una realidad aparentemente unívoca y objetiva.

LA COMPLEJIDAD DEL CÁNCER EN SU CONCRECIÓN HISTÓRICO-SOCIAL

La totalidad histórica y el sujeto convergen en una realidad concreta y cotidiana. El problema del cáncer se diferencia ahora de sus universalismos para mostrar la especificidad de un sujeto concreto.

La gran mayoría de los enfermos del cáncer son y serán pobres, excluidos y explotados por el sistema-mundo capitalista, donde la vida del sujeto concreto está supeditada a su lógica sistémica.

El sujeto concreto del cáncer está también en las estadísticas de exclusión sanitaria y cultural, es también el sujeto explotado que se enferma por su misma ocupación, es también el consumidor que reproduce hábitos y costumbres impuestos. Tanto los enfermos de cáncer como los científicos que estén libres de estas condiciones de exclusión no son la regla sino la excepción. El cáncer será la segunda causa de muerte para más de siete mil millones de personas que no pueden gozar de los frutos de la ciencia, la tecnología y la producción humana. Quizás en algún futuro el cáncer sólo sea un problema del cuerpo, pero en la situación actual el cáncer debe asociarse con la injusticia de un sistema histórico: la víctima de la enfermedad es también la víctima de la modernidad.

Es desde esta situación del sujeto concreto donde se legitiman y fundan una ética y una ciencia crítica que enmarquen su comprensión en la lucha por la producción, reproducción y desarrollo de la vida de los sujetos concretos, y, por lo tanto, en el interés de la justicia y de la lucha contra la penuria concreta y nunca más desde el contexto de estadísticas y cuerpos "injustamente" abstractos.

LA COMPLEJIDAD DEL CÁNCER COMO RETO POLÍTICO

Aunque el cáncer se relaciona con hábitos y situaciones de exclusión social, la responsabilidad y solución de este problema se ha delegado y abstraído al ámbito de la investigación científica, para así rodear los retos históricos que plantea su componente social.

Pero cuando se incluyen la subjetividad y la totalidad concreta dentro de una comprensión crítica del cáncer, se hace un deber ético darle a la comprensión científica un sentido transformador y no meramente instrumental al servicio de una sociedad éticamente irresponsable.

La desfetichización de los sistemas conceptuales que se muestra en el debate interdisciplinario va de la mano de una desfetichización de la totalidad concreta: el mundo puede cambiarse tanto como los modos de comprenderlo, porque el mundo lo creamos nosotros desde nuestra corporalidad intersubjetiva. La comprensión crítica de esto deviene en la responsabilidad teórico-práctica con respecto a las víctimas de la enfermedad y de la modernidad.

Sin embargo, la acción de cambiar la totalidad concreta se realiza en el ámbito político de las instituciones donde se realiza social y prácticamente nuestra comprensión de un problema como el cáncer.

Es así que el reto de enfrentar la complejidad del cáncer se plantea concretamente como el reto político de transformar (deconstructivamente) y/o crear (constructivamente) las instituciones necesarias para la efectiva resolución de su complejidad.

Las responsabilidades son diversas e incluyen, por supuesto, a la macroinstitución que representa el Estado de cada país y de México en particular. Este trabajo dimana de la conciencia de esa responsabilidad para la institución inmediata de donde emerge: la UNAM, y para el espacio pedagógico que ya comienza a cubrir con esfuerzos de centros multidisciplinarios y de complejidad.

LA COMPLEJIDAD DEL CÁNCER COMO COMPLEJIDAD DE LO REAL

Desde estos niveles de complejidad relacionados con la comprensión y resolución del problema del cáncer, podemos plantear al cáncer como un modelo de realidad, es decir, como un proceso que en su complejidad específica recorre jerárquicamente los diversos campos de la realidad humana, convirtiéndolo así en un problema idóneo para comprender y transformar los puentes que unen los diversos campos de la complejidad humana.

Este trabajo representa una metodología de problematización que tuvo un suceso teórico común: la complejidad de un sistema físico-biológico y social emerge como una crisis en los paradigmas o disciplinas que lo estudian, y cuando la abstracción que hacen (ya sea por cuestiones metodológicas o ideológicas) de los contextos y sistemas superiores, o de la especificidad e historicidad de sus componentes, se vuelve el impedimento de su comprensión y transformación.

Es precisamente por estas crisis y limitaciones que surgen nuevas o renovadas propuestas teóricas, experimentales, sociales y políticas que buscan ampliar el margen de concreción (y disminuir el de abstracción) de las disciplinas o paradigmas y de la misma vida humana.

Con esta metodología no buscamos excluir al proceso de abstracción de la investigación (lo cual no sólo es imposible sino obtuso), sino que, como diría Hegel, no dejar que las ramas nos impidan ver el árbol, ni olvidar que ese árbol es parte de una selva en algún país, donde quizás esté un pueblo construyendo con su madera nuevas formas de pensar y de habitar el mundo.

Es decir, siempre tener conciencia del sistema social, biológico y físico del que se forma parte, aunque hagamos abstracción del mismo para estudiar y/o transformar uno de sus procesos, ello resume la intención y el recorrido utilizado en este trabajo.

Pero como también hemos querido mostrar en este libro, los estudios que se encargan de entender las diferencias de las “ramas” son también claves para entender cómo vive y funciona ese “bosque” de problemas que el cáncer representa. Ni partes aisladas ni totalidades sin diferencias, sino un continuo ejercicio por poner en relación las abstracciones y evitar reificar o cosificar los modelos simplificados que usamos para desentrañar la complejidad.

Desde el siglo pasado, la historia y la filosofía de la ciencia nos han ayudado a entender estos límites en las perspectivas holísticas y reduccionistas cuando estas se deshistorizan, se idealizan o se imponen políticamente como paradigmas dominantes.³ Es por esto que la metodología utilizada en este libro busca contribuir con representaciones que permitan enfrentar inter y transdisciplinariamente la enfermedad, teniendo claro que la complejidad histórica del cáncer no puede ser explicada sólo con una metodología que la nombra, sino como un ejercicio continuo de debate entre múltiples actores, incluyendo, por supuesto, a los afectados de la enfermedad.

Mi apuesta es que estos esquemas y planos metodológicos puedan servir para comunicar desafíos entre diversos frentes de lucha, y poder así contribuir a una comprensión más histórica del desafío planetario que el cáncer abre.

³ En otros trabajos he abordado este enfoque filosófico de las abstracciones sobre el cáncer. Cfr. Valadez-Blanco (2016).

⊙ *Esta es una página en blanco.* ⊙

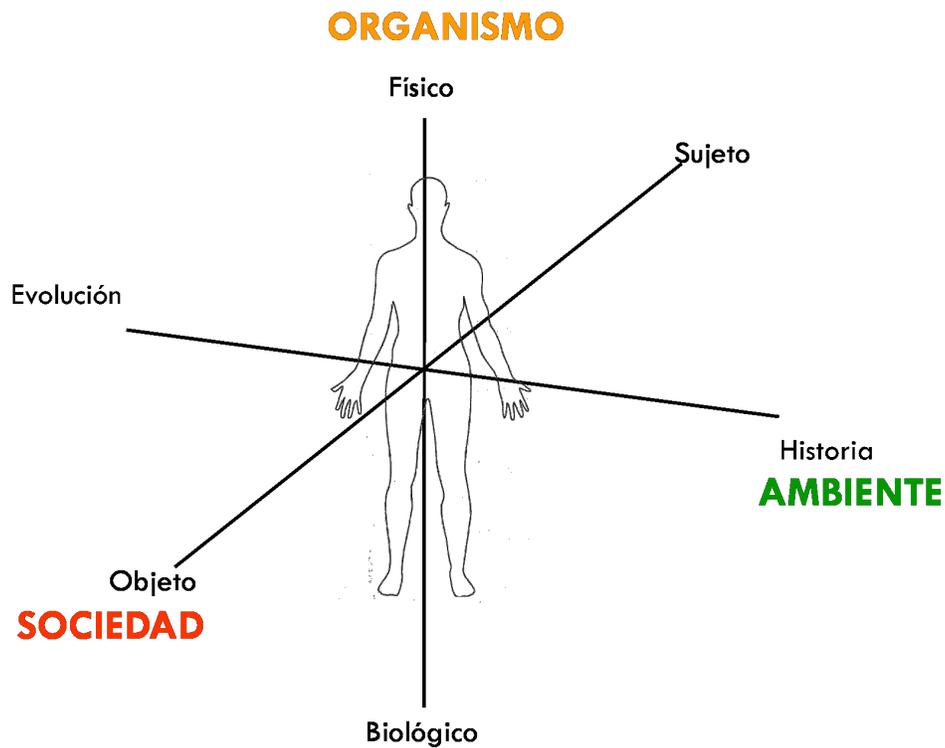


Figura .1: Los tres campos o dimensiones teórico-prácticas donde el organismo y la enfermedad se encuentran.

