



**HAL**  
open science

# Historia natural del descubrimiento de la carcinogénesis del cólon de carácter hereditario: dinámica científica en los flujos de información

Enrique Wulff Barreiro, Rafael Aleixandre Benavent

► **To cite this version:**

Enrique Wulff Barreiro, Rafael Aleixandre Benavent. Historia natural del descubrimiento de la carcinogénesis del cólon de carácter hereditario: dinámica científica en los flujos de información. Congreso Internacional de Información INFO'95. La Habana, 25-29 Septiembre 1995, Instituto de Información Científica y Tecnológica (IDICT), Sep 1995, La Habana, Cuba. hal-01238128

**HAL Id: hal-01238128**

**<https://hal.science/hal-01238128>**

Submitted on 14 Dec 2015

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

**HISTORIA NATURAL DEL DESCUBRIMIENTO DE LA CARCINOGENESIS DEL COLON DE CARACTER HEREDITARIO : DINAMICA CIENTIFICA EN LOS FLUJOS DE INFORMACION**

Enrique Wulff Barreiro \*. Rafael Aleixandre Benavent  
Instituto de Estudios Documentales e Históricos de la Ciencia  
CSIC-Universidad de Valencia

\*ADEST, Association pour la mesure DEs Sciences et des Techniques  
(Paris).

**RESUMEN.**

La actividad del Dr Perucho en los EEUU alcanzó reciente relevancia tras la publicación en Nature de importantes resultados, repetidos por científicos de la John Hopkins School of Medicine en las páginas de Science. La observación de prácticas anticompetitivas hechas por el director de Nature, da a esta controversia científica la factura de una disputa por un territorio académico, saldada, quizá, en términos de piratería. El control de la información generada por este caso, permite reproducir la dinámica científica puesta en marcha. Abordamos la controversia con un modelo de comunicación confeccionado con el análisis de referencias. Las pautas de la historia del caso se trazan por medio del análisis de transitoriedad y continuidad de la autoría científica en los equipos que participan en la controversia. Nos acercamos a las nuevas ideas y a la elaboración de los contenidos a lo largo de la historia de un empeño investigador hasta el momento en que se presenta el comportamiento irregular, desde el punto de vista del papel y de la efectividad del sistema de arbitraje en la comunidad científica.

## INTRODUCCION

El Dr Manuel Perucho y sus colegas, del California Institute of Biological Research, descubrieron [1], en 1992, un nuevo mecanismo para la cancerogénesis del colón humano, en virtud del cual el gen predispuesto induce la desestabilización genómica con pérdidas de secuencias dinucleótidas de repetición [2]. Esta predisposición puede ser heredada, y el mediador es una mutación en otro gen 'mutador' [3]. Estas mutaciones ubícuas de carácter somático, difieren en todo punto de las mutaciones de p53 [1]. Las mutaciones de estos genes se asocian a la predisposición genética a los tumores de colon y otros tejidos [4].

Los factores hereditarios son muy difíciles de establecer, en el cancer de colon, dada la frecuencia con que se presenta éste tipo de neoplasia [5]. Descartar los factores debidos a agrupamientos aleatorios y otros de carácter no hereditario enfrenta el hecho, por ejemplo [6], de que los cánceres cuyas células portan repeticiones de longitud acortada se distribuyen de forma diferente a los demás, en el colon, y presentan con menos frecuencia metástasis. El descubrimiento de Perucho atribuye el desencadenamiento del cancer de colon a una mutación de un gen de reparación del ADN [6].

El artículo en que el Dr Perucho y sus colegas presentan su crucial investigación está dedicado a los Dres G. Streisinger (Institute of Molecular Biology, University of Oregon) y M. Inouye (Department of Biochemistry, Robert Wood Johnson Medical School, Piscataway NJ). Estos científicos propusieron, en 1966, un modelo que sirve a Manuel Perucho y sus colegas para interpretar las mutaciones somáticas ubícuas en secuencias simples repetidas como motivadas por errores de ajuste por no estar alineados los filamentos [1][7].

## FUNDAMENTOS

Este descubrimiento enormemente importante, la vinculación de las mutaciones estructurales en filamentos monótonos a las mutaciones ubícuas de ciertos carcinomas colónicos [8], se atisbó partiendo de la observación de alteraciones genéticas en tumores esporádicos de pacientes con cánceres colorectales. Estos resultados iniciales los expuso M Perucho en Madrid, el 8 de abril de 1992, durante el International Symposium on Human Oncogenes, organizado en la Fundación Ramón Areces.

