

Pedro Miramontes,* Raúl Peralta,** Homero Garcés* y Germinal Cocho***

Carcinogénesis y complejidad

Resumen | Los datos de mortalidad en la población humana por cáncer son contundentes. Pese a los enormes esfuerzos e inversión en la investigación acerca de sus causas, en la actualidad es la tercera causa de muerte a nivel mundial. El estudio del cáncer se ha centrado en la visión genético-molecular; desde este enfoque disciplinar, se han dilucidado ciertas características genéticas de la célula transformada y los factores ambientales que tienen la capacidad de interactuar con los genes de una célula sana y producir mutaciones o alteraciones en el genoma que inducen la transformación celular. Sin embargo, en la actualidad el estudio del cáncer demanda un enfoque interdisciplinario que permita comprender la dinámica génica en el interior de la célula y su relación con el microambiente celular y ambiental. En este sentido, una estrategia para el estudio de la dinámica del cáncer que trascienda los límites de los enfoques reductivos, es aquella que se basa en la teoría de los sistemas complejos. Desde esta perspectiva, es posible construir un marco teórico que permita el estudio del problema de manera global, reconociendo la contribución de las partes —genes— e identificando la acción colectiva que da lugar a propiedades emergentes. La teoría de los sistemas complejos se materializa en la matemática de los sistemas dinámicos cuya metodología formal permite la construcción de redes de regulación génica de los fenotipos celulares, y cuya dinámica determine las condiciones bajo las cuales una célula puede transitar de un fenotipo normal a uno canceroso. El destino de cada fenotipo celular determinado por la dinámica de sus redes de regulación génica se llama el “atractor” del sistema. En este ensayo veremos que dichos atractores son los estados estacionarios de las redes y que su evolución puede ser modulada mediante perturbaciones locales inducidas por agentes terapéuticos. Nuestra propuesta tiene así una eventual utilidad médica pero, sobre todo, nos interesa contribuir a la comprensión de los mecanismos que gobiernan el tránsito de una célula de un atractor a otro.

Carcinogenesis and Complexity

Abstract | Mortality data on human population cancer is overwhelming. At present, it is the third cause of death worldwide. The study of cancer has been so far centered within the genetic-molecular paradigm. However, there is currently a move towards an interdiscipli-

* Facultad de Ciencias-Universidad Nacional Autónoma de México. Correo electrónico: pmv@ciencia.unam.mx

** Centro de Investigación en Dinámica Celular-Universidad Autónoma del Estado de Morelos.

*** Instituto de Física-Universidad Nacional Autónoma de México.

nary perspective. From this point of view, a strategy for studying the dynamics of cancer transcending the limits of the reductive approaches is based on the theory of complex systems. According to this perspective, it is possible to construct a theoretical framework to study the problem as a whole, recognizing the contribution of the parts—genes—and identifying the collective action that leads to emergent properties. The theory of complex systems materializes in the mathematics of dynamic systems whose formal methodology allows the construction of gene regulatory networks of cellular phenotypes. The fate of each cell phenotype determined by the dynamics of networks of gene regulation is called the *attractor* of the system. In this essay we will see that these attractors are the stationary states of the networks and their evolution can be modulated by local perturbations induced by therapeutic agents. Our proposal has a potential medical benefit and proposes a theoretical framework to explain the transition from one attractor to another.

Palabras clave | dinámica del cáncer – transformación celular – regulación génica – sistemas complejos – atractor del sistema

Keywords | dynamics of cancer – cellular transformation – gene regulation – complex systems – attractor of the system

Introducción

EL CÁNCER es una de las enfermedades que más ha inquietado a la humanidad a través de la historia. La primera descripción objetiva de un tumor maligno se le adjudica al médico egipcio Imhotep quien vivió en torno al año 2625 a.C. Este facultativo dejó un tratado médico que destaca por su fundamentación naturalista desprovista de cualquier interpretación religiosa. El texto, conocido como *Papiro Edwin Smith*, hace un inventario de una colección de patologías y sus posibles curas. Entre ellas destacan una gran mayoría de traumatismos, pero sobresale el caso de un abultamiento en una mama que ahora se piensa que era un tumor cancerígeno. Resalta el hecho de que en la sección de posibles terapias, Imhotep asentó que no existía ninguna. Tuvieron que transcurrir dos mil años, para que nuevamente se pudiera encontrar la descripción de un posible caso de cáncer. En esta ocasión, el relato se debe al padre de la historia: Heródoto de Halicarnaso. Alrededor del 440 a.C., el historiador menciona el caso de Atosa, reina de Persia e hija de Ciro el Grande, afectada por la dolencia que causaba un “bulto sangrante” en el pecho. Consta que Atosa se hizo extirpar el tumor pero se desconoce su suerte posterior. Durante esta época de florecimiento de la cultura helena, se realizaron notables avances en la medicina, y el médico Hipócrates empleó el término *karkinos*, cangrejo, que ha desembocado en nuestro actual cáncer y también se utilizó la palabra *onkos*, hinchazón, de la cual se ha

tomado el nombre para designar la disciplina moderna de oncología. Sin embargo, algunos historiadores médicos sostienen que los cánceres descritos por Heródoto e Imhotep, ambos en la mama, también pudieron haber sido descripciones de abscesos o úlceras y no se tiene la certeza de que hubieran sido casos verdaderos de cáncer (Mukherjee 2010). Con el estudio patológico de restos óseos antiguos, se ha obtenido evidencia de cáncer; en particular existe la certeza de casos de cáncer óseo (osteosarcoma) en restos antiguos exhumados en Egipto, Mesopotamia y en el Perú, gracias a que este tipo de cáncer deja su huella en los huesos preservados (Aufderheide 2003). En toda la historia de la antigüedad, las descripciones del cáncer son escasas. Una de las razones es que la aparición del cáncer está relacionada con la edad y en la mayoría de las sociedades antiguas la esperanza de vida no era lo suficiente como para permitir la aparición de esta enfermedad (la esperanza de vida en la Grecia y Roma clásicas era de 28 años). Otra posible razón es la atribución de muertes por cáncer a otras causas (Aufderheide 2003). Siddahrtha Mukherjee, en su obra referida, nos narra como el tratamiento del cáncer precedió al discernimiento mismo de la biología de la célula cancerosa. Siendo más importante encontrar un tratamiento efectivo que la comprensión del funcionamiento celular en condiciones normales y transformadas (Mukherjee 2010). Los primeros tratamientos no eran específicos y tenían efectos secundarios muy graves. Posteriormente, la introducción del enfoque genético-molecular en el estudio de la biología del cáncer, permitió dar una explicación biológica de la carcinogénesis y así diseñar tratamientos dirigidos (Chabner y Roberts 2005). Aún con el entendimiento de la célula normal y transformada, el cáncer es una enfermedad en ascenso y demanda nuevos enfoques para su estudio. El conocimiento de las interconexiones de la célula y del individuo con su ambiente como un factor de riesgo, más que las conductas de células individuales, podría explicar el origen de la carcinogénesis y la posible remisión del cáncer. El enfoque interdisciplinario, introduce una visión global en el estudio del cáncer, con el potencial de incidir en el diagnóstico, tratamiento y pronóstico de esta enfermedad.