Todo estudio del cáncer debe comenzar por considerar al menos tres campos o dimensiones teórico-prácticas donde el organismo y la enfermedad se encuentran (ver figura .1). Estos son:

- 1) Desde las ciencias biomédicas se comienza por la dimensión físico-biológica que constituye al organismo en cuanto tal, recordando que los procesos biológicos no están por encima de las restricciones físicas, ni tampoco son reducibles a ellas.

- 2) Atravesando temporalmente se encuentra la dimensión ambiental, donde los diversos hábitats y contextos agrupan los momentos donde el organismo se desarrolla, manifiesta y existe, recorriendo desde los procesos evolutivos hasta los procesos históricos que han determinado y determinan los modos de manifestación de enfermedades como el cáncer.
- 3) En el tercer plano se encuentra la dimensión social del cáncer como objeto y como sujeto de estudio, que nos recuerda el carácter ético y humano del enfermo y de la misma investigación sobre la enfermedad.

Estas tres dimensiones representan tanto el espacio de complejidad que el cáncer atraviesa en sus diversos momentos de aparición, estudio y tratamiento, como los procesos “normales” que no son exclusivos de la enfermedad.

PLANTEAR LOS PROBLEMAS

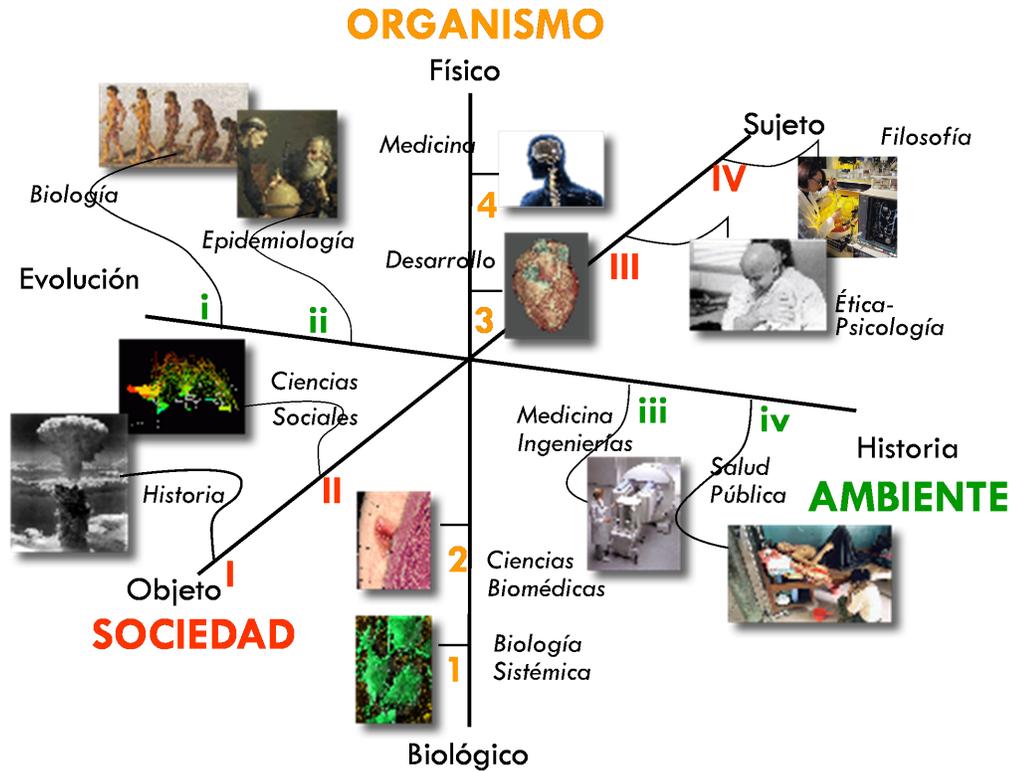


Figura .2: Espacio de complejidad de la enfermedad.

Una vez considerados los campos o dimensiones de complejidad es necesario ubicar en ellos los principales problemas relacionados con la enfermedad, acotando de este modo el espacio de complejidad general a lo que concierne a la enfermedad en cuanto tal.

Un ejemplo de esto puede ser lo siguiente:

Los componentes y mecanismos moleculares que incluyen los oncogenes, los genes supresores de tumor y los procesos biomecánicos representan un campo de estudio propio de la biología sistémica que integra la información y experimentos a escalas genómicas (1). El cáncer implica también procesos que trascienden el nivel intracelular y que van desde alteraciones histológicas (2) donde emergen los tumores hasta el proceso de metástasis que implica la alteración de órganos (3) y sistemas globales de regulación (4). Todos estos procesos son estudiados por las ciencias biomédicas y médicas, así como por investigaciones interdisciplinarias sobre el desarrollo de las formas vivas.

En la dimensión ambiental podemos ubicar los procesos evolutivos y las restricciones ambientales involucrados en el origen y desarrollo de la enfermedad (i); los cambios en la incidencia y gravedad del cáncer en diversas etapas y contextos históricos (ii) que han llevado al establecimiento de líneas de investigación que a su vez se han manifestado en diversos modos de aplicación tecnológica (iii) y en el establecimiento de políticas y estrategias de salud en todos los niveles sociales (iv). Todo ello se relaciona con los campos de estudio de las ciencias biológicas y físicas, así como de la epidemiología, la medicina, las ingenierías, la política y la psicología.

En su dimensión social, el cáncer se manifiesta estadística y específicamente como un problema dentro del contexto histórico donde se ha desarrollado y cuyo estudio muestra el espacio geopolítico estructuralmente desigual y contradictorio (I) que determina la salud mundial. El estudio de las causas de estas contradicciones (como la creciente industrialización y expansión de hábitos como el de fumar tabaco), nos llevan a considerar las implicaciones del sistema capitalista sobre los diversos momentos de aparición, tratamiento, estudio y establecimiento de políticas sobre el cáncer (II). La dimensión social del cáncer se manifiesta también como la complejidad de los procesos psicosociales que vive el enfermo como sujeto y no sólo como objeto de la enfermedad (III). El sujeto de investigación es también la comunidad intersubjetiva que piensa de modos específicos al cáncer y que pueden estar generando una idea falsa, imprecisa o errónea de la enfermedad.