En noviembre del 92 la revista Nature empieza a tramitar la publicación de la contribución (Ionov, 1993) [1], que no aparecería sino en junio del siguiente año (el 5 de abril de 1993, obtuvo la aceptación con vistas a la publicación; Nature devolvió, a sus autores, un manuscrito previo el 12 de enero; los

autores hubieron de reducir, drásticamente, el material presentado, a resultas del proceso de arbitraje; el manuscrito original había sido rechazado previamente por dos revistas con prestigio). Por indicación de los autores un veterano científico en el área queda excluido del proceso de revisión científica de la contribución. Este científico había asistido en abril de 1992 a la reunión de Madrid.

Puntualmente este científico estadounidense (Johns Hopkins Oncology Center, Baltimore), exhibe respecto a Perucho una voluntad de evitar la duplicación de resultados en el curso de la competición. Asiste a la reunión de Madrid, antedicha [9], y obtiene allí, en rigor, el punto y hora de un descubrimiento científico, un nuevo mecanismo de la carcinogénesis. Esto le va a permitir predecir que el genoma celular de cáncer en los casos de errores de replicación contiene miles de cambios. Y tomar del grupo del científico español la inteligencia de las alteraciones de las secuencias cortas de nucleótidos repetidos dispersas por el genoma humano (microsatélites) en los adenocarcinomas colorectales hereditarios y esporádicos.

La descripción de los hechos podría atender a este criterio: en un ambiente de trabajo "caliente" (donde una de las partes en lugar de competitiva y tendente al secreto, se considera en competencia con la naturaleza [10], y no en competencia con otros científicos), las ideas y resultados del grupo de Manuel Perucho quedan expuestas a la "rápida mirada fugitiva" del otro grupo, fino-norteamericano (durante la reunión de abril de 1992 en Madrid). El científico director del grupo fino-norteamericano actúa a la manera de quién recoge la idea de otra persona y echa a correr con la suficiente velocidad como para ganar la carrera [11]. Lo que en un caso así se roba son ideas, información general sobre el fin perseguido y los medios para emplearlo; el ladrón de ideas, el veterano científico estadounidense, produce serios efectos indirectos, pues la virtualidad del robo inducirá al científico, M Perucho, hacia el secreto [12][6]. El grupo fino-norteamericano presenta tres artículos a la revista Science. Dos el 8 de abril de 1993, aceptados el 15 del mismo mes, y uno el 3 de marzo, aceptado también el día 15 de abril.

La práctica habitual del proceso de revisión científica parte de que el resultado presentado es correcto y construye a partir de él hasta que algo falla, en razón de lo que la atención examinadora regresa al supuesto nuevo resultado y analiza que es lo que falla. El trabajo de validación, por parte del grupo de árbitros, no trata de "reproducir" los procedimientos por los que se llega a un descubrimiento [13]. Esto lo sabe el veterano científico, director del grupo fino-norteamericano. Al estar en posesión del hecho científico crucial, obtenido en virtud de una actitud "fingida" tendente a evitar las duplicaciones en el curso de la competición, su estrategia no es más que el habitual embarcarse en el mismo proyecto "para-ver-si-algo-falla" [14].

Lo que dá lugar a tres artículos, en Science, con similar actitud verificadora de los resultados previos de Perucho (en uno de ellos consta la oportuna referencia a la reunión de Madrid (abril 1992) y los otros dos se encuentran supeditados a este primero), que, al tiempo, presentan nuevos resultados secundarios. De hecho, el veterano científico director del grupo fino-nortamericano sabe que en el informe que obtuvo de Perucho no hay ningún error, sino un gran descubrimiento, y lo "fusila" comportándose con normalidad.

La referencia a la comunicación de Perucho en el Simposio de Abril de 1992 en Madrid (ref.19, artículo 2º, véase Apéndice III), permite a los autores del grupo fino-nortamericano establecer un debate con los autores del descubrimiento (el Dr Perucho, y su grupo de investigación); protege a los autores del grupo fino-nortamericano de las críticas de los árbitros en cuanto a la posibilidad de que no reconocieran los resultados previos debidos a Perucho; y, en general, les sirve como mecanismo para preservar la solidaridad entre científicos.

