

Dra. María Elena Álvarez-Buylla Roces
Directora general del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología

Ciudad de México, 20 de septiembre de 2023.

Buena tarde. Es un honor estar aquí frente a nada menos que Elena Poniatowska y pensaba plantearles una visión realmente amplia de la salud y las artes y en particular del arte que cultiva nuestra querida Elena Poniatowska.

Saludo con respeto al director general del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, Dr. Ángel Antonio Araúz Góngora; Manuel Velasco Suárez; a la coordinadora Académica e Investigación del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, Dra. Lilia Núñez Orozco y al presidente de la Asociación de Médicos Egresados del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, Dr. Gustavo

Álvarez Ayala, quien es el responsable de que yo esté aquí.

Es un gusto estar aquí en este aniversario número 45 de esta importante Asociación Mexicana de Médicos Egresados del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. Me da gusto ver a muchos médicos jóvenes y confío en que este enfoque de sistemas complejos para entender la emergencia de problemáticas complejas como las que se tratan en este hospital y como el cáncer.

¿Qué es la complejidad? La complejidad se refiere a un sistema en que hay comportamientos que resultan no de la acción aislada de algunos de sus componentes, sino de las interdependencias que se dan entre sus diversos componentes y estos pueden ser genéticos y no genéticos porque hay un geocentrismo tremendo que está impulsado en mucho por la mercantilización de la investigación

científica y de la biomedicina, pero hay componentes no genéticos muy importantes para la salud y también para la enfermedad.

En ese sentido, la enfermedad es un asunto de la complejidad y como tal, presenta dinámicas multifactoriales, a diferencia de lo que generalmente, a partir del descubrimiento del ADN se ha querido pensar, sobre todo, en el mundo occidental, porque en los enfoques tradicionales y sobre todo en países tan ricos culturalmente como el nuestro, la sabiduría ancestral ya había dado cuenta de esta complejidad y lo importante que es entender las interdependencias para poder mantener la salud y comprender cuándo es que emerge un estado alterado de estos sistemas que llamamos enfermedad.

Hay aquí una pequeña caricatura de cómo estos sistemas

complejos no solamente dependen de las interdependencias de sus componentes, sino también de estímulos externos que pueden hacer que el sistema vaya de un estado o a otro.

El énfasis del laboratorio en el cual se estudian todos estos procesos, que es un laboratorio de genética molecular y desarrollo del Instituto de Ecología, está inspirado por lo que aprendimos en plantas, porque hay cuestiones muy conservadas en los sistemas complejos entre plantas y animales y entonces estudiamos sí la función de los genes, pero en el contexto de estos sistemas complejos que son los que subyacen a los procesos de desarrollo y las enfermedades degenerativas, pero las enfermedades crónico degenerativas como podemos considerar al cáncer, a la diabetes y a muchas otras, involucran sistemas dinámicos complejos de índole biomolecular, pero también

fisicoquímica y que dependen de estos sistemas, de muchos componentes genéticos y no genéticos interactuantes.

A nivel celular, las enfermedades degenerativas involucran dinámicas propias del desarrollo biológico que estuvo operando durante el desarrollo embrionario, pero que en ya los individuos adultos, las personas o los animales emergen también estas condiciones en las enfermedades crónico degenerativos y esos procesos de desarrollo y sus estados normales y alterados están regidos por estas redes complejas de regulación de las cuales participan, entre otras entidades genéticas, pero no solamente eso, también aspectos estructurales de cómo estamos contruidos los seres vivos, físicos, químicos que son sumamente importantes para entender la dinámica de estas redes regulatorias.

Entonces, el problema central de la biología contemporánea y por lo tanto de la biomedicina es justamente el de la biología del desarrollo; entender cómo es que la variación genética que se pensó nos iba a dar un mapa preciso de todas las características que vemos que se llaman fenotípica o fenotipo y de los procesos que llevan a que los sistemas biológicos como nosotros se desintegren o se afecten en su regulación y pasen de estar en un estado saludable a un estado enfermo.

