

Charlas con Premios Nacionales

Dra. María Elena Álvarez-Buylla Roces

Dra. Elena Álvarez-Buylla Roces

Directora general del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología

Ciudad de México, 17 de julio de 2019.

Muchas gracias. Me siento muy contenta de estar en este Centro Nacional de las Artes; creo que las interacciones virtuosas entre las artes y la ciencia son importantísimas y cada vez estoy más convencida de que la resonancia virtuosa que se puede hacer entre estas dos actividades creativas, quizás las actividades creativas por excelencia del ser humano son muy importantes.

Tomo esta oportunidad como una que nos marca ahora que estoy al frente del Conacyt, un derrotero que esperemos que podamos ir explorando en conjunto entre la ciencia, el desarrollo tecnológico y las artes en este país.

Quisiera empezar señalando una bonita fotografía de una flor de lavanda que está aquí y que fue hecha por Juan Carlos Martínez. Es una flor muy bella y les sorprenderá a ustedes que este relacione dos temas diferentes que son las flores y el cáncer y, sin embargo, quisiera decirles que justamente a partir de la inspiración del estudio, en estos sistemas tan bellos que son las flores, hemos empezado a comprender algunos mecanismos genéricos de los que están implicados y qué subyace en la emergencia de los comportamientos celulares, no solamente los sistemas vegetales, sino también el ser humano y no solamente durante condiciones normales o saludables, sino también durante la emergencia de algunas alteraciones del desarrollo como lo es el cáncer.

Entonces, aunque parezca realmente difícil y lejano el hablar del desarrollo de las flores y del cáncer, quisiera al final de esta conferencia, verlos convencidos de que hay aspectos genéricos de los mecanismos complejos que subyacen el comportamiento celular en plantas y animales que son fundamentales para entender, en general, la emergencia de la multicelularidad y también para entender enfermedades tan complejas y tan preocupantes como lo es el cáncer.

Quisiera dedicar esta conferencia a un gran maestro y amigo que nos dejó hace poco tiempo, el doctor Germinal Cocho Gil, él es, sin duda, uno de los grandes pioneros de la tradición científica que da sustento a gran parte de la investigación en sistemas complejos. Él fue médico, físico teórico y fundó el Departamento de Física Teórica en Sistemas Complejos en la Universidad

Nacional Autónoma de México y es uno de los pilares del Centro de Ciencias de la Complejidad.

Durante muchos años en Biología pensábamos que el entender a los seres vivos, que son eminentemente complejos, debería de seguir el enfoque reduccionista. Esto implica que para entender un ente complejo como es un ser vivo, un todo, se podría separar a esta entidad en todas sus componentes, en todas sus partes, y simplemente la suma del entendimiento de estas partes nos llevaría a entender el todo. Hoy sabemos que esto no es así, y que si nosotros partimos de un ser vivo complejo, como una planta y tratamos de reducirlo al entendimiento de sus componentes, es muy difícil llegar a entenderlo.

A esto le llamo la falacia del reduccionismo y lo que ya ahora sabemos es que, a pesar de que nosotros seamos capaces de entender la composición, inclusive química o inclusive atómica de un de un ser vivo que es un sistema complejo, esto no implica que podemos llegar a explicaciones realmente de cómo es que este sistema biológico emerge y se estructura a lo largo de los diferentes niveles de organización.

Entonces ¿cuál es la alternativa a este enfoque reduccionista? La alternativa es empezar a entender cómo es que las interacciones entre estos componentes y los comportamientos emergentes a diferentes niveles de organización son los que nos van a explicar el funcionamiento de estos sistemas complejos integrados, más que solamente reducir a la composición de los

componentes que, sin duda, alguna nos da una idea de esto de la composición.

Quisiera dar un ejemplo de este contraste entre los enfoques reduccionistas y los enfoques sistémicos: si ustedes tienen un automóvil y lo parten en todos sus componentes, es decir, todas las tuercas tornillos, los ejes todos, los dividen, los ordenan por tamaño o por peso, o por color o por su resistencia, por ejemplo a la oxidación, cuando estos componentes son sujetos a diferentes niveles de humedad o de saturación de agua y, a partir de estas caracterizaciones con posicionales, inclusive cuantitativas, tratan de reconstruir la estructura y el funcionamiento de un automóvil, es realmente imposible. Este es el enfoque reduccionista; el reducir al todo en sus componentes y tratando de entender las características de cada uno de los componentes; tratar

de luego volver a reconstituir la estructura y el funcionamiento del todo.

Un enfoque alternativo a este enfoque reduccionista es comprender de inicio el funcionamiento de este todo integrado, a partir de sus módulos funcionales; por ejemplo, si nos fijamos, un automóvil tiene cuatro llantas unidas por ejes que van a dar a un instrumento que finalmente permite el rotar las llantas en diferentes direcciones. El automóvil tiene componentes de transmisión eléctrica o el motor de combustión, etcétera y una vez que entendemos estas unidades estructurales o estos módulos estructurales y funcionales y tratamos de entender sus conexiones y sus interacciones, es mucho más fácil llegar a entender cómo es que un todo integrado como es un automóvil, que es mucho más simple que un ser vivo.

Entonces son organismos complejos y son mucho más que la suma de sus componentes y, por ende, una flor no es simplemente un montón de células; no es simplemente una agregación o un montón de moléculas y una molécula biológica es suficientemente compleja y tampoco se puede describir simplemente por la adición de un montón de átomos.