El examen de los tres artículos (véase Apéndice III) arroja el resultado de que estamos ante artefactos destinados, en un proceso de carácter retórico, a perjudicar la visibilidad del descubrimiento del papel de la mutación de un gen mutador como nuevo mecanismo de la carcinogénesis (de probable origen hereditario) en el colon, debido a M Perucho.

Los tres artículos presentan un diseño muy parecido [15]. Ninguno está dividido en secciones. Los dos primeros hacen uso del análisis de enlace en sendas figuras; encargándose el primero de cartografiar la predisposición genética que apunta Perucho en la prensa científica en 1992 [16], mientras el segundo "sugiere" la presencia de un nuevo mecanismo de generación de cancer. El tercer artículo, de bitarario de la formación bioestadística del primer autor, recurre al término 'indicador' al aludir a la capacidad de la inestabilidad de las secuencias con mutaciones para la detección de diagnósticos de inestabilidad genética tumoral; da cuenta de una inestabilidad menor no detectada por Perucho, las mutaciones de tipo II propias de la clase de tumores a la que pertenece el tumor E [17].

Como, para publicar, el sistema de arbitraje, impone una demanda de nuevos descubrimientos y de verificación de los nuevos resultados, los tres artículos, con el mismo diseño, cartografían los descubrimientos de M Perucho, de tal suerte que queden normalizadas las condiciones de acceso a estos drásticos nuevos resultados dentro del territorio académico que domina el científico veterano director del grupo fino-nortamericano. Los grupos de árbitros se las ven con el establecimiento de normas en ésta frontera de nuevo conocimiento. Encontramos que la particular dificultad y el mucho empleo de tiempo transcurrido que debe soportar Perucho, fractura el marco del reconocimiento a su descubrimiento. Al explotar un punto débil del sistema de arbitraje, la resistencia al descubrimiento [18], y una mecánica de no replicación de los procedimientos por los que se llega al

descubrimiento [13] (propia también del proceso de revisión de manuscritos científicos), el grupo fino-norteamericano impone fuentes (y no sólo documentales) diferentes en la identificación de la autoría del descubrimiento [6].

#### **DESCRIPCION DEL ARTICULO (IONOV, 1993)**

La intención aquí consiste en analizar la organización y argumento del artículo, así como el lenguaje y los modos de argumentación [19] de la contribución (Ionov, 1993), donde se facilita a la comunidad científica una explicación de la inestabilidad de las secuencias genómicas repetitivas del ADN en base al fenotipo de infidelidad en la replicación, crucial para la comprensión del síndrome HNPCC. Analizaremos también la historia de esta contribución durante 1993 y 1994 por medio de criterios historiométricos [20], se trazarán, en consecuencia, la gráfica del número de citas recibidas por esta contribución a lo largo de ambos años. Caracterizaremos, por último, el grado de consolidación de este artículo en tanto que referente virtual del descubrimiento analizando los contextos lingüísticos vinculados a las citas [21].

El artículo no está organizado por secciones. Tiene tres figuras y una tabla. Y el discurso narrativo abarca 11 párrafos. El primer párrafo presenta las dos primeras figuras, con los resultados del empleo de la técnica AP-PCR; informa de que en las secuencias AP $\Delta$ 3 de las células tumorales procedentes de pacientes con cancer colorectal se han producido unas supresiones somáticas de 4 pares de bases. El segundo párrafo recurre a la figura 3 para formular la hipótesis de la presencia ubicua de mutaciones por supresión. En el tercer párrafo se confirma el valor predictivo de ésta hipótesis, y en el cuarto se desvela el carácter somático de estas mutaciones, su advenimiento previo a la transformación neoplásica y por ello su falta de relación causal con la inestabilidad genética de las células cancerígenas a lo largo de la progresión del tumor. El quinto párrafo presenta el hecho de que el 12 por ciento de los carcinomas colorectales presentan mutaciones somáticas en secuencias poli (dA dT) y en otras repeticiones simples. Los autores usan la distribución de Poisson para estimar la vinculación de las pérdidas de secuencias de repetición di- y trinucleótidas con los tumores con mutaciones en las secuencias poli (dA dT). El sexto párrafo sirve para exponer un modelo para interpretar las mutaciones somáticas ubicuas en secuencias repetidas simples como motivadas por errores de ajuste por no estar alineados los filamentos. En el resto del párrafo se expone que el subconjunto de tumores colorectales acumula mutaciones somáticas ubicuas en secuencias simples repetidas en cantidades que superan los cientos de miles.