La biología del desarrollo justamente es la que se encarga de comprender los procesos de control genético, pero también no genéticos; faltó ahí la diferenciación celular y de morfogénesis, que depende de estas estructuras complejas, no de genes aislados, aunque en el contexto de estas estructuras o redes regulatorias complejas, a veces hay algunos componentes que con alterarse a sí mismos,

Alteran el equilibrio de todo el sistema y entonces pensamos que tienen una base simple, pero, inclusive la explicación de por qué esa aparente simpleza en el efecto genético de algunos factores depende de cómo están ubicados en las redes regulatorias y si queremos incidir sobre ellos para sanar o para prevenir, tenemos necesariamente que entender los procesos complejos del desarrollo que implica entender esas redes regulatorias. Entonces, los genes, el ADN, batean en un mapeo complejo, a través de estas estructuras, para generar diferentes condiciones o espacios de fenotipos que algunos catalogamos en la biología humana o en la biomedicina como enfermos y los procesos de desarrollo y que implican pasos o secuencias muy interesantes y propias de los sistemas que estamos estudiando.

A diferencia de lo que se pensó cuando se descubrió en los

50 por Watson y Crick, y también varias colaboradoras a las cuales no se les dio crédito, la estructura del ADN, se pensó que en esta secuencia de bases nitrogenadas íbamos a encontrar la clave o la respuesta de la vida y también de todas las enfermedades. Hoy sabemos que eso no es verdad a pesar de todos los proyectos de secuenciación completa, no solamente del genoma humano, sino de muchísimos otros organismos y por eso es que es el reto de la biología y de la biomedicina contemporánea, que el mapeo de los genes a los fenotipos en el proceso de desarrollo es lo que nos va a ayudar a entender la emergencia de, los diferentes tipos de células y cómo estas células se organizan en espacio tiempo para dar lugar a las estructuras tan complejas y bellas como las de estas flores o como las que integran un ser humano como nosotros.

Entonces, estos primeros pasos del desarrollo a partir de

células que son todas idénticas, es a lo que se conoce como procesos de diferenciación celular y la forma en que ésta se organiza en espacio tiempo es a lo que se conoce como morfogénesis, para finalmente dar lugar a la emergencia de organismos complejos y organizados como pueden ser las plantas, los animales, inclusive el ser humano.

Y estos mecanismos y procesos dependen de muchos genes. Muestro uno de estos experimentos de micro arreglos en donde se ve qué genes están prendidos en color amarillo verdoso y cuáles apagados y cuáles configuraciones, como ven, implica muchísimas moléculas, corresponden a diferentes tipos celulares.

Están dos tipos celulares en un sistema muy sencillo que hemos estudiado en plantas, estas configuraciones genéticas específicas en células diferentes se pueden llamar

como atractores y lo que no entendemos es cómo se llega a estas configuraciones de muchos genes prendidos y otros apagados que correlacionan de manera estable con diferentes tipos celulares y luego cómo estas redes complejas que subyacen, estas configuraciones multigénicas se acoplan unas con otras en campos físico químicos que operan durante el desarrollo y también durante el mantenimiento saludable de los organismos integrados o durante la emergencia de enfermedades para dar lugar a tejidos integrados que pueden funcionar normalmente o dar lugar a alteraciones que llamamos neoplásicas o tumorales que alteran la integralidad de la vida y que a veces inclusive las retan.

Lo que hemos hecho es justamente comprender a estas redes, estas estructuras, estas marañas de interacciones e interdependencias entre componentes moleculares y

también no moleculares y nuestro aquí E. Coli que es la red transcripcionales y de algunos de los componentes que son regulados por estos genes transcripcionales maestros; quizás del organismo que se usa en el laboratorio para entender procesos biológicos fundamentales más simple una bacteria, una bacteria que tiene solamente una célula, imagínense la maraña de genes que están ahí interactuando unos con otros de manera dinámica para mantener a este organismo unicelular en respuesta a estímulos ambientales, manteniendo la vida durante sus ciclos que son sumamente rápidos.