Un ejemplo muy importante que muestra las limitaciones del reduccionismo es la comprensión del funcionamiento del cerebro; quizás uno de los órganos más complejos y más misteriosos desde cierto punto de vista en los seres vivos, a nivel cerebral se pueden evocar sueños. Hay una serie de manifestaciones emergentes del funcionamiento del sistema nervioso central que no podemos comprender, simplemente describiendo las

neuronas y la suma de sus comportamientos y estructuras, implica, más allá de esta comprensión de las entidades aisladas, el explicar fenómenos emergentes, como la conciencia; este es un ejemplo de emergencia.

El mito del reduccionismo surge en mucho del mito del genocentrismo. Una vez que en biología se descubre esta molécula fundamental de la información, de la transmisión de esta molécula básica para la transmisión de la información hereditaria y se describe el conjunto de genes. como lo que se conoce como el genoma a partir del descubrimiento del ADN en 1953 y se describen las entidades particulacadas que se alinean en la molécula del ADN, que son los genes, como si fueran entidades que aisladamente codifican para proteínas particulares y éstas a su vez, para características o rasgos visibles, es que surge un enfoque particularmente poderoso, pero a

la vez pernicioso de reduccionismo en biología, que es el genocentrismo que implica el que se planteaba la posibilidad de explicar absolutamente todo lo que tiene que ver con la vida, a partir de la información lineal guardada en esta molécula que se llamó la molécula universal de la vida y esto ha resultado falso.

Ahora que tenemos genomas completamente secuenciados para una cantidad suficiente de organismos, incluyendo el ser humano, muchas bacterias, plantas, el maíz, por ejemplo, tenemos la secuencia completa del maíz y de muchos otros organismos.

Sabemos que la información contenida en el ADN es importante, es necesaria para entender las funciones celulares, tisulares, órganos génicas y de los organismos

completos, sin embargo, esta información no es suficiente para entender cómo es que emergen los funcionamientos celulares y de los diferentes niveles de organización de los seres vivos.

En resumen, los genes son necesarios, pero no son suficientes para comprender la complejidad de lo viviente, y con ello podemos concluir que, a partir de las nuevas tendencias de biología que implican el estudio de los sistemas integrados, se ha dado por superado este enfoque reduccionista genocentrista y por ello es que debemos de ver con desconfianza cuando escuchamos hablar, inclusive en algunos artículos científicos, de que se ha descubierto el gen que explica comportamientos tan complejos como por ejemplo la homosexualidad; se ha planteado que hay genes de la homosexualidad, genes de la antipatía, de la simpatía, en fin.

Y eso no quiere decir que los genes y algunos de ellos más que otros, dependiendo de dónde están localizados en las redes complejas de interacciones genéticas moleculares, a diferentes niveles de codificación de la información genética, desde luego que son importantes, pero no son suficientes para entender cómo es que emergen estos comportamientos y estas estructuras complejas en biología.

Y este es un ejemplo de esto que estoy diciendo; estos dos ratones son genéticamente idénticos, pero fíjense ustedes qué diferentes son en apariencia y ustedes pueden decir “sus hijos a lo mejor serán delgados y café y viceversa”, pues no, estos ratones tienen estos fenotipos y son heredables y se han fijado por alteraciones epigenéticas, es decir, alteraciones que no cambian la

secuencia de los genes en las moléculas de ADN de estos ratoncitos, sino que modifican la expresión de algunos genes que de manera heredable codifican para las diferencias de peso corporal y de pelaje de estos ratoncitos.

Este tipo de ejemplos los tenemos también en el ser humano y sabemos que. por ejemplo, algunas de las propias unidades a ciertas enfermedades heredables no tienen una base genética; si es heredable, pero es epigenética y por encima de estas alteraciones epigenética es que modifican las posibilidades de expresión de unos genes con respecto a otros, están las interacciones genéticas y todas aquellas características que emergen como resultado de las complejas redes de regulación genética que es el tema de hoy.

Y entonces tenemos que la comprensión de lo biológico que implica además la comprensión de la evolución de los sistemas biológicos, implica no solamente entender la lista de partes, sino también cómo es que se van estructurando y cómo van emergiendo los sistemas complejos a diferentes niveles de organización, desde el nivel molecular, obviamente implicando los diferentes tipos de biomoléculas, las que son importantes para la vida, el nivel celular, el nivel celular tisular y orgánico, hasta que finalmente, a lo largo de estos diferentes niveles de organización, en todos ellos hay emergencias interesantes que dependen de las interacciones y del comportamiento de los componentes de niveles de organización inferiores, es que vamos a ir entendiendo cómo es que emergen las formas biológicas y cómo es que la evolución de estos mecanismos, que implican interacciones muy complejas

e implican también o explican la evolución de las morfologías de los seres vivos.

Entonces un nivel de análisis muy importante para este enfoque sistémico, este enfoque no reduccionista que implica el estudio de sistemas complejos de componentes interactuantes es el de las redes de interacción molecular, que pueden implicar, no solamente componentes genéticos, sino también algunos componentes no genéticos, como compuestos químicos o como inclusive la interacción de estas redes moleculares con campos físicos, por ejemplo, puesto que los seres vivos estamos constituidos de materiales que también responden a las leyes de la física.