El enfoque al tratamiento en el estudio del cáncer

El estudio de las enfermedades ha seguido el camino de encontrar una cura antes que la comprensión de la biología de la enfermedad. El cáncer no es la excepción. La triada para su tratamiento: cirugía, radioterapia y quimioterapia, son muestra de ello. Se sabe que en la antigüedad se practicaban los tratamientos quirúrgicos para tratar distintas patologías. Durante la edad media, los tratamientos quirúrgicos fueron escasos debido a la ignorancia acerca de la anatomía humana provocada, en parte, por el rechazo de la Iglesia a la disección de

los seres humanos. Entre otros, el médico de mayor influencia en la antigüedad, Galeno de Pérgamo, era contrario a esta práctica. Fue hasta 1760 que el cirujano escocés John Hunter comenzó a extirpar tumores en una clínica de Londres, y clasificó los tumores como “móviles” y “no móviles”, dependiendo de si se encontraban extendidos o localizados (en el segundo caso, recomendaba siempre la extirpación radical). En estas primeras etapas del tratamiento quirúrgico del cáncer existían dos problemas que hacían infructuoso este enfoque y eran, por una parte, la frecuente infección posterior a la cirugía y, por otra, la carencia de anestesia que impedía realizar cirugías prolongadas (Ellis 2001). Superados en parte estos problemas con la introducción del éter y las sulfamidias, comenzó la

El estudio de las enfermedades ha seguido el camino de encontrar una cura antes que la comprensión de la biología de la enfermedad. El cáncer no es la excepción. La triada para su tratamiento: cirugía, radioterapia y quimioterapia, son muestra de ello

era moderna de la cirugía para el tratamiento del cáncer. William Stewart Halsted realiza la primera mastectomía radical de mama en 1890 y este procedimiento predominó durante los siguientes decenios en el tratamiento del cáncer (Cameron 1996).

El desarrollo de la radioterapia es más reciente y ejemplifica la intervención de distintas disciplinas para el desarrollo de un nuevo tipo de tratamiento. En 1895, un físico alemán, Wilhelm Röntgen, encuentra una forma de energía a la que designó como rayos X. Siguiendo esta línea de investigación, Pierre y Marie Curie encuentran el elemento radio, con la propiedad no sólo de transportar ener-

gía a través de los tejidos, sino de también depositarla en ellos (Maddox 1995). Emil Grubbe utilizó, en 1896 por primera vez, en Chicago, este rasgo de la radiación para destruir tejidos en el tratamiento de pacientes con cáncer y encontró que la aplicación de rayos X podía usarse para el cáncer local pero que, al igual que la cirugía, no era útil en las metástasis, además de que propiciaba la aparición de cánceres secundarios. Finalmente, la capacidad de la radiación de producir mutaciones en el DNA, conduciría a la muerte por leucemia de Marie Curie y tiempo después al mismo Emil Grubbe con múltiples formas de cáncer que se habían propagado por todo su cuerpo (Mullner 1999). En 1956 se desarrolló el primer acelerador lineal para uso hospitalario, en el que el radiólogo Henry Kaplan trató a la enfermedad de Hodgkin logrando una remisión completa con la introducción novedosa de radiación de campo extendido (Linton 2006) siendo en la actualidad la estrategia primaria para tratar a esta variedad de linfoma.

La introducción de la quimioterapia en el tratamiento del cáncer fue precedida de la noción de que el cáncer era una enfermedad sistémica y como tal tenía que tratarse. El inicio de la quimioterapia se encuentra en el desarrollo de armamento durante la primera guerra mundial. El uso del gas mostaza, un compuesto químico que con fines bélicos mostró el efecto letal que tenía en la médula ósea. Los patólogos encontraron en los soldados expuestos a este gas, la reducción de las células originadas en la médula ósea y documentaron los efectos secundarios en los sobrevivientes a esta exposición, que incluían la anemia perniciosa y una baja de glóbulos blancos en la sangre. Esta última observación impulsó a Gilman y Goodman a tratar a enfermos de leucemia y linfomas con este compuesto nitrogenado y abrieron la era moderna de la quimioterapia. En 1942, trataron por primera vez con gas mostaza intravenosa a un paciente con linfoma y lograron una remisión de la enfermedad (Gilman 1963).

Poco después, en 1951 se desarrolló una molécula, con propiedades de antifolato, es decir, que podía detener la proliferación celular (llamada 6-mercaptopurina), y se probó inicialmente en pacientes con leucemia linfoblástica aguda que era en ese momento el centro de atención de la oncología. En 1950, en un ensayo clínico se trataron niños con este padecimiento y se lograron las primeras remisiones en la historia del cáncer (Farber *et al.* 1948). Ante estos logros, en los siguientes años se dio prioridad al desarrollo de nuevas drogas y entre 1954 y 1964 se sometieron a prueba mediante protocolos estandarizados cientos de productos, encontrando que algunos eran eficientes para el tratamiento de algunos tipos de cáncer; un ejemplo es el antibiótico actinomicina D, que resultó ser eficaz para tratar el tumor de Wilms (un cáncer infantil en los riñones).