Entonces, entrar a entender las redes genéticas es un reto todavía muy grande que no podemos atender ni entender de manera completa, por lo cual se han modulado dos conjuntos de genes que interactúan antes entre ellos y bastante aislados del resto de los módulos para entender

cómo es que el comportamiento de estos sistemas complejos de interdependencias moleculares genéticas y no genéticas dan lugar a diferentes fenotipos; nos inspiramos en el estudio de las flores porque cuando nosotros vemos patrones conservados, patrones genéricos que aparentemente han aguantado el paso del tiempo evolutivo, sugiere que hay detrás de estos patrones algunos temas, además de las variaciones y esos temas están dependiendo de estructuras regulatorias subyacentes, sumamente robustas a la vez que complejas, que si las entendemos, vamos a poder entender los principios generales del desarrollo y también de la emergencia de estados alterados celulares como los que ocurren durante la aparición de enfermedades crónico degenerativas como el cáncer.

La comprensión de las dinámicas del desarrollo biológico

requiere, por tanto, del uso por la introducción que acabo de dar de modelos matemáticos y computacionales, por eso haré un pequeño paréntesis más técnico. Nosotros hemos usado este tipo de formalismos que se llaman redes booleanas, que no son otra cosa más que redes que nos ayudan a entender los estados cuantitativos pero también cualitativos, de cambio de expresión de los genes maestros, que son los que regulan la transcripción que muy bien se pueden describir y esto es objeto de otra plática con estas redes booleanas que plantean o tienen como supuesto que los genes están apagados, se prenden como en una forma de espiga, como las neuronas y luego ya adquieren su valor máximo y esto es como ocurre en la regulación transcripcional y lo que hemos hecho es integrarlos y lo fascinante es que con este tipo de formalismos muy sencillos podemos integrar información biológica y biomédica muy compleja.

Ahora bien, lo que ven no es otra cosa más que las tablas que experimentalmente se ha demostrado cómo un gen afecta a otro gen. Imagínense que tenemos una red muy sencilla de tres genes X, Y y Z y las flechas denotan o son una forma gráfica de ilustrar cómo interactúan esa flecha de punta de X a Y, qué implica que es un activador y qué también es un activador de X y además son activadores mutuos muy fuertes hay mucha información ya en la genética molecular de la biomedicina que nos permite derivar de estas gráficas de redes. Estamos estudiando cáncer de hígado lo que es tremendamente complejo, pero podemos formalizar esa complejidad de datos con esos formalismos que nos ayudan a entender lo que realmente está sucediendo en los organismos, que no es un gen del cáncer, se pensaba, y ahorita van a ver los datos, que el cáncer es una enfermedad genética y no es verdad, en la

mayoría de los casos estrictamente no podemos aislar lo genético de lo no genético.

Pueden ver que para Zeta hay una interacción muy sencilla, pero en ese caso de represión, que es un represor de Z y Z es un represor de Y; si Y está apagado, como es un represor, pues Z se va a prender y por eso hay un uno ahí, pero si se prende, como reprime, pues Z se apaga. Esta tabla no hace más que resumir cómo Z va a cambiar en el tiempo dependiendo de cómo Y lo está afectando.

De la misma manera X tiene solamente un activador, en este caso no un represor, un componente que influye sobre su prendido y apagado, como es activador, es del cual depende, pero es un activador, si está apagado, X se apaga; si se prende X, se prende Y, pero vemos que para un componente como Y, que depende de dos: de X y Z, la tabla

se vuelve un poco más compleja y además podemos codificar en esos ceros y unos el hecho de que la activación que recibe de X es más fuerte que la represión que recibe de Z y por eso G se mantiene prendido cuando X está prendido en el segundo renglón y en el último, independientemente de que Z esté apagado en el segundo o esté prendido en el último y cuando ambos están apagados, pues Y se mantiene apagada porque no está presente su activador, pero como la represión es más débil, no alcanza a aprenderse.

Imagínense las redes en donde hay componentes que a veces están regulados por 100 otros componentes, bueno, pues tenemos la obligación como científicas y científicos de poder integrar toda esa información, no solamente la parte analítica reduccionista que es indispensable para tener que integrar, pero si no hacemos el trabajo como comunidad