Entonces los sistemas biológicos pueden conceptualizar y podemos hacer modelos que partan de esta

conceptualización de redes de numerosos componentes, tanto genéticos como no genéticos, que están interactuando, generalmente, de maneras no lineales en las que la retroalimentación es muy importante y esto es básico porque esto quiere decir que no es fácil ni existe un mapeo lineal entre el comportamiento de los componentes aislados y el comportamiento de los fenotipos que resultan de estas complejas redes de interacción y la estructura y el comportamiento de estos sistemas que dan lugar a estas emergencias, como resultado de estas interacciones complejas, es justamente lo que nos sirve para ir entendiendo cómo es que funcionan los sistemas biológicos.

Estos sistemas biológicos complejos no solamente emergen como resultado de interacciones de componentes intraorganismicos, sino que además están

en completa y continua retroalimentación con aspectos del medio ambiente, es decir, con interacciones, dependen de sus comportamientos intra organismos de interacciones con otros organismos y también de interacciones con el medio ambiente. Es decir, los seres vivos no podemos ser entendidos como entidades aisladas de nuestro entorno y, por ende, las enfermedades no pueden ser entendidas simplemente con base en determinantes genéticos, que mapea de una manera unidireccional de los genes a los fenotipos, sino que todo el tiempo tenemos que estar considerando cómo es que estos sistemas complejos responden a las condicionantes ambientales.

Y veremos que lo que se está descubriendo en cáncer es que los componentes del llamado estilo de vida son probablemente más importantes en la modulación y la

posibilidad de emergencia del cáncer, que inclusive muchos de los componentes genéticos que se habían pensado como determinantes en la emergencia de este tipo de enfermedades.

La belleza de las flores también implica un orden que es justamente lo que nos ha inspirado a lo largo de nuestras investigaciones para ir descubriendo los mecanismos genéricos de los cuales les hablaba al principio de la charla que subyacen estos comportamientos conservados.

Como en la música, tenemos entonces temas y también variaciones. La variación es obvia para todos los biólogos y para todos los que no sean biólogos, puesto que tenemos una diversidad de formas, de colores, de simetrías, etcétera, etcétera, sin embargo, en esta

aparente desordenada diversidad tenemos la emergencia de patrones muy conservados, que son los que nos están inspirando para descubrir cuáles son estos mecanismos genéricos que explican justamente estos patrones conservados.

Es muy importante explicar que para poder ir entendiendo cómo es que emergen estas formas tan diversas, por ejemplo, en las flores y cómo emergen tanto estos patrones de diversidad, como estos temas conservados, este hemos no solamente recurrido a modelos de redes de regulación, sino también a validaciones experimentales.

Entonces, todo lo que les voy a contar emana de una investigación teórica de integración en modelos de redes, que son sistemas dinámicos altamente no lineales,

pero también de una validación experimental y esto es muy importante en todas las áreas de la ciencia y en biología también lo es.

Como les decía, a pesar de que vemos un aparente desorden que podemos llamar diversidad que nos fascina, los biólogos tenemos también un tema conservado, que en el caso de los patrones florales implica la aparición de cuatro tipos de órganos que son canónicos en todas las 250,000 especies de plantas con flores y además los órganos florales que son sépalos, pétalos, estambres que producen los gametos masculinos y carpelos, los femeninos, están organizados espacio temporalmente de manera repetitiva o conservada en todas las especies con flores, excepto una, que casualmente es mexicana, y que se llama *Lacandonia schismática*, es decir, los sépalos son los

primeros en formarse en la periferia del verticilo que va a formar este anillo de sépalos, luego los pétalos, luego los estambres y en el centro de la flor se determina este conjunto de células indiferenciadas o células troncales o células madre, para formar finalmente las estructuras femeninas que son los carpelos y ahí se termina la diferenciación o el desarrollo de las flores.

Y a pesar de que vemos muchas diferencias de formas, de simetrías, de colores, de tamaños, este patrón canónico de cuatro tipos de órganos primordiales verticilados, que se organizan espaciotemporalmente de esta manera, una y otra vez está conservado.

Y entonces nos surge la pregunta ¿Cuáles son estos mecanismos genéricos a todas estas especies de plantas con flores que han resistido a lo largo de la evolución

variaciones y que por lo tanto deben ser mecanismos muy robustos que resisten perturbaciones ambientales e inclusive mutaciones? Porque las diferentes especies, a lo largo de la evolución de las plantas con flores han sufrido mutaciones o alteraciones genéticas importantes.

Bueno, el enfoque para entender cómo es que emergen estas estructuras adultas es, justamente, la biología del desarrollo y lo que les estoy mostrando es el meristemo, el conjunto de células que están aquí indiferenciadas o troncales, que van a dar lugar no solamente a las flores, sino a toda la parte aérea de las plantas y alrededor de este meristemo apical, de este cúmulo de células troncales, se van a formar estas pelotitas que son los primordiales florales que, a partir de cierta edad se van a subdiferenciar en cuatro zonas: las células primordiales,

que van a dar lugar a los sépalos, que son los órganos generalmente verdes, que ustedes conocen; a los pétalos, que generalmente son los órganos más llamativos de las flores; a los estambres que producen los gametos masculinos y a los carpelos.