En el séptimo párrafo se establecen las diferencias que distinguen los resultados presentados de las pérdidas permanentes de secuencias de telómeros, en el curso de la génesis del tumor y del envejecimiento, detectadas previamente. En el octavo párrafo se demuestra que la amplitud de las supresiones se encuentran fuertemente vinculadas a la transformación neoplásica. El noveno párrafo propone como origen de las microsupresiones a una mutación de un gen codificador de un factor esencial para la fidelidad en la formación de réplicas de las secuencias simples repetidas; indica también que este gen mutador no es p53. El carácter activo, en la génesis del tumor, de ésta mutación en un gen mutador, y la predisposición hereditaria de la ocurrencia de estas mutaciones se exponen en el párrafo décimo; a ello se aúna la posibilidad de que las manifestaciones genómicas moleculares de un HNPCC sean estas supresiones ubícuas. El párrafo número once avanza la posibilidad de desarrollar pruebas simples para la detección del diagnóstico tanto de la inestabilidad genética tumoral como de su posible susceptibilidad hereditaria.

Una característica gráfica más consiste en un tabla, a la que se alude en los párrafos ocho y diez. Informa acerca de las características de los carcinomas colorectales con mutaciones debidas a supresiones somáticas ubícuas. Correlaciona los datos con las mutaciones en los genes p53 y c-K-ras, y con los tumores con diagnóstico de metástasis, con los tumores de diferenciación pobre, con los tumores del colon derecho y con los tumores que aquejan a las personas negras.

Las características en cuanto al lenguaje empleado y al modo de argumentación [19] atienden, en primer lugar, a un cómputo total de 58 frases. En un 38% las cláusulas verbales utilizadas emplean la voz pasiva o formas con el verbo "to be". La posición central, desde el punto de vista gramatical, la ocupan los resultados propios del descubrimiento. No se recurre a ninguna palabra vacía. El 83% de las cláusulas nominales son nombres de procesos, cualidades o términos generalizadores (por contraposición a los nombres de objetos, aparatos y características); esto sugiere la relevancia del significado teórico del contenido de las frases. Las cláusulas relativas, que no añaden complejidad intelectual y sí precisión o información, aparecen sólo en dos frases. La subordinación temporal o causal, tendente a relacionar dos ideas o hechos con una tercera ocurre en un 22% de las frases. La importancia teórica y la densidad de contenidos se manifiesta, asimismo, en la abundancia de expresiones nominales multitérminos detectadas, un total de 42.

Los criterios historiométricos, basados en el análisis de citas, son capaces de detectar la creatividad y el liderazgo [20]. Como la distribución cronológica sólo abarca dos años, no podemos aplicar ninguna de las distribuciones estadísticas importantes para modelar los datos de cita [Figura 1]. El grafo propio de la contribución genial debe abarcar, para poder reconocerse de ésta suerte, quince años (la duración de una generación científica).

Emprendemos ahora un análisis de contexto de citas de la contribución (Ionov, 1993). El significado cognoscitivo específico [22] que tiene el artículo (Ionov, 1993) para los autores que lo citan, y la eventual visibilidad del descubrimiento de M Perucho, se pueden aproximar por medio del examen del texto que rodea al punto en que se introduce la notación numérica que reenvía a la lista de referencias bibliográficas, en el texto científico que cita [21].

En cada contexto de cita examinamos los siguientes elementos de información: quien hacia la referencia, cuando la hizo, cómo la hizo, y donde la llevó a cabo [21]. Computamos los siguientes términos indicadores del carácter de la referencia: discovered, first evidence, new mechanism, recent revelation, recent description, recent evidence, finding, report, demonstration, observation, ultimate causal role. También recogimos las presencia de terminología específica introducida por el grupo de Perucho, esto es: mutator mutation, ubiquitous somatic mutations. Además, incluimos la detección de aquellas referencias al descubrimiento en que el artículo (Ionov, 1993) es el único que se menciona a este propósito (sin la presencia de los tres de autoría fino-norteamericana (Apéndice III) que lo cartografían). El número medio de términos relevantes al descubrimiento para el total de contextos de cita examinados fue de 0.95 por contexto. Dividimos los elementos descriptivos, mencionados, en positivos para la identificación de (Ionov, 1993) como el artículo que firman los descubridores del nuevo mecanismo de la génesis del cancer de colon, y en neutrales desde este punto de vista. Producimos una expresión porcentual, en cuya virtud, la confianza en que sea (Ionov, 1993) el artículo donde figura el resultado principal de la investigación acerca del origen hereditario del cancer de colón alcanza sólo al 12% de los contextos. (Véase Apéndice I, para una relación de las contribuciones que confieren a (Ionov, 1993) el status que le es propio).