científica y biomédica de integrar, no funcionará. Esto se puede formalizar con este conocimiento tan básico sobre la dinámica, las interacciones y su dinámica, podemos entonces ahora caracterizar y si se acuerdan de esos paneles de micro arreglos de genes prendidos y apagados, pues tenemos ahora un panel, pero en este caso un panel unidimensional en el tiempo cero de cómo están X, Y y Z; el sistema se define no por un gen, sino por esta configuración de tres genes que estamos ahora definiendo como componentes del sistema, si empezamos con todos los genes apagados y aplicamos las tablitas que están allá arriba en el primer tiempo X y Y van a permanecer apagados, pero Z se va a prender, y si ahora aplicamos esos estados en el siguiente tiempo, dos van a quedarse en la misma configuración y fíjense que este sistema, dados los componentes y sus interacciones, define una restricción y si inicia con esta configuración llega a ese estado estable que

se conoce en sistemas dinámicos como un estado estacionario o un atractor de punto fijo y eso no es el estado de un gen, sino la configuración de los estados de un sistema que en este caso va a tener ocho

Les invito a hacer este ejercicio para que vean cuáles son todas las posibles configuraciones, dos: al cubo dos, porque es booleana, los genes pueden estar prendidos apagado y tres porque son tres genes y eso nos da un total de ocho configuraciones posibles y algunas de ellas son estacionarias y se puede estudiar entonces la dinámica de este sistema y el reto es justamente encontrar las arquitecturas sustentadas en datos experimentales y que implica no solamente los componentes, sino las interacciones y estudiar cómo es que estas redes subyacen en los diferentes estados celulares.

Aquí tenemos ya dos configuraciones o dos estados del sistema apagado, prendido, apagado, prendido, prendido, apagado, que son atractores a los cuales se llega iniciando el sistema que les mostré con diferentes combinaciones de ceros y unos y son estos distintos estados multigénicos los que correlacionan con los diferentes tipos celulares y puede haber reprogramación y también des diferenciación, activación de los nichos de células troncales que por ejemplo en el cerebro estamos en proceso de entender, cuáles son esas redes que sí permiten la regeneración neuronal aún después del nacimiento que se creía que no era posible, pero también hay posibilidades que de esas re funcionalizaciones de los nichos de células locales en el cerebro puedan surgir neoplasias que reten la integralidad del sistema nervioso central.

Bueno, nosotros no hemos estudiado las redes del sistema

nervioso central, pero sí las de otros sistemas de desarrollo y una nota adicional para entender lo que estamos haciendo tiene que ver con un genio de principios de los 1900 que vivió de 1905 a 1975, Waddington, que por primera vez acuñó el término epigenética, pero no en los términos que lo conocemos ahora como mecanismos de modificación del ADN para fijar marcas que pueden ser heredables, pero no genéticas, de estados de expresión diferencial de los genes, sino lo que describió es que estos estados multifactoriales de las redes genéticas, podríamos imaginarlos que están en un paisaje epigenética que tiene tantas dimensiones como nodos en la red o como nodos en el sistema, no podemos imaginar más de dos, entonces lo dibujó como un paisaje en tres dimensiones; dos proyectadas en tres y describió como esa pelotita de desarrollo o de diferenciación celular a los procesos de diferenciación celular y eventualmente de morfogénesis y los valles y los puntos finales a los cuales

llega este sistema dinámico son los estados de estacionarios del sistema o los atractores

Entonces la propuesta es entender al cáncer como una alteración de las redes, veces sí, genéticas, algunas heredables, sí; claro que si hay cánceres de base genética heredables, más bien mutaciones somáticas por influencias genotóxicas de diferentes factores, pero lo que estamos postulando es que estas alteraciones genéticas y no genéticas en interacción con también alteraciones fisicoquímicas del cuerpo y la influencia del ambiente, determinan estos cambios en los paisajes epigenética y favorecen que el sistema sea un atractor que caracterizan a células que tienen estos estados multigénico alterados que llamamos neoplásicas o cancerosos.

Hemos formalizado inclusive en sistemas más complejos,

pero ciertamente, hay un porcentaje de cánceres que son estrictamente genéticos que para entenderlos también tenemos que entender en dónde están ubicados y por qué esos genes penetran tan fuerte, genes heredables; pero conforme se acumula la información, llegamos a la conclusión que el cáncer es una enfermedad ecoevolutiva y que resulta de alteraciones de los procesos de desarrollo que reiteran su activación o que están expresados de maneras alteradas durante el estado adulto y que llegar a esos estados alterados, depende en mucho de factores que no son genéticos.