Y entonces nos dimos a la tarea de tratar de descubrir cuáles son los módulos regulatorios que son suficientes y necesarios para entender justamente esta subdiferenciación de células primordiales, durante etapas muy tempranas del desarrollo de las flores, si bien las técnicas de biología molecular nos permite describir cuáles son el conjunto de genes que están asociados a diferentes tipos celulares, aquí lo que todavía no entendíamos hasta que se propusieron este tipo de modelos que por primera vez se validaron experimentalmente en nuestro laboratorio, es cómo es

que la diferenciación celular y la organización espacio-temporal de estas células ocurre de manera dinámica, a partir de células todas idénticas, que además tienen todos los mismos genes y las mismas redes de interacción.

Esto aparecía en biología del desarrollo como una paradoja muy importante, si la quisiéramos resolver desde el punto de vista reduccionista, puesto que tenemos células muy diferentes dentro de un mismo organismo con los mismos genes, es decir, en cada uno de ustedes las células de la piel, las células de su cerebro, de los de los cabellos, del hígado, en fin, todas tienen los mismos genes y, sin embargo, son completamente distintas.

¿Cómo es que esto sucede? Bueno, esto depende de la emergencia de sistemas altamente no lineales, multiestables que tienen como estados estables las diferentes configuraciones de prendido y apagado de genes, que son las que están correlacionadas con los diferentes tipos o comportamientos celulares.

Un ejemplo muy sencillo, aquí tiene ustedes una red muy simple de tres genes, que, sin embargo, ya es un sistema bastante complejo, dinámico y no lineal. ¿Qué quiere decir no lineal? que si nosotros siguiéramos el comportamiento aislado de cualquiera de sus genes, no podríamos entender el comportamiento de todo el sistema a partir de los cambios cuantitativos de cada uno de los componentes del sistema. Si pudiéramos medir alguna característica cuantitativa, no presentaría cambios proporcionales a los cambios que presenta cada

uno de sus genes, sino que estos cambios emergen como resultado de las interacciones que tienen todos estos componentes que en algunos casos tienen, inclusive estas retroalimentaciones positivas.

Este es un ejemplo de una red de regulación genética y lo que nosotros postulamos es que estos sistemas que son multiestables, quiere decir que estos sistemas dinámicos pueden llegar a diferentes configuraciones y un sistema multiestable como estos llega a diferentes configuraciones y estas son las que están correlacionadas con los diferentes tipos celulares.

¿Cómo es que ocurre esto? Este es un ejemplo que pretende generar en ustedes una intuición de cómo es que funcionan estos sistemas multiestables. Aquí tenemos un sistema todavía más sencillo; son tres

componentes en un organismo como nosotros, tenemos un número muchísimo mayor de componentes, nada más para que se imaginen la complejidad, estos dos interactúan positivamente, estos dos negativamente, y esto está codificado en estas tablas que son muy sencillas, por ejemplo, X solamente depende de Y, como depende positivamente de Y, es un activador; cuando Y está apagado, X está apagado, cuando Y se prende X está prendido.

Bueno, si queremos, si queremos codificar cómo es que se comporta Z con respecto a cambios en Y que es su único represor; esta barrita, a diferencia de esta flecha, quiere decir una represión lo que describimos aquí en esta tablita de funciones de interacción es que cuando Y, que es el represor, está apagado como es el que lo

reprime, pues entonces Z se prende, pero cuando Y se prende, como es el que lo reprime, entonces Z se apaga.

Entonces esta tablita implica una interacción de un elemento a otro de represión y esta tabla implica una función de activación de Y sobre X, en cuanto tenemos un elemento que, en este caso es Y que tiene dos entradas X y Z, entonces la cosa se empieza a complicar un poco más y fíjense como, a pesar de ser un sistema muy sencillo que llamamos booleano, la regulación transcripción se describe muy bien y se ha validado esto experimentalmente por una lógica o por sistemas booleanos bastante simples como esto, pero estábamos en describir el comportamiento de G como función de cómo esta X y Z como Y recibe dos entradas, una de apagarse de parte de Z y otra de prenderse de parte de X, depende de la combinación y lo que vemos es que

cuando los dos están apagados Y se prende, esto quiere decir que la represión de Z sobre Y, se suma a la activación de X sobre Y, entonces no nos sorprende que se prenda Y.

Esto quiere decir que la represión es más fuerte que la activación y por eso se prende. Cuando X está apagado, que su activador y Z está prendido que es su represor, justamente porque la represión es más fuerte, pues se apaga y en este caso cuando X está prendido es suficiente para prender a Y, porque además aquí si se suma porque Z, que es un represor, está apagado, no está reprimiendo, está prendido su activador y pues se prende.

Esta es la tabla de las funciones de interacción y lo que es muy bonito en este sistema es que una vez que están

definidas estas tablas de funciones de interacción, se puede describir la dinámica de este sistema. Si empezamos con todos apagados y aplicamos estas reglas, podemos encontrar que en el siguiente tiempo Y se va a aprender y si ahora le damos esta configuración como entrada y aplicamos otra vez las reglas de interacción, podemos ver que en el siguiente tiempo se prende X y también queda prendido Y.

Y Si ahora le damos esta configuración como entrada, vemos que en el siguiente tiempo quedan prendidos los dos primeros y no importa cuánto estuviéramos iterando con base en estas reglas, este sistema, siempre regresaría la misma solución. A esta configuración le llamamos atractor de punto fijo y es este tipo de estados estacionarios o estables, los que corresponden a las

configuraciones que caracterizan los diferentes tipos celulares.