UBICAR LOS SISTEMAS

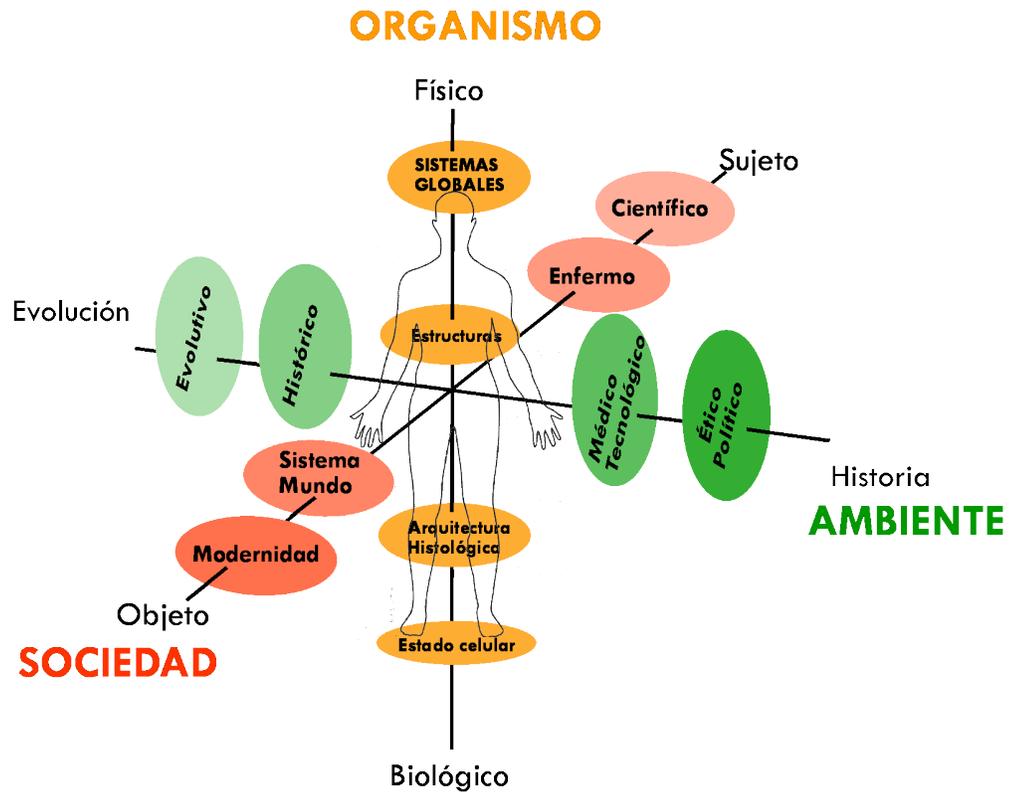


Figura .3: Problemáticas en las distintas dimensiones del cáncer

Una vez que se ha realizado el planteamiento del problema en su complejidad físico-biológica, ambiental y social, se pueden distinguir y organizar las problemáticas relacionadas con el cáncer en sistemas y categorías específicas, con el objetivo de distinguir ahora los diversos procesos generales relacionados con el cáncer. Se avanza así del plano general y problemas abstractos a niveles y procesos más concretos.

- 1) En la dimensión físico-biológica se pueden establecer cuatro grandes sistemas:
 - a) el estado celular como síntesis de múltiples procesos intracelulares, genéticos y epigenéticos, así como procesos biomecánicos; b) la arquitectura histológica donde se llevan a cabo procesos de citodiferenciación e histogénesis; c) el nivel de las estructuras tridimensionales con funciones sistémicas dentro del organismo, y d) el de los sistemas globales que permiten al organismo responder estructuralmente al ambiente.

- 2) En la dimensión ambiental, podemos ubicar otros cuatro niveles: e) el nivel evolutivo, que conlleva procesos de adaptación y/o variación en escalas de tiempo amplias; f) el nivel histórico, donde el espacio social cambiante de lo humano actúa como ambiente causal y como contexto de investigación; g) el nivel médico-tecnológico como espacio de realización del conocimiento sobre el cáncer para su prevención, diagnóstico y tratamiento; y por último, h) el nivel ético-político con los procesos cotidianos, psicológicos, existenciales, económicos y políticos en el enfermo y su familia, como en la sociedad en general.
- 3) En la dimensión social del cáncer existen procesos globales que pueden acotarse con la categoría de i) "modernidad", donde el j) "sistema-mundo capitalista" adquiere su significado complejo en las múltiples relaciones intersubjetivas y productivas. Así mismo, es necesario ubicar al menos dos rostros subjetivos del cáncer: k) el del enfermo, no sólo como cuerpo, sino como sujeto concreto, vivo, y l) el de nosotros mismos como sujetos de investigación científica, no separados de una determinación corporal ni social, aunque así se presente en toda "objetividad" de las investigaciones.

JERARQUIZAR Y PRIORIZAR PROCESOS

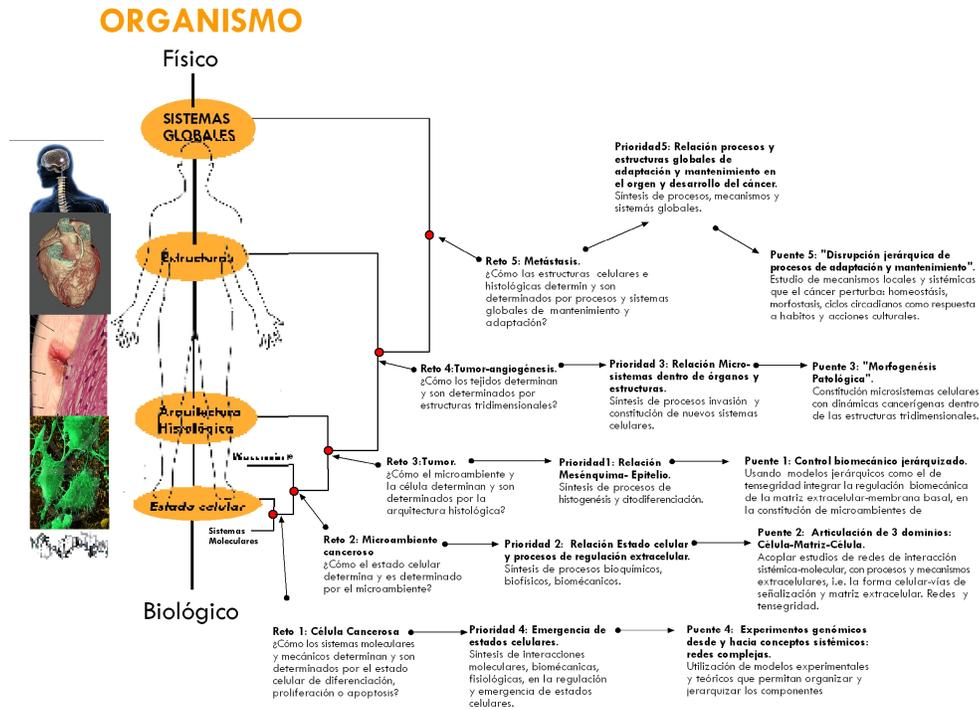


Figura .4: Jerarquización de procesos.

Los sistemas y categorías generales deben articularse con investigaciones que organicen y jerarquicen los principales procesos de cada sistema involucrado, plantear los retos (I), priorizando los trabajos (II) y realizando investigaciones y discusiones intra e interdisciplinarios (III).

“Encontrar al culpable” tendrá que hacerse en cada nivel y dimensión del cáncer, ya que todo parece indicar que no habrá una sola causa o mecanismo (culpable) para la comprensión y resolución de esta enfermedad. Sin embargo, la organización de los conocimientos puede guiarnos para encontrar los posibles principios, mecanismos y componentes que cumplan funciones relevantes (como nodos jerárquicos), dentro de los principales procesos relacionados con la enfermedad. Es decir, cada nivel debe ser problematizado y organizado de acuerdo a niveles superiores, y el punto donde ambos niveles se unen representan los puntos nodales prioritarios donde deberíamos concentrar la investigación.

Para los objetivos de este trabajo, solamente se pudo avanzar en la jerarquización de los procesos y problemáticas de la dimensión física-biológica del cáncer.

Podemos ubicar en el desarrollo de este nivel cinco grandes retos que siguen

un orden de construcción de la parte al todo, de la célula cancerosa (1) a la metástasis (5), del sistema molecular a los sistemas globales. Los retos se hacen evidentes cuando intentamos articular un proceso canceroso con una etapa ulterior o más compleja de la enfermedad, y que coinciden con procesos que articulan a los subsistemas dentro de sistemas mayores de organización y regulación dentro del organismo multicelular.

Cada reto plantea cuestiones no exclusivas de la enfermedad, sino procesos normales que aún se desconocen del todo.

Una vez que hemos planteado los retos, no necesariamente debemos seguir el orden que implica la reconstrucción del organismo. Aunque la mayoría de las investigaciones parten del sistema molecular, trabajos como éste muestran que quizás el reto más importante es el de comprender los procesos de regulación epitelio-mesénquima, donde convergen gran parte de los retos de la complejidad físico-biológica del cáncer. Partiendo de este nivel, es decir, de la interacción entre tejidos, deberemos ir hacia niveles inferiores (2, 4) y superiores (3, 5) para comprender su articulación dentro del enfermo.