En la década de los sesenta, en la búsqueda de efectos sinérgicos, se establecen los ensayos con combinaciones de dos, cuatro y hasta ocho drogas, en distintas dosis y tiempos, hasta encontrar las condiciones en que surtían efectividad en distintos tipos de cáncer, el primero de ellos conocido como VAMP, por las iniciales de sus cuatro componentes: vincristina, ametopterina, mercaptopurina y prednisona; una combinación sumamente tóxica que llevaba a los límites de la vida a los primeros niños con leucemia tratados con esta combinación; no obstante, aquellos sobrevivientes del tratamiento lograban una mejoría sustancial. En esta misma línea de investigación se ensayaron nuevas combinaciones para los cánceres sistémicos y encontrar aquellas combinaciones y dosis adecuadas para la remisión de la enfermedad (Moloney y Johnson 1997).

La introducción del cisplatino ([SP-4-2]-diaminodicloroplatino), marcó el nuevo rumbo de las quimioterapias (Evans *et al.* 1983). Aun así, el principal problema de los pacientes de leucemia eran las apariciones de tumores en el cerebro. Dado que las drogas no podían llegar a este tejido, se propuso como alternativa la radiación del cerebro seguida de la administración de quimioterapia;

bajo esta perspectiva en los inicios de la década de los ochenta ya se podía curar a más de la mitad de los casos de niños con leucemia aguda (Rai *et al.* 2000). No obstante el avance en la quimioterapia, ésta no curaba todos los casos, siendo otra evidencia de la heterogeneidad del cáncer, que posteriormente comenzó a tomar relevancia para su futura investigación.

Actualmente, se ha logrado un consenso entre la comunidad médica para el tratamiento del cáncer. Éste es abordado por distintos especialistas como son cirujanos, radiólogos y oncólogos, no siendo menor la participación del patólogo para el correcto diagnóstico. Además de tener opciones terapéuticas basadas en la biología del cáncer; estas últimas estaban basadas en el estudio de los mecanismos genético-moleculares en la célula que permiten conocer lo que es genérico y lo que es específico a cada uno de los posibles cánceres.

Comprensión de los mecanismos moleculares en el estudio del cáncer

La historia de la biología del cáncer es mucho más reciente. La publicación de Theodor Boveri en 1914, acerca de la teoría cromosómica del cáncer, marcaba el inicio de la base genético-molecular (Boveri 2008). Sin embargo, no se siguió con esta teoría dada la influencia de la creencia del origen viral del cáncer. El descubrimiento del virus del sarcoma de Rous, originalmente encontrado como el causante de tumores en gallinas, mantuvo su influencia en la investigación de la biología del cáncer por sesenta años (Weinberg 1997). Todavía a principios de 1950 la visión más aceptada era la que afirmaba que los virus causaban el cáncer pese a que los epidemiólogos habían encontrado una correlación entre la exposición a ciertas sustancias ambientales y la ocurrencia del mal. Con el desciframiento de la estructura del DNA y sus propiedades de replicación durante la división celular se reactivó la visión genética del cáncer. En 1976 dos biólogos, Harold Varmus y Michael Bishop publicaron su teoría del protooncogén, que explicaba cómo la radiación, sustancias químicas y biológicas podían activar los oncogenes¹ dentro de la célula. Sus estudios partieron de la identificación de un gen del virus del sarcoma de Rous causante de la transformación celular al que denominaron *src*, la misma secuencia encontrada en su contraparte del genoma humano, a la que denominaron protooncogén; es decir, que encontraron el origen de este gen del retrovirus en el genoma humano. Posteriormente, encontraron que este gen codificaba una proteína que en condiciones normales

¹ Los oncogenes son genes “durmientes” que, bajo ciertas condiciones, pueden activarse e impedir la apoptosis (muerte celular programada), provocando de esta manera su proliferación desordenada y, eventualmente, cáncer.

participaba como cinasa² en la cascada de señalización durante la proliferación celular, de tal manera que, al mutar, adquiría la capacidad de emitir señales de proliferación celular de manera descontrolada (Varmus 1993). A partir de estos hallazgos, se concedía a los genes la causa del cáncer y la biología del cáncer se centraría en esta visión. Con el avance en la clonación de genes y otras técnicas de biología molecular, a la fecha se han identificado muchos otros oncogenes y supresores de tumores en cánceres humanos (Futreal *et al.* 2004). Con base en estos nuevos conocimientos se inició el desarrollo de nuevas terapias dirigidas.

Antes de la década de los ochenta del siglo pasado, las opciones para la terapia del cáncer eran efectivas mientras éste no se hubiera propagado a otras partes del cuerpo. La cirugía y la radiación eran los tratamientos de primera opción. Con la introducción del tratamiento sistémico que ofrecía la quimioterapia (antifolatos, agentes alquilantes, taxanos y camtotecinas) en el tratamiento de casos de cáncer con metástasis, se obtuvieron en algunos casos buenos resultados, dado que estas drogas atacaban a las células en rápido crecimiento como lo son las células del cáncer. No obstante, estas mismas drogas también atacan a las células normales cuyo crecimiento es rápido, como son las capas externas de la piel, estómago, intestino, médula ósea y folículos pilosos, de modo que sus efectos secundarios son acumulativos en el organismo a tal grado que a menudo son incompatibles con la vida. A partir de 1980, la investigación en cáncer se centraría en el desarrollo de nuevos agentes terapéuticos, basados en la activación o desactivación de vías de señalización alteradas en la célula del cáncer, siendo en este caso el estudio de la biología básica de la célula el elemento central en la futura investigación (Masuis *et al.* 2013). Para inicios de los ochenta, se desarrolló el primer agente terapéutico, tamoxifeno, que actuaba específicamente en ciertos casos de cáncer de mama. El desarrollo de este agente fue posible gracias al descubrimiento de que un grupo de pacientes con cáncer de mama sobreexpresaban el receptor de estrógenos, y mediante

A partir de 1980, la investigación en cáncer se centraría en el desarrollo de nuevos agentes terapéuticos, basados en la activación o desactivación de vías de señalización alteradas en la célula del cáncer, siendo en este caso el estudio de la biología básica de la célula el elemento central en la futura investigación

² También conocidas como quinasas o kinasas. Son un tipo de enzimas que modifican otras proteínas activándolas o desactivándolas.

el bloqueo de este receptor, el tumor disminuía (Papac 2001). En 1985, con los estudios de Janet Rowley, quien identificó una translocación —el desplazamiento de un segmento de genoma de un cromosoma a otro— entre los cromosomas 15 y 17 en leucemias agudas, que producía una proteína que estimulaba la proliferación de mielocitos (células jóvenes en la médula ósea) y bloqueaba su maduración, se pudo explicar el caso de remisiones con la administración de ácido retinoico, un derivado de la vitamina A con capacidad de inducir la maduración celular. El uso de esta molécula se convirtió, así, en la primera dirigida hacia el bloqueo del efecto de un oncogén activado, sin producir reacciones secundarias o secuelas importantes (Menger *et al.* 1998). Posteriormente, con el descubrimiento de un receptor de factor de crecimiento sobreexpresado en el tipo de tumor más común en la infancia, el cuál fue denominado como *neu* (por neuroblastoma, el nombre técnico de dicho tumor) con la característica de que estaba anclado en la membrana con un dominio extracelular, fue relativamente fácil desarrollar un anticuerpo dirigido hacia este receptor y bloquear la señal de proliferación en aquellos casos de cáncer en donde estuviera sobreexpresado.