Este es un ejemplo de un sistema multi estable, acabo de describirles cómo se llega a uno de los estados estables, pero si inicializamos el sistema desde otro estado, podemos llegar a diferentes estados estables y entonces, con estos sistemas multiestables que en la naturaleza son más complejos que estos ejemplos que les acabo de mostrar acá podemos explicar no solamente la diferenciación, sino también la reprogramación, que era otra de las grandes paradojas, por ejemplo, en el cáncer, muchos de los tipos de cáncer emergen como resultado de reprogramación, es de células diferenciadas que no deberían de tener activados los genes que son característicos de células troncales.

Entonces la activación tónica de estos genes de troncalidad en un proceso de reprogramación puede explicar la aparición de algunos tipos de cáncer.

Entonces espero que haya quedado claro el por qué un sistema dinámico no lineal es representado por estas redes de interacción, que son sistemas multi estables. Nos pueden ser útiles y son los que nosotros hemos postulado como útiles o suficientes para entender la emergencia de los diferentes atractores que correlacionan con los diferentes tipos celulares durante la diferenciación celular y el desarrollo o la morfogénesis.

Entonces el postulado de este tipo de modelos lo hizo un médico y físico, igual que Germinal Cocho, que es Stuart Kauffman, hace bastantes años previos a que nosotros postulamos la primera red de este tipo, validada

experimentalmente para un sistema de diferenciación celular que es el de la flor, pero él varios años previos había estado ensayando con este tipo de redes multiestables, pero aleatorias, con características de conectividad promedio entre los nodos muy distintas a las que realmente se han descrito para redes biológicas y, por lo tanto, la gente no creía que su postulado desde un punto de vista conceptual teórico tendría ninguna validez para sistemas biológicos.

Y nosotros describimos, por primera vez, una red biológica que justamente nos permitió explicar la diferenciación de los cuatro tipos de órganos florales y esta es la red de los componentes moleculares necesarios y suficientes para explicar la evolución dinámica durante la diferenciación celular temprana durante el desarrollo temprano de las flores para

entender cómo es que emergen las configuraciones que caracterizan a los diferentes tipos de órganos florales en la flor.

Este ejemplo que tiene tres elementos y que de cada variable puede tomar solamente dos valores posibles: cero y uno, tenemos dos a las tres configuraciones posibles, de los cuales se podrían describir ocho configuraciones posibles. Esta otra red, que tiene 15 elementos, tiene 2 a 15 configuraciones posibles, es un número muy grande y para probar todas sus configuraciones posibles, que son cerca de 140,000 configuraciones posibles, pues recurrimos a un sistema de simulación de computadoras para poder explorar todo el universo de estados de este sistema.

Y lo que es fascinante es que llegamos a solamente estas configuraciones o atractores y casualmente cuatro de estas configuraciones corresponden a las que se han descrito para separar los pétalos, estambres y carpelos y estas corresponden a células troncales y nos dan una idea de cómo se estructura el meristemo antes de la diferenciación de las flores. Entonces hemos podido descubrir un módulo regulador suficiente y necesario para entender la su diferenciación de las células primordiales, durante el desarrollo temprano de las flores y el prepatrón que se establece en las células troncales antes del desarrollo de las flores.

Cada una de estas configuraciones estables recibe el nombre de atractor, y cada uno de estos atractores corresponde a un tipo celular para el ejemplo de la red floral, pues nada menos que encontramos la

configuración que experimentalmente se han validado que corresponden a las células de sépalos, pétalos, estambres y carpelos. Esto es muy bonito porque quiere decir que encontramos un mecanismo de interacciones moleculares que, además hicimos simulaciones en la computadora y probamos que es robusto, es decir, hicimos mutaciones en las tablas de funciones de interacción y también en los propios genes y ya de por sí el hecho de que un sistema que tiene cerca 140,000 llegue solamente a diez atractores, quiere decir que es un sistema que, independientemente cómo está interconectado con el resto del interactoma, va a converger hacia la formación de los órganos florales.

Y esto explica por qué una vez que las flores se empiezan a desarrollar, pues se terminan de desarrollar y no importa en donde esté creciendo la planta, la estructura

de la flor es siempre igual: sépalos, pétalos, estambres, carpelos y aparecen con el mismo orden y la misma configuración espacial. Esto, como estamos acostumbrados todos a verlo, pues no nos parece, pues nada del otro mundo, pero déjenme decirles que hasta hace muy poco no entendíamos por qué.

Bueno, una forma adicional de validar este tipo de modelos es probando mutaciones, por ejemplo, la mutación de los genes AP3 y pistillata, porque se creían que eran los genes suficientes y necesarios para el desarrollo de los de los pétalos, pero ahora sabemos que estos genes a AP3 y pistillata son parte de esta red compleja y, justamente, cuando se muta tenemos estas flores mutantes que no tienen pétalos y no tienen estambres, tienen solamente sépalos y dos verticilos de carpelos pegados y, justamente, cuando nosotros

repetimos las simulaciones, explorando otra vez todas las configuraciones posibles, vemos que recuperamos los mismos atractores que se observan experimentalmente, los que corresponden a las configuraciones de sépalos y de carpelos y ya no recuperamos los que corresponden a pétalos y a estambres.