Para cada reto y prioridad deberá desarrollarse un modelo de investigación que permita explicar los mecanismos, procesos y principios que sirven como puentes entre los diversos niveles y estados del cáncer. El desarrollo de estos puentes de investigación implica la discusión de los diversos marcos conceptuales de una misma disciplina y la construcción de puentes conceptuales y metodológicos con otras disciplinas, como el que se hizo con la ciencia de los sistemas complejos. Para el caso de la prioridad histológica, pudimos ver en este trabajo que los conceptos y modelos de redes complejas y tensegidad permiten explicar posibles mecanismos que articulan jerárquicamente el estado biomecánico de un tejido con la forma y estado de proliferación de las células. Así pues, las investigaciones sobre el cáncer en este nivel podrían abordarse experimental y teóricamente con modelos sistémicos como estos, los cuales serían un ejemplo de lo que podría hacerse en niveles de organización que trascienden la esfera celular e histológica, hacia los órganos y sistemas del organismo multicelular. El reto será converger estas piedras angulares en la reconstrucción de la complejidad de la enfermedad, tanto en los procesos constructivos (de la parte al todo) como deconstructivos (del todo a las partes) del cáncer.

ENMARCAR EL PROBLEMA EN HORIZONTES DE INVESTIGACIÓN

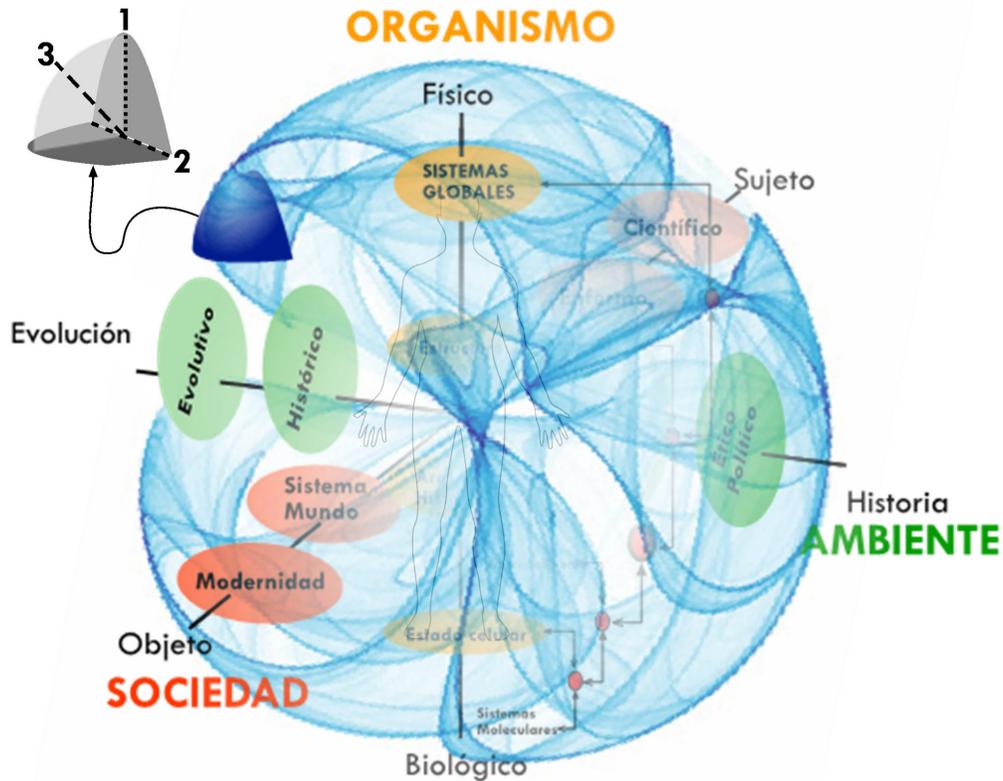


Figura .5: Problemática de los horizontes de comprensión.

Las investigaciones sobre cada sistema y dimensión del cáncer deberán articularse entre ellas, no de manera lineal sino dentro del espacio de complejidad integral. Para esto se requiere de al menos tres horizontes de investigación: el intradisciplinario (1), el interdisciplinario (2) y el transdisciplinario (3).

Individualmente, este horizonte se podría abordar desde el nivel licenciatura (1), el de la maestría (2) y el del doctorado (3), que requerirían (académicamente) que dentro de los planes de estudio se incorporen elementos, temáticas, cursos, para comprender cada espacio de complejidad, de tal modo que los puentes entre ellos sean el criterio fundamental de las evaluaciones de grado. Estos procesos de formación académica deberán ser articulados con nuevas políticas institucionales e incluso con la creación de nuevos institutos de investigación inter (2) y transdisciplinaria (3) donde puedan crearse estas unidades de comprensión transdisciplinaria y los modos para poder articularlas dentro de múltiples investigaciones, y de

este modo reconstruir la complejidad de procesos como el cáncer en su dimensión social, físico-biológica y ambiental.¹

Desde estas líneas de investigación se podrán establecer los principios, mecanismos o procesos que unen diversos niveles de complejidad y así poder diseñar de este modo programas de lucha contra la enfermedad que ataquen los nodos articuladores de cada sistema.

Aunque el trabajo de integración representa un postulado común en las grandes universidades y sistemas de investigación, el horizonte de síntesis se desdibuja fácilmente. Con la consideración de la dimensión social, ambiental y físico-biológica del cáncer, podemos ubicar ya un horizonte de comprensión más concreto que puede servir de guía para las investigaciones y discusiones de enfoques y trabajos especializados, como un paso en la reconstrucción de la complejidad sistémica del cáncer. El componente social de un proceso físico, el componente ambiental de un proceso social, el componente biológico de la sociedad humana, son sólo algunos de los retos que emergen ante este horizonte de comprensión.

¹ La construcción y desarrollo del Centro de Ciencias de la Complejidad (C3), en la Universidad Nacional Autónoma de México, es un ejemplo de la posibilidad de ampliar la infraestructura social para abordar problemas desde una perspectiva más sistémica e interdisciplinaria.

FORMULAR ESTRATEGIAS DE TRANSFORMACIÓN

Al ser no sólo un problema teórico, sino sobre todo ético y social, el cáncer implica la consideración de los modos de cómo poder realizar y accionar cambios, mejoras o transformaciones en los sistemas y horizontes en los que se desarrollan.

Los sistemas físico-biológicos, los ambientes evolutivos e históricos, y los procesos sociales objetivos y subjetivos no son sistemas absolutos ni cerrados. La comprensión crítica de la complejidad del cáncer plantea en su esencia la comprensión de las contradicciones históricas que están provocando la destrucción de la vida humana y de los ecosistemas. La posibilidad de una transformación en cualquiera de los planos y dimensiones del cáncer implica la transformación de los paradigmas y espacios académicos (1, 2), de los hábitos tanto de los enfermos como de los posibles enfermos (que somos casi todos) (3), la aplicación efectiva de los conocimientos para una distribución justa de tecnologías de prevención y tratamiento (4, 5), la generación de estrategias estatales en materia de salud pública y su relación con la cultura, la educación y la economía (6, 7). Cualquier estrategia contra el cáncer implica, por lo tanto, que la sociedad, el estado y la universidad, es decir, las diferentes comunidades intersubjetivas y políticas de una nación, asumamos nuestra responsabilidad ética, así como nuestra capacidad de transformar los sistemas de intervención que nosotros mismos construimos y reproducimos.

Pese a esta diversidad de espacios de transformación, en todas se pueden plantear tres horizontes de acción concreta: 1) el de la toma de conciencia de los sujetos responsables directos de cada espacio a través de procesos de formación e información sobre las causas e implicaciones del cáncer (I); 2) el de la organización de estos individuos para la creación de tácticas y estrategias (II) tanto para transformar las instituciones con las que se trabaja (como la UNAM) o trata ineludiblemente (Estado); o incluso para 3) la creación de nuevas instituciones que dirijan esta conciencia hacia objetivos de transformación parcial o global del espacio de complejidad (III). Existen varias experiencias históricas para cada una de estas acciones que se pueden retomar críticamente, e.g. las comunidades de base zapatista para el caso mexicano, o las instituciones educativas impulsadas por el Movimiento Sin Tierra en Brasil, que aunque responden a objetivos distintos, se relacionan con la necesidad de crear una sociedad gradualmente organizada y consciente que pueda tomar las riendas de su propia nación, de su propia salud y de su propia educación, dentro del contexto histórico y sistema en los que se encuentra.