Al nuevo agente se le denominó *Herceptin* o *Trastuzumab* y comenzó a utilizarse a partir de 1993 en casos de un cáncer de mama particularmente agresivo llamado *Her2-neu* positivo (Bazell 1998). Otro de los logros de la medicina específica, inició con el descubrimiento y aislamiento del oncogén *Bcr-abl* formado por la fusión de dos genes en la leucemia mieloide crónica entre los cromosomas 9 y 22. Esta translocación crea una cinasa que activa una vía de proliferación celular. Con esta información, los químicos farmacéuticos a mediados de los noventa desarrollaron un agente bloqueador de la cinasa en el interior de la célula, al que denominaron *imatinib*, siendo utilizado a partir del año 1999 (Druker 2001). El inconveniente de este medicamento es que tenía que tomarse de por vida y a partir del año 2005, se comenzaron a documentar casos de resistencia al fármaco, es decir, el oncogén *Bcr-abl*, presentaba variaciones que impedían el bloqueo por el fármaco; fue así que se diseñaron variantes del mismo y para el año 2009 se contaba con bloqueadores de cinasas de segunda generación para los casos de resistencia.

Actualmente, la medicina dirigida o terapia específica cuenta con el desarrollo de una variedad de agentes específicos como son los bloqueadores de receptores de crecimiento, de intermediarios de las vías de señalización, estimuladores de la diferenciación celular, de la apoptosis y demás vías alteradas en cáncer que ofrecen una estrategia de tratamiento más específico y menores secuelas secundarias. El conocimiento de las bases moleculares en la célula transformada nos permite explicar la carcinogénesis como un proceso conducido por los genes para que las células se multipliquen de manera incontrolada y eventualmente lleguen a conducir a una propagación de las células transformadas a

otras partes del cuerpo, lo que finalmente conduce a la muerte (Evan y Vousden 2001). Esta visión se encuentra sustentada por las evidencias experimentales obtenidas a partir del empleo de técnicas de biología molecular en el estudio de las células cancerosas. Detectándose mutaciones en algunos genes que, por su efecto en las células, cuando son mutados se les ha denominado como los “genes del cáncer”, descritos originalmente por Varmus y Bishop. Éstos se han definido como aquellos genes que, cuando mutan, se ven involucrados en la susceptibilidad, desarrollo y progresión en los distintos tipos de cáncer (Santarius *et al.* 2010). Los cambios y mutaciones en el genoma con la capacidad de transformar a la célula, conducen a la adquisición de una nueva dinámica de interacciones génicas dentro de la célula que tiene como consecuencia cambios en los perfiles de expresión génica, proceso en el cuál se genera una trayectoria o destino en el perfil de expresión que converge hacia un nuevo estado celular estable. Como veremos en la siguiente sección, la integración de conceptos de la teoría de sistemas dinámicos al estudio del cáncer

La integración de conceptos de la teoría de sistemas dinámicos al estudio del cáncer abre nuevas perspectivas en el entendimiento de las redes de regulación génica y el estudio de propiedades emergentes del mismo

abre nuevas perspectivas en el entendimiento de las redes de regulación génica y el estudio de propiedades emergentes del cáncer (Huang e Ingber 2006).

Los sistemas dinámicos

La teoría de los sistemas complejos proporciona el camino inverso a la ciencia reductiva, cuya estrategia es descomponer los sistemas y abocarse al estudio de sus partes, pero sin garantizar el camino de vuelta; es decir, de cómo a partir del conocimiento de las partes se pueda comprender el comportamiento del colectivo. La teoría de los sistemas complejos ha tenido un gran auge reciente pues los progresos de las ciencias de la computación, de la física de los sistemas no lineales y la teoría matemática de los sistemas dinámicos, al integrar los comportamientos individuales para detectar las propiedades emergentes de un sistema, han abierto puertas metodológicas y epistemológicas antes inconcebibles (Cocho 1999). La herramienta matemática que le da coherencia y fuerza a la teoría de los sistemas complejos es la teoría de los sistemas dinámicos. Ésta es la que se encarga de estudiar los procesos cuyos estados evolucionan a lo largo del tiempo.

En el caso que nos ocupa, el sistema consta de los genes y sus interacciones. Podemos imaginar a cada gen como un nodo en el plano y a cada una de sus interacciones con los otros como aristas que unen los puntos (figura 1).

La herramienta matemática que le da coherencia y fuerza a la teoría de los sistemas complejos es la teoría de los sistemas dinámicos. Ésta es la que se encarga de estudiar los procesos cuyos estados evolucionan a lo largo del tiempo

Los nodos (genes) pueden estar activos o inactivos, y su estado va a influir en el estado de los demás pues un gen puede activar o inhibir al resto o a sí mismo. En la figura 1 las líneas continuas implican una activación, y las punteadas lo contrario. Se ve, por ejemplo que el Gen 2 activa al Gen 10 pero es desactivado por el Gen 6. Se llama “estado del sistema” a la lista con los valores activo/inactivo de todos los nodos. Si se considera un estado inicial arbitrario del sistema (la lista de los estados activo/inactivo de cada gen al tiempo cero) podemos imaginar que se genera una dinámica muy intrín-

cada. Si visualizamos a cada gen como un foco, la red parecerá una marquesina de teatro con focos que se prenden o apagan sin ton ni son aparentes. El desorden

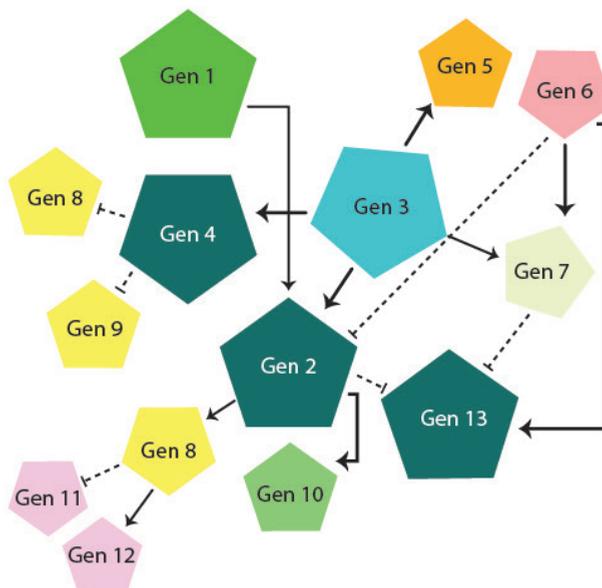


Figura 1. Una red de regulación génica.