Existe un metaanálisis que va en más del 95 %, que plantea que hasta el 95% de los casos de cáncer están relacionados más que con causales genéticos con aspectos complejos de lo que se llama estilo de vida y factores como la dieta, la obesidad, el tabaquismo, las infecciones, son algunos de los

desencadenantes de estados neoplásicos, pero que no podemos entender y tampoco atender si no seguimos profundizando en las redes genéticas, regulatorias y cómo se acoplan en los sistemas morfogénicos y cómo responden a las influencias del ambiente para finalmente tener lo que es preocupante.

Un porcentaje altísimo más del 85%, incluyendo las neoplasias del epitelio neuronal, porque es un epitelio, son de origen epitelial, entonces nos enfocamos en entender es ¿cómo se pasa de un atractor que correlaciona con un estado celular epitelial normal? ¿Cómo transita? Que es lo que tenemos que entender del sistema dinámico ¿Cómo transita por estos estados intermedios para finalmente llegar al estado preocupante o retador de la vida?

Les daré el resultado lo que encontramos es que, integrando

las redes genéticas con datos experimentales que están ya disponibles, a diferencia de la intuición reduccionista para pasar de un estado multigénico dinámico de los sistemas Epitelial normal, al Mesenquinal necesariamente los sistemas pasan por estados inflamatorios crónicos en muchas de estas enfermedades y se parece en muchos aspectos a estados celulares senescentes, esto es lo que es contraintuitivo, pero se van acumulando datos después de las publicaciones de este trabajo.

Este es un poco el resumen de lo que hacemos y uno de los ejemplos es integrar los datos experimentales en estos sistemas dinámicos, estudiar su comportamiento. Aquí está esta red fundamental de interacciones de componentes descritos en prácticamente todos los casos que se han estudiado de emergencia de neoplasias de origen epitelial, que no son todas ahí están señalizados con diferentes

figuras, los cuadrados son factores de transcripción, las circunferencias son moléculas de señalización, ahí están los componentes, pues ustedes los van a descubrir ahí es que tiene que ver con la senescencia celular con regulación epigenética, que es muy importante, diferenciación de células epiteliales, componentes de los procesos inflamatorios, la regulación obviamente del ciclo celular, pues estudiamos estos sistemas que también están ahí los marcadores que pueden reducirse, quitando las redundancias funcionales de las interacciones, llegamos a este módulo regulatorio central, llegamos a descubrir cuáles son los atractores de este sistema y ya cuando encontramos que las restricciones descubiertas e integradas en estos modelos con base en datos experimentales son los que se han descrito experimentalmente tenemos una primera validación del modelo.

Estos sistemas, a pesar de ser muy complejos, llegan solamente a tres atractores, el atractor, que corresponde a células epiteliales, a células mesenquimales y un atractor que corresponde lo hemos llamado senescente o que también tiene que ver con procesos inflamatorios, entonces podemos hacer el análisis de los paisajes genéticos, ver no solamente cómo el sistema llega a estos estados de atracción, sino cómo pasan de un estado a otro y es muy difícil pasar del estado epitelial, al mesenquimal sin pasar por ese atractor intermedio y las probabilidades de transición ahora de los estados del sistema epitelial senescente o de inflamación crónica y mesenquimal, estos están ahí y se puede validar experimentalmente y entonces estamos contribuyendo a entender los mecanismos de desarrollo que subyacen los procesos normales de diferenciación epitelial y mesenquimal, pero también de transición ectópica y de des diferenciación a una célula que

ya no puede organizarse como así se organizan los epitelios y que inclusive puede llegar a tener características de migración y de metástasis.

Estamos avanzando en entender con mucho mayor detalle epitelios específicos, a integrar en las redes los procesos de su diferenciación, por ejemplo, en el caso del epitelio hepático y aquí hay resultados que además ayudan a resolver polémicas que existían en la literatura de la biología del cáncer de hígado, que no se entendían porque se estaban tratando de entender desde una perspectiva reduccionista y de impacto aislado.