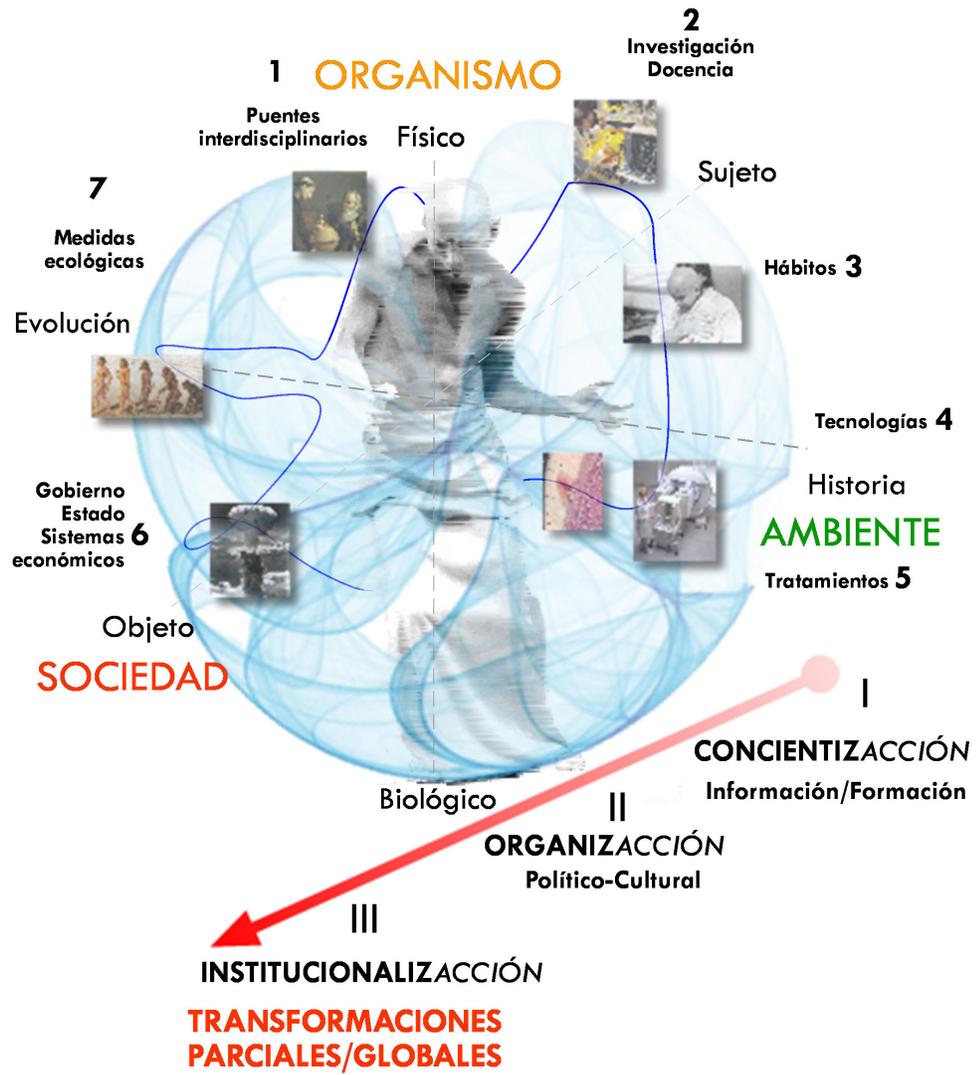


Figura .6: Estrategias de transformación.

BIBLIOGRAFÍA

- AAAS (American Association for the Advancement of Science), 2002. *The Puzzle of Complex Diseases*. Special Issue *Science*, 296(5568).
- Abbot, A., 2002. On the offensive. *Nature*, 416, pp.470–74.
- Aboeela, S. et al., 2007. Defining interdisciplinary research: conclusion from a critical review of the literature. *Health Services Research*, 42(1), pp.329–46.
- ACS (American Cancer Society), 2014. *The History of Cancer — First Cancer Diagnosis*. [online] Disponible en el sitio: <https://www.cancer.org/cancer/cancer-basics/history-of-cancer.html> [Consultado el 7 de mayo de 2018].
- Alberts, B., et al., 2002. *Molecular Cell Biology of the Cell*. 4th ed. New York: Garland Publishing Inc.
- Alison, M. R. ed., 2001. *The Cancer Handbook*. London: Nature Publishing Group.
- Anderson, A. R. & Quaranta, V., 2008. Integrative mathematical oncology. *Nature Reviews Cancer*, 8(3), pp.227–34.
- Aristóteles, 2005. *Física*. México: UNAM.
- Arnal, A., Ujvari, B., Crespi, B., Gatenby, R. A., Tissot, T., Vittecoq, M., & Thomas, F., 2015. Evolutionary perspective of cancer: myth, metaphors, and reality. *Evolutionary Applications*, 8(6), pp.541–4. <https://doi.org/10.1111/eva.12265>
- Barabási, A. & Oltvai, Z., 2004. Network Biology: Understanding the cells functional organization. *Nature Reviews Genetics*, 5, pp.101–13.
- Benítez-Keinrad, M., 2011. *Desarrollo: la odisea del organismo*. [e-book] México, DF: CopitarXives. <http://scifunam.fisica.unam.mx/mir/copit/>
- Bertalanffy, L. v., 1976. *Teoría General de los Sistemas*. México: FCE.
- Beyer, A., et al., 2007. Integrating physical and genetic maps: from genomes to interaction networks. *Nature Review Genetics*, 8(9), pp.699–710.
- BIRF/BM (Banco Internacional de Reconstrucción y Fomento/ Banco Mundial), 2001. *Informe sobre el Desarrollo Mundial 2000/2001*. Lucha contra la pobreza. Washington.
- Birkholtz, L. M., et al., 2006. Integration and mining of malaria molecular, functional and pharmacological data: how far are we from a chemogenomic knowledge space? *Malaria Journal*, 5: 110. <https://doi:10.1186/1475-2875-5-110>
- Boerner, J., Biscardi, J. & Parsons, S., 2001. Overview of Oncogenesis. In: M. R. Alison ed., 2001. *The Cancer Handbook*. London: Nature Publishing Group. pp.25–34.
- Bray, D., 2003. Molecular Networks: The Top-Down View. *Science*, 301, pp.1864–5.
- Buchman, T., 2002. The community of the self. *Nature*, 420, pp.246–51.
- Capasso, L., 2005. Antiquity of cancer. *International Journal of Cancer*, 113(1), pp.2–13.
- Chen, C.S., et al., 1997. Geometric Control of cell life and death. *Science*, 276, pp.1425–8.
- Cocho, G., Gutiérrez, J. L. y Miramontes, P., 2003. Ciência e humanismo, capacidade criadora e alienação. En: B. de Sousa Santos (ed.) 2003. *Conhecimento Prudente para uma Vida Decente: Um Discurso sobre as Ciências Revisitado*. Porto: Afrontamento.
- Cocho, G. y Miramontes, P., 2000. Patrones y procesos en la naturaleza. La importancia de los protectorados. *Ciencias* 59, julio-septiembre, pp.12–20.