Hemos validado este modelo con todas las mutaciones descritas, hemos hecho predicciones de todas las mutaciones no descritas y se han ido validando en experimentos de laboratorios de todo el mundo y con ello, estamos demostrando que estos modelos, no solamente tienen capacidad integrativa y explicativa de los datos que se han recabado, sino tienen también capacidad predictiva, que es una característica muy importante de los de los modelos.

Bueno, les había prometido que iba a hablar de este tema, esta es *Lacandonia schismatica*, la única especie con flores que tiene, en lugar de carpelos, los estambres en el centro; estos son los estambres, estos son verticilos y aquí los estambres están en el centro, por eso este es un ejemplo de monstruo esperanzado, porque se pensaba en términos de la teoría evolutiva de pequeños cambios de Darwin, que era imposible el pensar que este tipo de especies con macromutaciones que cambian el orden normal de los órganos florales, pudieran sobrevivir. Bueno, esta especie sobrevive en poblaciones bastante abundantes, aunque de manera endémica, solamente en una región bastante restringida de la selva Lacandona, y es una especie sumamente interesante para estudiar, justamente, cómo es que funcionan los mecanismos de evolución y hemos descubierto que muy probablemente estos mecanismos de evolución, este

pues ocurrieron en la divergencia de especies relacionadas.

Pero ahora si nos vamos a una escala evolutiva mayor, que es la que tiene que ver con la evolución de las dos líneas más importantes de organismos: primero, la separación de los procariontes, donde están las bacterias y los eucariontes, donde están los dos linajes importantes de pluricelulares como las plantas y los animales y hongos, que están mucho más cercanamente emparentados que con respecto a las plantas. Lo que nos surge es la pregunta es si podemos también encontrar mecanismos genéricos de este tipo de genes o de moléculas interactuantes, que pueden ayudarnos a entender no solamente el desarrollo de las plantas como les he mostrado, sino también el desarrollo de los animales y, en particular, del ser humano, y la

emergencia de alteraciones de estos mecanismos de desarrollo que nos expliquen alteraciones como el cáncer.

Un aspecto muy conservado entre plantas y animales diversos es cómo es que se forman las células troncales o las llamadas células madre, casualmente encontramos que la estructura celular de los nichos de células troncales, que son los espacios celulares donde se generan las células que dan lugar a todas las células de un organismo, no importa si estamos hablando de la raíz de una planta o del cerebro de los de los seres humanos, tienen una estructura celular de este tipo: unas células que nunca se dividen, no sé si células madres o abuelas, pero las que van a dar lugar a las células troncales que se empiezan a subdiferenciar muy rápidamente, pero que tienen tasas de proliferación muy bajas para dar lugar a

una zona de proliferación muy alta y este tipo de estructura celular, está conservado en los nichos de células troncales de plantas y de animales.

Esta es una regularidad fascinante que estamos estudiando con un sistema muy sencillo en el laboratorio de la UNAM, para entender cuáles son los mecanismos que subyacen este patrón genérico o compartido celular de todos los nichos de células troncales, no importa si estamos hablando de plantas como este cactus o esta especie de planta con flor u organismos animales tan disímiles o inclusive, nosotros mismos.

Bueno, el cáncer es una enfermedad del desarrollo e implica orden o desorden. El cáncer que para todos se asocia en nuestra cabeza desorden, caos, enfermedad, muerte, resulta que también tiene una regularidad que

es la que nos ha dado la pauta para empezar a entender los mecanismos que se alteran durante la emergencia del cáncer.

A diferencia del genocentrismo reduccionista, las enfermedades como el cáncer no dependen de la alteración de uno o pocos genes en aislamiento, sino son emergentes de redes complejas de interacciones que están sujetas a modulantes antes de transición del estado dinámico de estas redes y estos modulantes pueden ser contaminantes microbiota, patógenos, mutaciones, obviamente, también causadas por factores ambientales o polimorfismos heredables, inflamación crónicas que es muy importante y esto depende de la alimentación y en términos más amplios, del estilo de vida que implica si hacemos ejercicio o no, si estamos sujetos a estos tóxicos o no, si se fuma o no se fuma, si se

bebe o no se bebe, en fin, todos estos componentes del estilo de vida, incluyendo de manera muy importante la alimentación, determina qué tanta inflamación crónica sufre un organismo y este es el paso previo a la emergencia de un estado neoclásico o un estado canceroso.

Entonces, cuando hablamos de factores de riesgo tenemos que tomar en cuenta los modulantes ambientales, pero cómo están interactuando y retroalimentando a la red de regulación que subyace a los mecanismos de transición celular que están implicados en una enfermedad y en vez de estar buscando causalidades simples, reduccionista y muchas veces genocentristas, tendríamos que pasar a un enfoque en medicina de sistemas dinámicos, donde lo

que nos propongamos entender es cómo se transita de manera dinámica o se regresa de un estado saludable a uno pre clínico, a uno de enfermedad temprana o a uno de enfermedad severa, en donde implica un retorno ya mucho más difícil al estado saludable, si nos llegamos a encontrar en este estado.