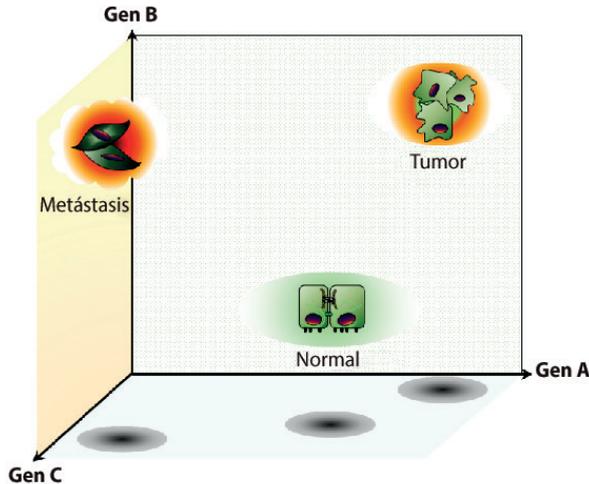


Figura 2. El espacio fase de un hipotético sistema que consta de tres genes.

es aparente, pues dado que un gen se activa o desactiva, lo hace de manera determinista debido a la influencia de los demás. Al cambiar de estado manda señales para que los demás adecuen el suyo y así sucesivamente. La sucesión de estados de la red se llama “la dinámica del sistema”.

Si se tienen N genes, entonces un estado del sistema es una lista (vector) con N elementos. Cada estado es entonces un punto en un espacio de N dimensiones lo que resulta imposible de visualizar si N es mayor que tres. Supongamos por un momento que tenemos un sistema muy simplificado con únicamente tres genes. El sistema coordinado en donde se dibujan los puntos que corresponden a los estados del sistema se llama “espacio fase” (figura 2).

En los casos reales, los espacios de fases de un sistema no serán fáciles de dibujar, pero hay un concepto central que nos permite comprenderlos cabalmente. Imaginemos todos los posibles estados iniciales de un sistema (un conjunto de puntos en un espacio de 2^N dimensiones). Tomemos uno de ellos y sigamos su dinámica (una sucesión de puntos); después de un lapso, que puede ser pequeño o grande, el sistema llega a un estado estacionario, un estado en el cual las fuerzas antagónicas de activación o desactivación se encuentra en perfecto balance. Un sistema que llega a un estado estacionario permanecerá ahí para siempre. Es decir, los genes activos quedarán activos para siempre y lo mismo se puede decir para los inactivos.

Ese estado final se llama atractor del sistema y el conjunto de condiciones iniciales que desembocan en él se llama la cuenca de atracción. En la figura 3 se muestra un paisaje de condiciones iniciales (cada punto sobre la superficie es

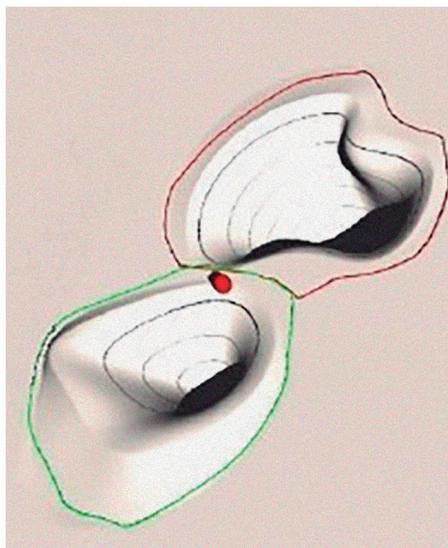


Figura 3. Dos cuencas de atracción.

Tomada de: «Not all roads lead to resilience.» *Ecology and Society* 13, nº 1 (2008).

una condición inicial). La línea verde delimita la cuenca de atracción del atractor representado como el pozo de abajo a la izquierda. El punto rojo se encuentra cerca de la frontera entre dos cuencas de atracción y una perturbación externa puede llevarlo a uno u otro atractor.

La biología de sistemas en el estudio del cáncer

Los niveles de expresión génica de un fenotipo celular específico se representan dentro del espacio fase visto como un sistema coordinado de N dimensiones que depende del número de genes considerados en el sistema (figura 1). Dado que la dinámica de interacciones celulares cambia con el tiempo, los perfiles de expresión génica (activos/inactivos) también cambian, lo que es evidente en los procesos celulares como la diferenciación celular o la transformación celular en el cáncer; procesos en los cuales se generan trayectorias o destinos en la expresión génica que converge hacia nuevos estados estacionarios. Los conceptos de trayectoria y atractor proporcionan un marco teórico muy sólido a la medicina pues las células cancerosas que entran en un estado atractor maligno pudieran no hacerlo si se revierte la aberración génica inicial. Asimismo, combinando agentes terapéuticos que interfieran con la red dinámica de la enfermedad, se puede inducir una mejor respuesta al tratamiento y a la supervivencia de los pacien-

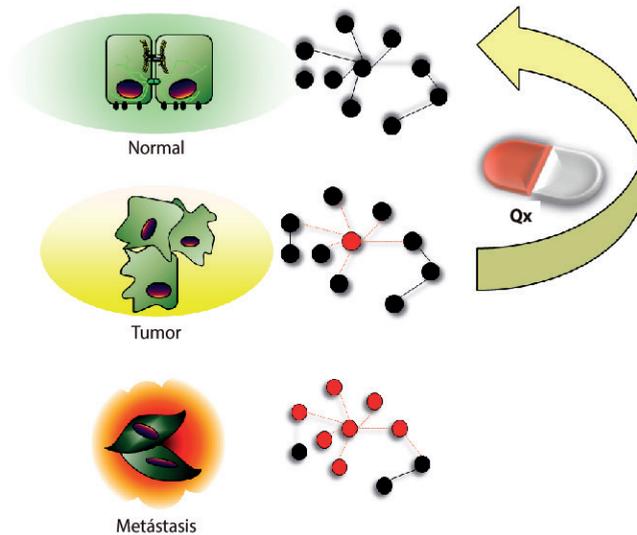


Figura 4. Intervención terapéutica en la remisión de un fenotipo canceroso a uno normal.

tes buscando que la perturbación inducida sea de tal magnitud que lleve las células enfermas de una cuenca de atracción a otra cuyo atractor corresponda a las células sanas (Creixell *et al.* 2012) (figura 4).