- Coffey, D., 1998. Self-organization, complexity and chaos: The new biology for medicine. *Nature Medicine*, 4(8), pp.882–5.
- Coleman, W. B. & Tsongalis, G. J. eds., 2002. *The Molecular Basis of Cancer*. New Jersey: Human Press Inc.
- Connolly, J., et al., 2000. Principles of Cancer Pathology. In: J. F. Holland, et al. eds., 2000. *Holland-Frei Cancer Medicine*. 5th ed. Ontario: Decker/ACS. pp.384–399.
- Cruz Martínez, Á., 2004. Requerirá el Inmegen entre 500 y 600 millones de pesos para el primer año. *La Jornada*, 8 Agosto. <http://www.jornada.unam.mx/2004/08/08/039n1soc.php?origen=soc-jus.php&fly=>
- Dieterich, H., 1996. *Nueva guía para la investigación científica*. México: Planeta.
- Dostoievski, F., y Tolstoi, L., 2000. *Novelas y cuentos*. México: Océano.
- Dupuy, D., et al., 2007. Genome-scale analysis of in vivo spatiotemporal promoter activity in *Caenorhabditis elegans*. *Nature Biotechnology*, 25(6), pp.663–8.
- Dussel, E., 1998. *Ética de la liberación en la edad de la globalización y de la exclusión*. Madrid: Trotta.
- Dussel, E., 2001. *Hacia una filosofía política crítica*. Bilbao: Desclée de Brouwer.
- Dussel, E., 2006. *20 tesis de política*. México: Siglo XXI/ CREFAL.
- Eccles, S., 2001. Models for epithelial carcinomas. In: Alison, M.R., ed. 2001. *The Cancer Handbook*. London: Nature Publishing Group. Ch. 70, pp.1081–1099.
- Editorial, 2006. All system go! *Nature Cell Biology*, 8(11), p.1179.
- Evan, G., & Vousden, K., 2001. Proliferation, cell cycle and apoptosis in cancer. *Nature*, 411, pp.342–8.
- Farrel, A., 2006. Bloodlines. *Nature Milestones Cancer*, April, p.S10.
- Feinberg, A., 2007. Phenotypic plasticity and the epigenetics of human disease. *Nature*, 447, pp.433–40.
- Foucault, M., 1989. *Las palabras y las cosas: Una arqueología de las ciencias humanas*. México: Siglo XXI.
- FSM (Foro Social Mundial), 2000. *El grito de los excluidos*. Manifiesto del Foro Social Mundial, Sao Paulo, Brasil, 12 de octubre del 2000.
- Fu, L. & Lee, C., 2003. The circadian clock: pacemaker and tumour suppressor. *Nature Review Cancer*, 3, pp.350–61.
- Fumiã, H. F., & Martins, M. L., 2013. Boolean Network Model for Cancer Pathways: Predicting Carcinogenesis and Targeted Therapy Outcomes. *PLOS ONE*, 8(7), e69008. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0069008>
- Futreal, A., et al., 2004. A census of human cancer genes. *Nature Reviews Cancer*, 4(3), pp.177–183. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2665285/>
- Futuyma, D., 1998. *Evolutionary Biology*. 3rd. ed. Sunderland, MA: Sinauer Associates, Inc.
- García Azkonobieta, T., 2005. *Evolución, desarrollo y (auto)organización. Un estudio sobre los principios filosóficos de la evo-devo*. Tesis doctoral. Universidad del País Vasco.
- Gibbs, W. W., 2003. Untangling the roots of cancer. *Scientific American*, 289(1), pp.56–65.
- Goh, K., et al., 2007. The human disease network. *PNAS*, 104(21), pp.8685–90.
- Goodwin, B. 2001. *How the leopard changed its spots. The evolution of complexity*. Princeton, NJ: Princeton University Press.
- Gould, S. J., 2002. *The Structure of Evolutionary Theory*. Harvard University Press.
- Greaves, M., 2007. Darwinian medicine: a case for cancer. *Nature Reviews Cancer*, 7(3), pp.213–21.

- Hahn, W. y Weinberg, R., 2002. Modelling the molecular circuitry of cancer. *Nat. Rev. Cancer*, 2(5), pp.331–41.
- Haier, J. & Nicolson, G. L., 2001a. Models for Tumour Cell-Endothelial Cell Interactions. In: Alison, M.R., ed. 2001. *The Cancer Handbook*. London: Nature Publishing Group. Ch. 65, pp.1009–23.
- Hall, J. E., 2015. *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology*. 13th edition. Philadelphia, PA: W.B. Saunders Co.
- Halperin, E., 2004. Paleoncology: the role of ancient remains in the study of cancer. *Perspectives in Biology and Medicine*, 47(1), pp.1–14.
- Hanahan, D. & Weinberg, R. A., 2000. The hallmarks of cancer. *Cell*, 100(1), pp.57–70.
- Hanahan, D. & Weinberg, R. A., 2011. The hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*, 144(5), pp.646–74. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013>
- Hartwell, L. H., Hopfield, J. J., Leibler, S., & Murray, A. W., 1999. From molecular to modular cell biology. *Nature*, 402, C47–C52. <https://doi.org/10.1038/35011540>
- Hegel, G.W.F., 1955. *Lecciones sobre la historia de la filosofía*. Trad. de W. Roces. México: FCE.
- Heidegger, M., 1971. *El ser y el tiempo*. Traducción de J. Gaos. México: FCE.
- Hemminki, K., et al., 2006. The balance between heritable and environment aetiology of human disease. *Nature Reviews Genetics*, 7(12), pp.958–65.
- Holland, J.F., 2003. Cardinal Manifestations of Cancer. In: Kufe, D.W., Pollock, R.E., Weichselbaum, R.R., et al., editors. *Holland-Frei Cancer Medicine*. 6th edition. Hamilton: BC Decker. Ch. 1. Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK12489/>
- Holland J. y Frei, 2003. *Cancer Medicine*. 6th ed. BC Decker Ink.
- Horkheimer, M., 2000. *Teoría tradicional y teoría crítica*. Barcelona: Paidós.
- Huang, S. & Ingber, D. E., 1999. The structural and mechanical complexity of cell growth control. *Nature Cell Biology*, 1, pp.E131–E138.
- Huang, S. & Ingber, D. E., 2005. Cell tension, matrix mechanics, and cancer development. *Cancer Cell*, 8(3), pp.175–6.
- IARC (International Agency for Research on Cancer), 2011. *Molecular epidemiology: Principles and practices*. Edited by N. Rothman [et al.]. Lyon: IARC Scientific Publications.
- Ingber, D.E., 1997. The architectural basis of cellular mechanotransduction. *Ann. Rev. Physiology*, 59, pp.575–99.
- Ingber, D.E., 2000. The origin of cellular life. *Bioessays* 22, pp.1160–70.
- Ingber, D.E., 2002. Cancer as a disease of epithelial-mesenchymal interactions and extracellular matrix regulation. *Differentiation*, 70(9-10), pp.547–60.
- Ingber, D.E., 2003a. Tensegrity I. Cell Structure and hierarchical system biology. *J. Cell Sc.*, 116(7), pp.1157–73.
- Ingber, D.E., 2003b. Tensegrity II. How structural networks influence cellular information processing networks. *J. Cell Sc.*, 116, pp.1397–1408.
- Ingber, D.E., 2003c. Mechanosensation through integrins: Cells act locally but think globally. *PNAS*, 100(4), pp.1472–74.
- Ingber, D.E., 2006a. Cellular mechanotransduction: putting all the pieces together again. *FASEB Journal*, 20(7), pp.811-27.
- Ingber, D.E., 2006b. Mechanical control of tissue morphogenesis during embryological development. *Int. J. Dev. Biol.*, 50(2-3), pp.255–266.
- Jaenisch, R. & Bird, A., 2003. Epigenetic regulation of gene expression: how the genome integrates intrinsic and environmental signals. *Nature Genetics Suppl.* 33, pp.245–54.