Y lo que nos interesa, además de emprender un enfoque sistémico de esta dos de estos sistemas complejos, es entender cuáles son los factores de riesgo o módulo antes de las transiciones hacia el estado no deseado de enfermedad severa o de prevención o de tratamiento que nos permita promover el regreso de un estado preclínico a uno saludable, de uno enfermedad temprana o inclusive de un estado de enfermedad severa a uno saludable, pasando por los estados intermedios.

Y todo ello está de alguna manera mediado, no solamente por las redes de regulación intracelulares, sino también de los cambios en el microambiente del tejido, que también estos cambios microambientales sea en el tejido donde se encuentran las células cuyas dinámicas estamos tratando de analizar, responden a estos factores, tanto de prevención, como factores de riesgo.

Lo que nosotros hemos propuesto y está publicado ahora en un libro reciente de la editorial Springer Verlag, es un enfoque de sistemas de abajo hacia arriba, que le llamamos photo map, en donde lo que pretendemos es para cada una de las enfermedades, tratar de focalizar los módulos regulatorios centrales o nodales que pueden estar implicado en las emergencias morfogénicas asociadas con estas transiciones de estados y para ello, lo que implica es integrar muchos datos experimentales de

muchos laboratorios que llevan años estudiando a nivel a diferentes niveles de organización estas enfermedades.

El desafío social del cáncer es conocido para todos, pero cerca del 90 % de los tipos de cáncer se originan en tejidos epiteliales; casi todos los tipos de cáncer importantes y los más comunes, como el de mama, de pulmón la piel, los ovarios e inclusive de hígado, son epitelios. En 2018 se registraron cerca de 200,000 nuevos casos y de ellos fallecieron cerca de un tercio en México.

El cáncer está en aumento, lo cual quiere decir que quizá a veces hay factores heredables, pero de manera muy importante el estilo de vida y el componente ambiental y se debate muchísimo en términos de qué porcentaje los casos son atribuibles a causas genéticas.

Originalmente, pensábamos que el cáncer era una enfermedad genética; cada vez más estamos viendo que a veces tiene un componente heredable, que es difícil discernir si es inclusive cultural, porque las familias suelen comer de la misma manera, tener los mismos hábitos o depende de factores ambientales y de estilo de vida y las fluctuaciones, según los estudios son grandísimas y lo que nosotros pensamos es que detrás de todo esto existe todavía una insuficiencia empírica en los métodos estadísticos que realmente son insuficientes para entender qué es lo que está pasando cuando realmente estamos estudiando un comportamiento de un sistema complejo y por eso es que es muy importante, más que hacer estadística, es emprender un enfoque de sistemas complejos, como los que hemos estado postulando y lo que se va sugiriendo conforme se va aumentando la evidencia y este tipo de enfoques es que

muy probablemente la dieta es un modelador muy importante de la inflamación y este componente de inflamación es fundamental para la emergencia del cáncer y de muchas otras enfermedades crónicas degenerativas.

Cuando yo les hablaba de orden y caos en cáncer, esto tiene que ver con el hecho de que en estudios repetidos de patología de enfermos que presentan neoplasias, lo que se encuentra es que, a partir de un tejido epitelial normal estos estados intermedios de hiperplasia que todavía no son característicos de neoplasias o de cáncer, corresponden a estados celulares de inflamación crónica y es solamente después de pasar un buen tiempo en estos estados, que se da la transición a un tipo celular que en vez de ser epitelial, tiene muchas características de células mesenquimales y por eso esta transición epitelio

mesénquima ha sido muy estudiada en la evolución de los cánceres epiteliales.

Es decir, encontramos un patrón, en este caso conservado de tres tipos celulares con un orden temporal que está aquí marcado, del tejido epitelial normal se transita a uno senescente resultado, es decir, células que parecen viejas, pero que en realidad están expresando algunos de estos genes de envejecimiento celular que tienen que ver con un proceso muy largo y crónico de inflamación y es, a partir de este tipo de cambios celulares que emergen las células mesenquimales que rompen los epitelios y esto es lo que reta la funcionalidad tisular y organogénica de los sitios en donde se originan este tipo de carcinomas invasivos, a partir de tejidos este epiteliales.

Esta transición epitelio-mesénquima nos dimos a la tarea de estudiar integrando estos modelos de redes de interacción, buscando el conjunto de componentes moleculares y de interacciones que fuera necesarias y suficientes para recuperar estos tres tipos celulares y sus tres atractores correspondientes o configuraciones genéticas, descritas experimentalmente correspondientes y también estudiar si podíamos recuperar, a partir de estos mismos sistemas dinámicos esta secuencia ordenada en el tiempo que se observa una y otra vez en los cánceres de origen epitelial.

Describimos una red muy compleja de componentes que tienen que ver con la diferenciación de epitelio, ciclo celular, inflamación, etc; por métodos formales lo redujimos a solamente las tasas de retroalimentación funcionales, tanto positivas como negativas, que son las

que constituyen en conjunto el núcleo regulador y es realmente sorprendente ver que integramos un módulo regulador con genes muy famosos en los estudios de cáncer, pero que nunca se habían interconectado de esta manera y con este modelo recuperamos configuraciones de prendido y apagado de genes que corresponden a los tres tipos celulares epitelio, células senescentes y mesenquimales y estos tres tipos celulares, además, este ocurre con un patrón temporal ordenado y resulta que, de estas redes complejas de interacción, tal como había postulado Conrad Hal, podríamos entender las restricciones que él conceptualiza como paisaje epigenético que restringen cuales son las transiciones.