La propuesta de paisaje epigenético se ha empezado a usar mucho en biomedicina, pero hay interpretaciones incorrectas, como ésta, de ver el paisaje como si fuera una entidad estática y de localizar los diferentes tipos de cáncer

o de estados celulares en ese paisaje. Esto es incorrecto conceptualmente, aunque está en revistas de alto impacto como Science y Nature, es una interpretación de la metáfora de Waddington de paisaje epigenética incorrecto. Los paisajes se alteran cuando se alteran las redes genéticas y, por ejemplo, si uno de estos atractores lo podemos identificar como un atractor, pues cuando se alteran las condiciones y los ambientes celulares dependen de esa retroalimentación de las redes con los ambientes celulares, pero a nivel organismo, con la retroalimentación, con todos los factores llamados de estilo de vida, también son fundamentales para el mantenimiento de la salud o la emergencia de la enfermedad y si por ejemplo en el anterior este es el deberían de estar al revés, este es el paisaje epigenético de un sistema saludable, se alteran los sistemas dinámicos, se altera el paisaje epigenético y entonces surge ese estado que corresponde a la bolita negra, pues el cáncer

no siempre, pero muchas veces está asociado con la pérdida de la vida y si esto ocurre en un número suficiente de células, hay una desintegración estructural y funcional de los sistemas que eventualmente reta la vida.

Entonces, esta es la propuesta que hemos estado trabajando, esto es lo que yo les quería contar; creemos que es combinar estos diferentes enfoques, el de abajo es un enfoque composicional de asociaciones, toda la genómica funcional, que está muy de moda todavía y que es muy descriptiva, pero que no nos ilustra, nos alumbró sobre los mecanismos y lo que nosotros estamos haciendo, que tiene que ver con el descubrimiento de estos principios generales del desarrollo, su interacción constante con el ambiente y cómo la herencia epigenética, la evolución fenotípica y toda la interdependencia de los componentes nos pueden realmente ayudar a entender los mecanismos de desarrollo,

la plasticidad etc.

En resumen, el planteamiento es que el cáncer es una enfermedad del desarrollo y que no sólo depende de causas únicas sino de esas redes complejas y como enfermedad del desarrollo involucra restricciones estructurales y funcionales de las redes de regulación subyacentes que si las entendemos, podremos entender, por ejemplo, qué marcadores nos pueden permitir enfoques preventivos y también curativos y esto ya se está dando en enfoques interesantes, por ejemplo, en colaboraciones de investigadores de Japón y de China, tratando de encontrar estos estados de enfermedad que nos permitan parar los tiempos de transición, que pueden ser normales porque son emergentes o naturales a los sistemas subyacentes si se les estimula de una manera para que pasen rápidamente y surja la neoplasia o para que se queden.

Y por ejemplo, demostración de que este es el tipo de mecanismos subyacentes al cáncer es que, en general, los diferentes tipos de cáncer, dependiendo del epitelio de origen, tienen tiempos de evolución genéricos y estamos detrás de entender cuáles son los componentes que modulan ese tiempo de evolución para incidir sobre ellos y hacer que esos tiempos de evolución sean tan largos como para que no se presenten en la vida de un ser humano.

La herencia genética y las dinámicas epigenética es tanto en el sentido moderno de la génesis de los mecanismos de regulación, etcétera, que no son genéticos pero son heredables, y de la propuesta conceptual de paisaje, epigenética o paisaje de atractores de Waddington, de restricciones fisicoquímicas impuestas por el micro ambiente celular y tisular que son fundamentales para

también llevar, no solamente a estados alterados celulares, sino morfo genéticos tenemos todo un campo ahí que no pude comentarles y, desde luego, la influencia del ambiente, que puede ser tóxico, no tóxico. El estilo de vida modula de manera determinante la dinámica y la posibilidad de emergencia del cáncer y de muchas enfermedades crónico degenerativas.

Quiero dejarles con esa propuesta de que el enfoque de sistemas complejos permite elucidar, permite entender los pormenores de las interacciones entre los diversos procesos involucrados y abre la puerta al desarrollo de estrategias tanto preventivas como de intervención terapéutica.

Hay muchas otras enfermedades que se pueden estudiar con este enfoque, obviamente ese trabajo depende de la interacción con muchos colaboradores a quienes agradezco

y es trabajo realizado en mi alma máter que es la UNAM.

Muchísimas gracias.