- Jain, S. L., 2013. *Malignant how cancer becomes us*. Berkeley: University of California Press.
- Jiménez-Sánchez, G., 2003a. Developing a platform for genomic medicine in Mexico. *Science*, 300, pp.295–6.
- Jiménez-Sánchez, G., 2003b. *La medicina genómica como instrumento estratégico en el desarrollo de México*. México, D. F.: Consorcio Promotor del Instituto de Medicina Genómica.
- Joyce, A. & Palsson, B., 2006. The model organism as a system: integrating 'omics' data sets. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 7(3), pp.198–210.
- Kafatos, F., 2002. A revolutionary landscape. The restructuring of biology and its convergence with medicine. *J Mol Biol*, 319(4), pp.861-7.
- Kanehisa, M. & Bork, P., 2003. Bioinformatics in the post-sequence era. *Nature Genetic Supp.*, 33, pp.305–10.
- Karsenti, E., et al., 2006. Modelling microtubule patterns. *Nature Cell Biology*, 8(11), pp.1204–11.
- Key, T. J., Schatzkin, A., Willett, W. C., Allen, N. E., Spencer, E. A., & Travis, R. C., 2004. Diet, nutrition and the prevention of cancer. *Public Health Nutrition*, 7(1a), pp.187–200. <https://doi.org/10.1079/PHN2003588>
- Kiberstis, P. & Roberts, L., 2002. It's not just the genes. *Science*, 296, p.685.
- Kitano, H., 2002a. Computational system biology. *Nature*, 420, pp.206–10.
- Kitano, H., 2002b. Systems Biology: a brief overview. *Science*, 295, pp.1662–4.
- Kitano, H., 2004. Cancer as a robust system: implication for anticancer therapy. *Nature Reviews Cancer*, 4, pp.227–35.
- Kogevinas, M., Pearce, N., Susser, M. and Boffetta, P. (eds.), 1997. Social inequalities and cancer. *IARC Scientific Publications*, 138. Lyon.
- Kosik, K., 1976. *Dialéctica de lo concreto: estudio sobre los problemas del hombre y el mundo*. 2a. ed. Traducción de A. Sánchez Vázquez. México, D.F: Editorial Grijalbo.
- Kuhn, T. S., 2007. *La estructura de las revoluciones científicas*. 3a. ed. México: FCE.
- Kumar, V., Abbas, A., & Fausto, N., 2005. *Pathology basis of disease*. 7th ed. Elsevier Saunders.
- Labastida, J., 2007. *El edificio de la razón. El sujeto científico*. Siglo XXI Editores / Seminario de problemas científicos y filosóficos, UNAM.
- Lage, K., et al., 2007. A human phenome-interactome network of protein complexes implicated in genetic disorders. *Nature Biotechnology*, 25(3), pp.309–16.
- Laughlin, R. B., et al. 2000. The middle way. *PNAS*, 97(1), pp.32–7.
- Lautréamont, Conde de, 1874. *Cantos de Maldoror*. Disponible en: <http://files.bibliotecadepoesiacontemporanea.webnode.es/>
- Lazebnik, Y., 2002. Can a biologist fix a radio?—Or, what I learned while studying apoptosis. *Cancer Cell*, 2(3), pp.179–82.
- Levinas, E., 2012. *Totalidad e infinito: ensayo sobre la exterioridad*. Traducido del francés por M. García-Baró. Salamanca: Sígueme.
- Lewin, B., 2004. *Genes VIII*. Pearson Education Inc.
- Lewontin, R. C., 1986. La evolución. Revista *Ciencias*, número especial 1, pp.40–45. Trad. de A. Olea Franco, 1981. *La pensée*, num. 223, sept-oct., pp.16–24.
- Lewontin, R.C., 2002. Directions in Evolutionary Biology. *Ann. Rev. Genet.*, 36, pp.1–18.
- Liotta, L. & Kohn, E., 2001. The microenvironment of the tumour-host interface. *Nature*, 411, pp.375–9.
- Mack, G. S., 2004. Can complexity be commercialized?. *Nature Biotechnology*, 22(10), pp.1223–29.

- Marshman, E., 2001. Cell and Tissue Organization. In: Alison, M.R., ed. 2001. *The Cancer Handbook*. London: Nature Publishing Group. Ch. 1, pp.3–11.
- Marte, B., 2004. Cell division and cancer. *Nature*, 432, p.293.
- Marte, B., 2006. It takes (at least) two to tango. *Nature Milestones Cancer*, 1 April, p.1.
- Martin, S., 1996. Normal Cells and Cancer cells. In: M. Bishop and R. A. Weinberg eds. 1996. *Molecular Oncology*. New York: Scientific American Inc. Ch.2. <http://trove.nla.gov.au/work/15052209>
- Marx, J., 2002. Unraveling the causes of diabetes. *Science*, 296, pp.686–9.
- Marx, C. y Engels, F., 1971 [1848]. *Manifiesto del Partido Comunista*. Moscú: Progreso.
- May, R., 1976. Simple mathematical models with very complicated dynamics. *Nature*, 261, pp.459–67.
- Mayr, E., 1982. *The Growth of Biological Thought: Diversity, Evolution and Inheritance*. Cambridge, MA: Harvard University Press.
- McTiernan, A., 2008. Mechanisms linking physical activity with cancer. *Nature Reviews Cancer*, 8(3), pp.205–211.
- Méndez Alonzo, R., 2006. La evolución biológica como sistema autorganizado. Dinámicas no lineales y sistemas biológicos. *Ciencias*, 79, pp.26–34.
- Merlo, L., et al., 2006. Cancer as an evolutionary and ecological process. *Nature Reviews Cancer*, 6, pp.924–35.
- Michor, F., Iwasa, Y. & Nowak, M., 2004. Dynamics of cancer progression. *Nature Reviews Cancer*, 4(3), pp.197–205.
- Micklos, D. A. & Freyer, G. A., 2003. *DNA Science: A First Course*. 2nd ed. New York: Cold Spring Harbor Laboratory Press.
- Miramontes, P., 1997. Del maligno, señor, defiéndeme... *Ciencias*, abril-junio, pp.30–37.
- Miramontes, P. y Gutiérrez, J. L., 2002. El origen de las formas vivas: De Geoffroy Saint-Hilaire a D'Arcy Thompson. En: Sánchez, F., Miramontes, P. y Gutiérrez, J. L. (co-ords.), 2002. *Clásicos de la biología matemática*. México: CEIICH-UNAM / Ed. Siglo XXI.
- Misteli, T., 2001. The concept of self-organization in cellular architecture. *J.Cell Biology*, 155(2), pp.181–85.
- Moore, K. A., et al., 2005. Control of basement membrane remodeling and epithelial branching morphogenesis in embryonic lung by Rho and cytoskeletal tension. *Developmental dynamics*, 232(2), pp.268–81.
- Morin, E., 1984. *Ciencia con consciencia*. Barcelona: Anthrophos.
- Nurse, P., 1997. The ends of understanding. *Nature*, 387, p.657.
- Oltvai, Z. & Barabási, A. L., 2002. Life's complexity pyramid. *Science*, 298, pp.763–4.
- OMS (Organización Mundial de la Salud), 2000. *Verdades sobre tabaco*. 11va Conferencia mundial sobre tabaco y salud.
- OMS (Organización Mundial de la Salud), 2002. *Programas Nacionales de lucha contra el cáncer. Resumen de orientación*. Ginebra: OMS.
- OMS (Organización Mundial de la Salud), 2003. *Informe sobre la salud en el Mundo 2003*. Ginebra: OMS.
- Oreskes, N., & Conway, E. M., 2011. *Merchants of Doubt: How a Handful of Scientists Obscured the Truth on Issues from Tobacco Smoke to Global Warming* (Reprint edition). New York: Bloomsbury Press.
- Piaget J., 1969. *Biología y conocimiento*. México: Siglo XXI.