#### **LOS TEXTOS DEL GRUPO DE ARTICULOS ENTRETEJIDO CON (IONOV, 1993)**

Una comunidad de autores converge, en un plazo de tiempo casi contemporáneo 1992-93, hacia el artículo crucial (Ionov, 1993) (véase Apéndice II). Los hemos localizado como las referencias 5, 19, 20, y 22 en la bibliografía de (Ionov, 1993). En los cuatro trabajos uno o más de los autores, firman también (Ionov, 1993). Examinamos cronologicamente los argumentos que abordan (véase Apéndice II).

(Shibata, Septiembre 1992) expone un método para el análisis genético molecular específico de tejido microscópico por amplificación mediante PCR tras fraccionamiento selectivo de radiación ultravioleta; proporciona la oportunidad de comparar directamente el fenotipo con el genotipo del tumor.

(Peinado, Noviembre 1992) presenta la base para una aproximación molecular a la citogenética del cancer; destacando la capacidad de la técnica AP-PCR para detectar alteraciones genéticas subyacentes a las células cancerígenas.

(Peinado, 1993) indica que el cancer colorectal puede desarrollarse por vías independientes no sólo de la presencia de mutaciones en los genes p53 o c-K-ras, sino también de su cooperación. Presentado para publicar en noviembre de 1992.

(Shibata, July 1993) supone una perspectiva para la progresión del tumor colorectal que incluye las mutaciones en fase inicial en las células tumorales.

Para modelar el sistema de comunicación científica, formado por estos cuatro artículos científicos más (Ionov, 1993), nos servimos del criterio de acoplamiento bibliográfico (agrupamiento de publicaciones científicas en la medida en que, en el curso del tiempo, recurran a las mismas referencias bibliográficas) [23]. Nos fijamos en los tres artículos con máxima presencia en las bibliografías (véase Apéndice IV). Estos tres artículos están firmados por el director del grupo fino-estadounidense (una interconexión que no aparecía a primera vista). El primero (Artículo A, véase Apéndice IV) de ellos tiene que ver con el desmentido que el grupo de Perucho aporta a la premisa acerca de la rareza de mutaciones clonales en células tumorales. Facilita una expresión en porcentaje de las secuencias genómicas en las que hay pérdidas de heterocigosidad en el cancer colorectal. Es la última referencia en (Ionov, 1993). El segundo artículo (Artículo B, véase Apéndice IV) versa acerca de los efectos de la pérdida de secuencias cromosómicas que acompaña a la inactivación de los genes supresores de tumores, se encuentra en la línea de desestimación del p53 como candidato para mutación del gen mutador en (Ionov, 1993), pero no figura en la bibliografía de este. Tampoco el tercer artículo está entre las referencias de (Ionov, 1993); revela la presencia de genes c-K-ras mutados en tumores colorectales y nos encontramos con él recuperando información de ésta manera porque en (Ionov, 1993) se descartan también estos genes como claves para entender la génesis del cancer de colon de origen hereditario. La creatividad del grupo que lleva a cabo el descubrimiento mantiene en una consideración secundaria a los postulados importantes del grupo fino-norteamericano.

Analizamos las tendencias de los intereses científicos de los autores que citan (Ionov, 1993) así como los manifiestos en los textos del grupo de artículos entretelado con (Ionov, 1993) al que hemos incorporado los últimos tres artículos que el grupo de M Perucho ha publicado en 1994 (véase Apéndice IV). La estructura dinámica de los flujos de información básica se atuvo al sistema de descriptores de la base de datos Medline [24]. De esta manera, expresamos la cantidad de información disponible a partir de los artículos que citan a (Ionov, 1993) con la ayuda de los 1136

descriptores producidos por Medline a efectos de su localización en la base de datos. También expresamos el grupo de ocho artículos cuya autoría se ajusta a la de los autores firmantes de (Ionov, 1993) antes descrito (Apéndice IV), por medio de las 85 unidades de producción científica, descriptores, que utiliza Medline para recuperarlos.

Calculamos los índices que caracterizan el desarrollo del respectivo flujo de información dividiendo la cantidad de veces que se utiliza un descriptor por el número total de descriptores empleados. Recurrimos a analizar, sólo en algunos casos, los modificadores de algunos descriptores; se trata de análisis de segundo grado, donde el número de empleos de un modificador se divide por la cantidad total de ocurrencias del descriptor al que determina. En la Tabla 1 se muestran los resultados.