Esta función no lineal que describe el paisaje epigenético, ese emergente del sistema dinámico de interacciones, cuando Waddington postuló esta propuesta, todavía no

se descubría el ADN, por supuesto, no teníamos acceso a describir de manera empírica y a partir de ello, teórica o al revés, las redes de regulación, nosotros hemos podido justamente probar esta hipótesis para la red de cáncer y entonces recuperamos esta función potencial que corresponde al paisaje epigenético, en donde encontramos los tres atractores que corresponden a los tres tipos celulares y no solamente eso, pudimos hacer modelos tanto determinísticos como estocásticos, es decir, metiéndole ruido y encontrar que si empezamos el sistema en células epiteliales, el siguiente estado que llega a su máxima probabilidad de las células senescentes y posteriormente a las células mesenquimales.

Entonces creemos que hemos descubierto un módulo regulatorio necesario y suficiente para explicar la

configuración estacionaria o estable de tres tipos celulares que están implicados en la transición de una célula epitelial normal a una cancerosa tipo mesenquimal y no solamente eso, sino que hemos demostrado con una aproximación analítica que el orden temporal con el cual se diferencian estos tipos celulares se llegan a los diferentes atractores, corresponden, justamente, al que se ha reportado en estudios de patologías de cánceres de origen epitelial, con lo cual hemos postulado un marco teórico para entender cómo es que se da la emergencia morfogénica, al menos en el eje temporal de células, en sistemas biológicos y en particular en este caso del cáncer, como una hipótesis que ha generado revuelo en la literatura de los cancerólogos, porque generalmente se ven a las células senescentes totalmente fuera del paradigma del cáncer, pero cuando uno le rasca a la

literatura, hay muchos resultados que muestran que estados fibrosos y estados de tránsito hacia las neoplasias presentan la activación de genes que son característicos de estados senescentes celulares y también en respuesta a inflamaciones crónicas.

Con esto estamos acercándonos a una propuesta para propiciar un enfoque sistémico y sobre todo preventivo; es muy importante alertar a la población de que modulando el estilo de vida y negándonos a comer comida chatarra, refrescos y protestando por la presencia de contaminantes en el aire, porque muchos de estos, los volantes, son los que realmente provocan que el sistema transite de un estado saludable a un estado preclínico y posteriormente de enfermedad inicial y luego severa.

Es decir, es muy importante el enfoque sistémico para dar cuenta con claridad de que el enfoque preventivo en salud es posible y es deseable, puesto que una vez que se llega a estos atractores o a estas configuraciones celulares de estados alterados que están correlacionados con informes graves como las neoplasias o los cánceres, es muy difícil el tratamiento y regresar a un estado de salud como el que todos deseamos.

No solamente estamos entendiendo cómo es que se diferencian los diferentes tipos celulares, sino cómo es que por factores ambientales se puede modificar este paisaje epigenético y hacer más posible que se llegue a un estado, que, por ejemplo, desaparezca este estado intermedio. Esto es solamente una caricatura para transmitirles intuitivamente que las alteraciones no genéticas producidas por los estilos de vida pueden

producir alteraciones en las restricciones de transición entre los tipos celulares, y esto determina modular las posibilidades de emergencia de enfermedades.

En conclusión, la comprensión de la complejidad en biología requiere un enfoque de sistemas complejos y un enfoque también interdisciplinario que toma en cuenta, no solamente el desarrollo, sino el contexto evolutivo, las dinámicas multiestables que caracterizan a los sistemas complejos en diferentes niveles de organización, las restricciones propias del desarrollo biológico como las implicadas en las interacciones de los genes y no solamente las mutaciones genéticas, las circunstancias ecológicas que, en el caso del ser humano, tienen que ver con las condiciones ambientales en las cuales estamos viviendo y los estilos de vida y cada vez más la intervención humana.

Este trabajo que he resumido es resultado de un trabajo colectivo y por lo tanto quisiera agradecer públicamente a todos mis maestros, colegas, estudiantes y desde luego las instituciones como la UNAM, el Instituto de Ecología, el Centro de Ciencias de la Complejidad, que ha recibido apoyo del Conacyt, por cierto, también en la Universidad de California y el Instituto Santa Fe para Estudios Complejos en Estados Unidos.

Quisiera terminar con una frase de mi padre: “Los humanos debemos aprender a relacionarnos, no por guerras, envidias o competencias sino por integraciones constructivas porque si fuéramos campo de batalla de antagonismos y envidias seríamos un desastre.” Eso es lo que la naturaleza realiza en el cuerpo.” Esta cita, además de reflejar el enfoque sistémico que tenía mi padre y que

me transmitió al entender el desarrollo, me inspira mucho para pensar en cuestiones que van más allá de la ciencia.

Entonces, la biología nos muestra a quienes nos dedicamos a esta bellísima disciplina qué tan humildes tenemos que ser para realmente poder hacer algo importante en la vida y el maíz es una muestra de qué cosas tan importantes se pueden hacer gracias a la labor milenaria y colectiva, en este caso, de los mesoamericanos, que dieron lugar a la maravillosa diversidad de maíces que esperemos sigamos conservando como mexicanos y defendiendo de amenazas como son los transgénicos que prometen resolver todo y más bien implican riesgos muy importantes.

Muchas gracias.