Cada fenotipo celular se identifica con un atractor, de tal manera que los cambios fenotípicos que percibimos como cambios del destino celular (como ocurre en la diferenciación celular o en el contexto del cáncer durante la invasión y metástasis), corresponden a las posibles transiciones entre atractores (Figura 5). Esta transición entre atractores, manejada por estímulos ambientales (específicamente la reversión hacia un atractor previo al canceroso), puede explicar el potencial de las células cancerosas de diferenciarse a células benignas, es decir a la remisión de la enfermedad. De la misma manera, la acción terapéutica tendría la capacidad de promover una transición entre atractores (Creixell *et al.* 2012).

Esta transición entre atractores es ilustrada en la metáfora del paisaje epigenético que formuló Waddington en 1957. En tal paisaje un valle representa a un atractor y la transición entre atractores, representa la ocupación de diferentes valles dentro de este paisaje. Waddington utilizó esta metáfora para ilustrar el proceso de diferenciación celular; actualmente también es utilizada para ilustrar el proceso de transformación celular como es el cáncer (Wang *et al.* 2011; Ladewig *et al.* 2013).

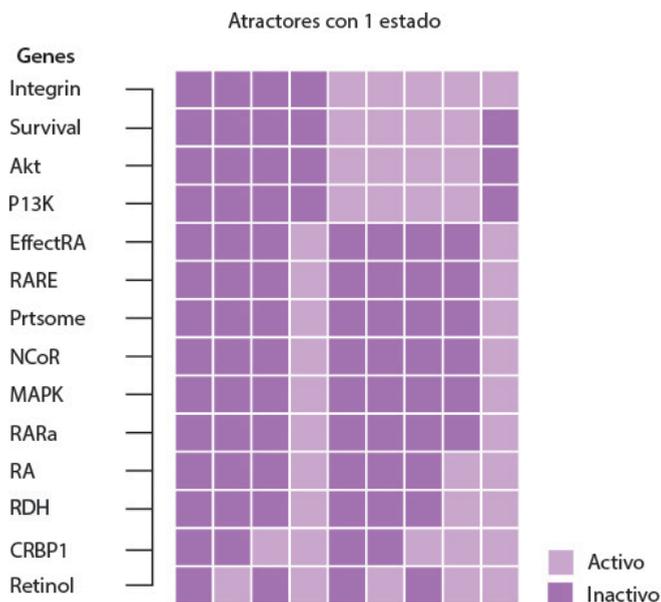


Figura 5. Encendido y apagado de genes en un atractor.

La célula en sus distintos estados (normal o canceroso), tiene una red de regulación génica específica (atractor). Sin embargo, esta red es dinámica y cambia cuando la célula pasa de un estado a otro. En este sentido, en la célula transformada se le denomina como “atractor del cáncer”. Los atractores del cáncer, una noción construida en el contexto de la biología de sistemas, se basan en el estudio de redes de regulación génica. Esta red dinámica cambia y determina las transiciones entre atractores que, en el cáncer, podrían transitar hacia una remisión de la enfermedad (Huang e Ingber 2006), y ser de utilidad en el pronóstico (Xiong *et al.* 2013; Katoh 2013). A partir del estudio de redes de regulación génica en cáncer se puede inferir el efecto de los oncogenes en esta red (regulación positiva) y en contraste, la acción de los supresores de tumor³ en la regulación negativa (Cheetham *et al.* 2013).

El proceso de diferenciación celular es conducido esencialmente por la interacción génica dentro de una red de regulación que marca el cambio de destino celular. El entendimiento de este proceso nos ha proporcionado un marco conceptual que conecta la carcinogénesis con la diferenciación celular y de esta

³ Otros mecanismos de regulación negativa son la metilación o mediante RNAs no codificantes (miRNAs, lncRNAs).

manera, permite explicar el aparente orden espontáneo y patrones en la formación de tumores como una inevitable consecuencia de errores en la maquinaria celular que fuertemente producen la diversidad de tipos celulares durante el desarrollo de un organismo multicelular. El concepto de atractores del cáncer, como marco conceptual en la teoría de sistemas dinámicos integra ambos conceptos (diferenciación-carcinogénesis) mediante el traslado de una red de regulación génica a un estado estacionario con el potencial de generar, al cambiar la dinámica de la red, una diversidad de fenotipos celulares estables. En tal sentido, la heterogeneidad del cáncer que observamos, corresponde a diferentes estados estacionarios (Huang *et al.* 2009; Kaneko 2011).

La capacidad de un pequeño circuito de regulación génica para conducir a más de un estado estacionario fue primero propuesta por Max Delbruck en 1948 y más tarde por Jacob y Monod para explicar la diferenciación celular. En 1960 Kauffman mostró que una red de genes regulados mutuamente pueden, bajo ciertas condiciones, conducir a cientos de estados estacionarios. Kauffman propuso que el estado atractor corresponde a un perfil de expresión asociado a cada tipo celular (Huang 2009; Ladewig *et al.* 2013; Lippitz 2013).

Como ya se ha dicho, mediante el estudio de redes de regulación génica, dentro de un marco contextual de la biología de sistemas, podemos entender el proceso de mutaciones génicas/cambios de expresión génica, como un mecanismo en la progresión del cáncer, que conduce las trayectorias de perfiles de expresión génica hacia las cuencas de atracción de los atractores del cáncer (Ben-Porath *et al.* 2008; Chibon 2013; Bell y Koithan 2006). El concepto de atractores del cáncer y su carácter potencialmente reversible nos llevan hacia la explicación del pronóstico del cáncer como un proceso con el potencial de revertirse (Wang *et al.* 2013).