- PNUD (Programa de las Naciones Unidas para el Desarrollo), 1998. *Informe sobre el desarrollo*. Ginebra: PNUD.
- PNUD (Programa de las Naciones Unidas para el Desarrollo), 2003. *Objetivos del desarrollo del milenio. Informe sobre desarrollo humano*. Ginebra: PNUD.
- PNUD (Programa de las Naciones Unidas para el Desarrollo), 2004. *Informe sobre el desarrollo humano mundial 2004*. Ginebra: PNUD.
- PNUD (Programa de las Naciones Unidas para el Desarrollo), 2010. *Informe sobre el desarrollo humano mundial 2010*. Ginebra: PNUD.
- Poltis, S., 2001. Introduction to the Diagnosis of Cancer. In: M. R. Alison ed., 2001. *The Cancer Handbook*. London: Nature Publishing Group. Ch. 33, pp.461–476.
- Potter, J., 2007. Morphogens, morphostats, microarchitecture and malignancy. *Nature Reviews Cancer*, 7(6), pp.464–74.
- Prigogine, I., 2000. *Science, evolution and complexity*. International Solvay Institute for Physics and Chemistry.
- Radisky, D. & Bissel, M., 2004. Respect thy neighbor! *Science*, 203, pp.775–7.
- RAE, 1992. *Diccionario de la Lengua Española*. Madrid: Real Academia Española.
- Recinos, A. (ed.), 2012. *Popol Vuh: las antiguas historias del Quiché*. Tercera edición. México: Fondo de Cultura Económica.
- Regenmortel, M. H. V., 2004. Reductionism and complexity in molecular biology. *EMBO Rep.*, 5(11), pp.1016–20.
- Ross, D. W., 1998. *Introduction to Oncogenes and Molecular Cancer Medicine*. New York: Springer-Verlag.
- Rouer, M., 2002. Cifras a favor de la sostenibilidad de la Tierra. En: Arthus-Bertrand, Y., *La Tierra vista desde el cielo*. Barcelona: Lunwerg.
- Saunders, 2000 *Dorland's Illustrated Medical Dictionary*. 29th ed. Philadelphia PA: Saunders Company.
- Schedin, P., 2006. Pregnancy-associated breast cancer and metastasis. *Nature Review Cancer*, 6(4), pp.281–91.
- Schuldt, A., 2006. Environmental awareness. *Nature Milestones Cancer*, 13, p.1. <http://www.nature.com/milestones/milecancer/full/milecancer13.html>
- Secretaría de Salud, 2002. *Información para la rendición de cuentas*. Ciudad de México, D.F.: Secretaria de Salud.
- Seely, A.J. & Christou, N.V., 2000. Multiple organ dysfunction syndrome: exploring the paradigm of complex nonlinear systems. *Crit. Care. Med.*, 28(7), pp.2193–200.
- Simon, H., 2005. Foreword. The structure of complexity in an evolving world: the role of near descomposibility. In: W. Callebaut & D. Rasskin-Gutman eds. 2005. *Modularity: Understanding the Development and Evolution of Natural Complex Systems*. Cambridge, MA: The MIT Press. pp.ix–xiv.
- Soberón Mainero, J., 2002. Prólogo, en: Sánchez, F., Miramontes, P. y Gutiérrez, J. L. (co-ords.), 2002. *Clásicos de la biología matemática*. México: CEIICH-UNAM / Siglo XXI.
- Solé, R., & Deisboeck, T. S., 2004. An error catastrophe in cancer? *Journal of Theoretical Biology*, 228, pp.47–54.
- Solé, R., Bascompte, J., Delgado, J., Luque, B. y Manrubia, S., 1996. Complejidad en la frontera del caos. *Investigación y ciencia*, 236, pp.14–21.
- Solé, R. y Goodwin, B., 2001. Nonlinearity, Chaos and Emergence. En: *Signs of life. How Complexity Pervades Biology*. Nueva York: Basic Books.

- Solé, R. V. y Manrubia, S., 1993. *Orden y caos en sistemas complejos*. Barcelona: Ediciones Universidad de Catalunya.
- Sonnenschein, C. & Soto, A. M., 1999. *The Society of Cells. Cancer and Control of Cell Proliferation*. New York: Bios Scientific & Springer Verlag.
- Sontag, S., 1978. *Illness as Metaphor*. New York: McGraw-Hill.
- Sorger, P. K., 2005. A reductionist's systems biology. *Current Opinion in Cell Biology*, 17, pp.9–11.
- Stanley, H.E., 1999. Scaling, universality and renormalization: Three pillars of modern critical phenomena. *Reviews of Modern Physics*, 71(2), pp.S338–S366.
- Stratton, M. R., Campbell, P. J., & Futreal, P. A., 2009. The cancer genome. *Nature*, 458, pp.719–724. <https://doi.org/10.1038/nature07943>
- Strohman, R., 2002. Maneuvering in the complex path from genotype to phenotype. *Science*, 296, pp.701–3.
- Suárez B., B., Encarnación E., N. y Valladares L., B., 2015. Revisión bibliográfica de cáncer vesical de origen laboral. *Medicina y Seguridad del Trabajo*, 61(239), pp.295–310.
- Talanquer, V., 1996. *Fractus, fracta, fractal. Fractales, de laberintos y espejos*. México: FCE.
- Tomatis L. & Huff, J., 2002. Evolution of Research in Cancer Etiology. In: W.B. Coleman, & G.J. Tsongalis, (eds.) 2002. *The Molecular Basis of Cancer*. Totowa, NJ: Human Press Inc. pp.189–201.
- Tubiana, M., 1989. *El cáncer*. México: FCE.
- Tyson, J., et al., 2001. Network dynamics and cell physiology. *Nature Reviews Mol Cell Biol.*, 2(12), pp.908–16.
- Valadez Blanco, E.O., 2015. *Complejidad y transdisciplinariedad: teoría y práctica del cáncer como enfermedad compleja*. Tesis de doctorado en Filosofía de la Ciencia, UNAM.
- Valadez-Blanco, O., 2016. Abstractions, parts, and explanations in cancer sciences. *Sci. Stud.*, 14(1), pp.231–254.
- Valadez-Blanco, E. O. y Guerrero Mc Manus, F., 2014. Biología, reificación y transdisciplina: Hacia una visión crítica de las ontologías y los conflictos científicos. *Metatheoria – Rev. Filos. e Hist. Cienc.*, 5(1), pp.113–126.
- Vogelstein, B., et al. 2000. Surfing p53 network. *Nature*, 408, pp.307–10.
- Vogelstein, B. & Kinzler, K., 2000. *The Genetic Basis of Human Cancer*. 2nd ed. New York: McGraw-Hill.
- Waddington, C. H., 1977. *Tools for Thought. How to Understand and Apply the Latest Techniques of Problem Solving*. Nueva York: Basic Books.
- Wallerstein, I., 1998. *Impensar las ciencias sociales. Límites de los paradigmas decimonónicos*. México: CEIICH-UNAM / Siglo XXI.
- Wang, N., et al., 2001. Mechanical Behavior in Living Cells Consistent with the Tensegrity Model. *PNAS*, 98(14), pp.7765–70.
- Weinberg, R., 1999. *One Renegade Cell: The Quest for the Origin of Cancer*. New York: Basic Books.
- West, G. & Brown, J., 2005. The origin of allometric scaling laws in biology from genomes to ecosystems: towards a quantitative theory of biological and organization. *The Journal of Experimental Biology*, 208(Pt 9), pp.1575–92.
- WHO (World Health Organization), 2003a. *Global Action against Cancer*. Geneva: WHO.
- WHO (World Health Organization), 2003b. *Global strategy on diet, physical activity and health*. Geneva: WHO.

- WHO (World Health Organization), 2007. *WHO classification of tumours of the central nervous system*. Edited by D.N. Louis [et al.]. Lyon: IARC.
- WHO (World Health Organization), 2008. *WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues*. Edited by S.H. Swerdlow [et al.]. Lyon: IARC.
- WHO (World Health Organization), 2010a. *World health statistics 2010*. Geneva: WHO.
- WHO (World Health Organization), 2010b. *WHO classification of tumours of the digestive system*. Edited by F.T. Bosman [et al.]. Lyon: IARC.
- WHO (World Health Organization), 2012. *WHO classification of tumours of the breast*. Edited by S.R. Lakhani [et al.]. Lyon: IARC.
- WHO (World Health Organization), 2013. *WHO classification of tumours of soft tissue and bone*. Edited by C.D.M. Fletcher [et al.]. Lyon: IARC.
- WHO (World Health Organization), 2014. *WHO classification of tumours of female reproductive organs*. Edited by R.J. Kurman [et al.]. Lyon: IARC.
- WHO (World Health Organization), 2015. *WHO classification of tumours of lung, pleura, thymus and heart*. Edited by W.D. Travis Lyon: IARC.
- WHO (World Health Organization), 2016. *WHO classification of tumours of the urinary system and male genital organs*. Edited by H. Moch, P.A. Humphrey, [et al.]. Lyon: IARC.
- WHO (World Health Organization), 2017a. *WHO classification of head and neck tumours*. Edited by A.K. El-Naggar [et al.]. Lyon: IARC.
- WHO (World Health Organization), 2017b. *WHO classification of tumours of endocrine organs*. Edited by R.V. Lloyd [et al.]. Lyon: IARC.
- Willet, W., 2002. Balancing life-style and genomics research for disease prevention. *Science*, 296, pp.695–98.
- Wolpert, L., et al., 2002. *Principles of development*. 2nd ed. Oxford: Oxford University Press.
- Wong, C., & Goh, K., 2006. Chronic hepatitis B infection and liver cancer. *Biomedical Imaging and Intervention Journal*, 2(3), e7. doi:10.2349/bij.2.3.e7. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3097640/>
- Zemelman, H., 1989. *De la historia a la política. La experiencia de América Latina*. México: Siglo XXI / Universidad de las Naciones Unidas.