La célula en sus distintos estados (normal o canceroso), tiene una red de regulación génica específica (atractor). Sin embargo, esta red es dinámica y cambia cuando la célula pasa de un estado a otro. En este sentido, en la célula transformada se le denomina como “atractor del cáncer”. Los atractores del cáncer, una noción construida en el contexto de la biología de sistemas, se basan en el estudio de redes de regulación génica

El cáncer como una enfermedad compleja

Las enfermedades complejas son los padecimientos multifactoriales, que no pueden ser atribuibles a un sólo factor causal. Algunos ejemplos comunes son la diabetes, migraña, trastornos psiquiátricos y el cáncer. En estas enfermedades los factores ambientales parecen ser más importantes que los genéticos. Entendiéndose como factores ambientales aquellos que van desde la exposición a ciertos agentes físicos, químicos y biológicos, hasta los hábitos socioculturales propios de cada sociedad. Las enfermedades complejas no son abordadas desde el enfoque de una sola disciplina científica, sino que la comprensión de su causalidad, prevención, desarrollo y tratamientos requiere de enfoques interdisciplinarios (Dominietto *et al.* 2014).

Las enfermedades complejas no son abordadas desde el enfoque de una sola disciplina científica, sino que la comprensión de su causalidad, prevención, desarrollo y tratamientos requiere de enfoques interdisciplinarios

El vínculo entre algunos factores ambientales, como el hábito de fumar, y la aparición de ciertos cánceres está bien establecida por estudios epidemiológicos y moleculares. Sin embargo, en un estudio reciente, se ha cuestionado si el verdadero origen del riesgo reside en la conducta de los individuos o más bien en las conexiones sociales de su entorno. En el 2008, dos epidemiólogos, Nicholas Christakis y James Fowler, utilizaron este concepto para examinar la dinámica del hábito de fumar. Para comenzar, construyeron una red densamente interconectada de amigos, vecinos y familiares en torno de un fumador. Algunos hombres y mujeres se encontraban en el

centro de esta red (llamados socializadores) muy conectados entre sí a través de numerosos lazos.

En contraste, los demás permanecían en los márgenes de la red social, con pocos contactos. Cuando estudiaron esta red y siguieron el patrón del hábito de fumar a lo largo de las décadas, se comprobó que los círculos de relaciones eran predictores más fuertes de la dinámica del hábito de fumar que otros factores. Redes enteras dejaban de fumar de manera coincidente. Cuando los socializadores muy conectados dejaban de fumar, el círculo social que los circundaba también dejaba de hacerlo lentamente. El estudio de esta red de fumadores plantea un modelo de prevención del cáncer (Christakis y Fowler 2010).

Conclusiones

El estudio del cáncer ha pasado por diferentes enfoques como son el descriptivo, terapéutico y funcional, siendo los primeros enfoques disciplinares y el más reciente de carácter interdisciplinario. Una de las herramientas utilizadas en la actualidad, y aquí expuesta, es el de redes biológicas y sociales. El estudio de las redes en el caso del cáncer arroja un posible origen y propagación de esta enfermedad de manera no azarosa, sino que tiene un patrón de conexiones que podrían predisponer a la aparición del mismo. Adicionalmente, el estudio de estas redes en genes o redes de regulación genéticas explica la estabilidad en distintos contextos celulares donde los factores ambientales son los de mayor riesgo. Aquí hemos ilustrado cómo el desarrollo de una célula puede seguir vías diferentes y, por lo tanto, tener destinos distintos dependiendo de la dinámica de sus redes de regulación génica. Aquí nos hemos apropiado del lenguaje y la metodología de la teoría de los sistemas dinámicos para estudiar el devenir de los linajes celulares.

Agradecimientos

Los autores agradecen al Centro de Ciencias de la Complejidad-UNAM, por el apoyo recibido y a la DGAPA-UNAM por el proyecto PAPIIT IN107414 y la beca posdoctoral de RP.

Referencias

- Aufderheide, A. C. *The scientific study of mummies*. Cambridge, Reino Unido: Cambridge University Press, 2003.
- Bazell, R. *Her-2: The making of herceptin, a revolutionary treatment for breast cancer*. Nueva York: Random House, 1998.
- Bell, I. R. y M. Koithan. «Models for the study of whole systems.» *Integr Cancer Ther* 5 (2006): 293-307.
- Ben-Porath, I. et al. «An embryonic stem cell-like gene expression signature in poorly differentiated aggressive human tumors.» *Nat Genet* 40 (2008): 499-507.
- Boveri, T. *Concerning the origin of malignant tumours*. Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2008.
- Cameron, J. L. «William Stewart Halsted: Our surgical heritage.» *Ann Surg* 225 (1996): 445-458.
- Chabner, B. A. y T. G. Roberts Jr. «Chemotherapy and the war on cancer.» *Nature Rev Cancer* 5 (2005): 65-72.
- Cheetham, S. W., F. Gruhl, J. S. Mattick y M. E. Dinger. «Long noncoding RNAs and

- the genetics of cancer.» *Br J Cancer* 108 (2013): 2419-2425.
- Chibon, F. «Cancer gene expression signatures – the rise and fall?» *Eur J Cancer* 49 (2013): 2000-2009.
- Christakis, N. y J. H. Fowler. *Connected: The surprising power of our social networks and how they shape our lives*. Little, Brown and Company, 2010.
- Cocho, G. «Sobre la contribución de Prigogine, Haken, Atlan y el Instituto de Santa Fe al estudio de la dinámica de los sistemas complejos.» En *Perspectivas en las teorías de sistemas*, editado por Santiago Ramírez, 109. México, DF: CEIICH-UNAM; Siglo XXI Editores, 1999.
- Creixell, P., E. M. Schoof, J. T. Erler y R. Linding. «Navigating cancer network attractors for tumor-specific therapy.» *Nat Biotechnol* 30 (2012): 842-848.
- Dominietto, M., N. Tsinoremas y E. Capobianco. «Integrative analysis of cancer imaging: readouts by networks.» *Mol Oncol* 9 (2015): 1-16.
- Druker, B. J. *et al.* «Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia.» *N Engl J Med* 344 (2001): 1031-1037.
- Evan, G. I. y K. H. Vousden. «Proliferation, cell cycle and apoptosis in cancer.» *Nature* 411 (2001): 342-348.
- Evans, B. D., K. S. Raju, A. H. Calvert, S. J. Harland y E. Wiltshaw. «Phase II study of JM8, a new platinum analog, in advanced ovarian carcinoma.» *Cancer Treat Rep* 67 (1983): 997-1000.
- Farber, S., L. K. Diamond, R. D. Mercer, R. F. Sylvester y J. A. Wolff. «Temporary remissions in acute leukemia in children produced by folic antagonist, 4-aminopteroylglutamic acid (aminopterin).» *N Engl J Med* 238 (1948): 787-793.
- Futreal, P. A. *et al.* «A census of human cancer genes.» *Nat Rev Cancer* 4 (2004): 177-183.
- Garcés H. «Modelos dinámicos en cáncer.» *Tesis de maestría*. México: UNAM, 2015.
- Gilman, A. «The initial clinical trial of nitrogen mustard.» *Am J Sur* 105 (1963): 574-578.
- Harold, E. *A history of surgery*. Cambridge, Reino Unido: Cambridge University Press, 2001.
- Heinrich, M. C. *et al.* «Kinase mutations and imatinib response in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor.» *J Clin Oncol* 21 (2003): 4342-4349.
- Huang, M. E. *et al.* «Use of all-trans retinoic acid in the treatment of acute promyelocytic leukemia.» *Blood* 72 (1988): 567-572.
- Huang, S., I. Ernberg y S. Kauffman. «Cancer attractors: A systems view of tumors from a gene network dynamics and developmental perspective.»

- Semin Cell Dev Biol*, (2009): 869-876.
- y D. E. Ingber. «A non-genetic basis for cancer progression and metastasis: self-organizing attractors in cell regulatory networks.» *Breast Dis* 26 (2006-2007): 27-54.
- Kaneko, K. «Characterization of stem cells and cancer cells on the basis of gene expression profile stability, plasticity, and robustness: dynamical systems theory of gene expressions under cell-cell interaction explains mutational robustness of differentiated cells.» *Bioessays* 33 (2011): 403-413.
- Katoh, M. «Therapeutics targeting angiogenesis: Genetics and epigenetics, extracellular miRNAs and signaling networks.» *Int J Mol Med* 32 (2013): 763-767.
- Katz, L. S., E. Geras-Raaka y M. C. Gershengorn. «Reprogramming adult human dermal fibroblasts to islet-like cells by epigenetic modification coupled to transcription factor modulation.» *Stem Cells Dev* 22 (2013): 2551-2560.
- Ladewig, J., P. Koch y O. Brüstle. «Leveling Waddington: the emergence of direct programming and the loss of cell fate hierarchies.» *Nat Rev Mol Cell Biol* 14 (2013): 225-236.
- Leuteritz T. E. J. y Ekbia H. R. «Not all roads lead to resilience: a complex systems approach to the comparative analysis of tortoises in arid ecosystems.» *Ecology and Society* 13, n° 1, (2008).
- Linton, O. «Radiation dangers.» *Acad Radiol* 13 (2006): 404.
- Lippitz, B. E. «Cytokine patterns in patients with cancer: a systematic review.» *Lancet Oncol* 14 (2013): 218-228.
- Maddox, J. «The sensational discovery of X rays.» *Nature* 375 (1995): 183.
- Masui, K. *et al.* «A tale of two approaches: complementary mechanisms of cytotoxic and targeted therapy resistance may inform next-generation cancer treatments.» *Carcinogenesis* 34 (2013): 725-738.
- Moloney, W. C. y S. Johnson. *Pionnering hematology: The research and treatment of malignant blood disorders—reflections on a life work*. Boston: Francis A. Countway Library of Medicine, 1997.
- Mukherjee, S. *The emperor of all maladies. A biography of cancer*. Scribner, 2010.
- Mullner, R. *Deadly glow: The radium dial worker tragedy*. Washington, DC: American Public Health Association, 1999.
- Papac, R. J. «Origins of cancer therapy.» *Yale J Biol Med* 74 (2001): 391-398.
- Peralta, R., H. Garcés, G. Cocho y P. Miramontes. «Análisis no lineal de la dinámica del cáncer.» *Revista Mexicana de Cancerología*, (2014 en prensa).
- Qiu, M. T., J. W. Hu, R. Yin y L. Xu. «Long noncoding RNA: an emerging paradigm of cancer research.» *Tumor Biology*, 34, n° 2 (2013): 613-620.
- Rai, K. R. *et al.* «Fludarabine compared with chlorambucil as primary therapy for chronic lymphocytic leukemia.» *N Engl J Med* (2000): 1750-1757.

- Ribeiro, A. S., J. Lloyd-Price, S. Chowdhury y O. Yli-Harja. «Diversity of temporal correlations between genes in models of noisy and noiseless gene networks.» *Biosystems* 104 (2011): 136-144.
- Santarius, T., J. Shipley, D. Brewer, M. R. Stratton y C. S. Cooper. «A census of amplified and overexpressed human cancer genes.» *Nat Rev Cancer* 10 (2010): 59-64.
- Van Speybroeck, L. «From epigenesis to epigenetics: the case of C.H. Waddington.» *Ann NY Acad Sci* 981 (2002): 61-81.
- Varley, K. E. *et al.* «Dynamic DNA methylation across diverse human cell lines and tissues.» *Genome Res* 23 (2013): 555-567.
- Varmus, H. «Retroviruses and oncogenes I.» En *Nobel Lectures, Physiology or Medicine, 1981-1990*, editado por Jan Lindsten. World Scientific Publishing Co, 1993.
- Wang, J., K. Zhang, L. Xu y E. Wang. «Quantifying the Waddington landscape and biological paths for development and differentiation.» *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011: 8257-8262.
- Wang, Z. A. *et al.* «Lineage analysis of basal epithelial cells reveals their unexpected plasticity and supports a cell-of-origin model for prostate cancer heterogeneity.» *Nat Cell Biol*, 2013: 274-283.
- Weinberg, R. *Racing to the beginning of the road: The search for the origin of cancer*. Bantam, 1997.
- Xiong, L., W. Jiang, R. Zhou, C. Mao y Z. Guo. «Identification and analysis of the regulatory network of Myc and microRNAs from high-throughput experimental data.» *Computers Biology and Medicine* 43, n° 9 (2013): 1252-1260.