#### **LA BIBLIOGRAFIA DONDE SE DETECTA LA ELABORACION DE LAS NUEVAS IDEAS PUBLICADAS EN (IONOV, 1993)**

La dinámica del grupo del Dr Perucho, cuya efectividad se cifra en el descubrimiento del nuevo mecanismo de la génesis del cancer de colon en base a la mutación de un gen mutador, se materializa en los artículos firmados por este convergentes hacia la contribución genial (Ionov, 1993). Examinando en este artículo las tres contribuciones firmadas por Perucho, y, detectando a su vez, en cada una de sus bibliografías, las referencias que corresponden a artículos que firma Manuel Perucho, formamos un grupo de 11 trabajos científicos, que abarcan el intervalo de tiempo 1984-1993 (véase Apéndice I A-B). Ésta población de artículos es un sistema de comunicación científica que vamos a estudiar de dos formas. Analizaremos los registro de cita a estos trabajos para elaborar una tipología de la distribución temporal de las citas que reciben, es decir elaboraremos las historias de cita de los artículos [20]. Y examinaremos las regularidades, detectables en SCI, de los autores en cuanto a su continuidad en el frente de investigación como autores citados y fuentes; esto es elaboraremos la demografía de la autoría científica [25].

#### **HISTORIAS DE CITAS**

Obtuvimos empíricamente, a partir del repertorio SCI, las cantidades de citas sucesivas recibidas en el período 1984-1993 por los 11 artículos de la bibliografía (Apéndice II A-B, con inclusión de (Ionov, 1993), y exclusión de (Shibata, 1992)). Descartamos 5 trabajos, para representarlos en la gráfica, pues dada la cantidad mínima de citas recibida, el seguimiento de las ideas inherentes con este método no resulta práctico. En la Figura 1, se muestran los resultados de la aplicación de este criterio historiométrico.

La publicación genial (Ionov, 1993), dispone de un tramo muy corto para que quepa discernir a partir del gráfico ésta su naturaleza. En la Fig.1 ésta contribución se atiene a la tipología de las inicialmente reconocidas.

De las otras cinco publicaciones que representamos, dos son muy citadas. La tipología de ambas es la de los resultados repetidamente reconocidos. Por orden de citas sucesivas recogidas, de mayor a menor, estos resultados son: alrededor de la mitad de los tumores colorectales contienen genes c-K-ras mutados (548 citas) (Forrester, 1987); la mayor parte de los cánceres del pancreas exocrino contiene genes c-K-ras mutados (371 citas) (Almoguera, 1988).

La tipología de las tres publicaciones restantes es la propia de resultados basicamente reconocidos. Su nivel de cita es limitado, y su mérito reside en facilitar métodos. Por orden de citas sucesivas, sus argumentos son: dado el supuesto de que las células tumorales pueden ser heterocigotas para los alelos ras mutantes, se facilita un método para detectar y caracterizar mutaciones puntuales en genes transcritos (245 citas) (Winter, 1985); cabe extraer ADN genómico de muestras tumorales por tratamiento con SDS y proteinasa K al que sigue la limpieza con fenol/cloroformo y la precipitación con etanol (103 citas) (Nakano, 1984); se puede extraer RNA celular total de tejido tumoral por tratamiento con guanidina-HCl seguido de limpieza con fenol y precipitación con etanol (37 citas) (Winter, 1986).

Con estos tres modelos (la comunicación inicialmente reconocida, las repetidamente reconocidas, y las reconocidas como hechos básicos) intentamos parametrizar los datos agregados provenientes de la base de datos SCI.

#### ANALISIS DE LA AUTORIA CIENTIFICA

Tomamos la iniciativa de interrelacionar los datos de producción científica (número de contribuciones por año) y los de reconocimiento por citas procedentes del Science Citation Index (Tabla 2) [25]. De esta forma determinamos la relación entre los grupos demográficos de autores (en las filas de la matriz (Tabla 2)) y el grado de inspiración que en ellos encuentra el resto de la comunidad científica (según nos indiquen las citas que reciban (en las columnas de la matriz)). También nos dá alguna información sobre los científicos que reciben cita pero que no aparecen en los índices de autores vigentes. Nos limitamos a los autores y contribuciones que figuran en el Apéndice II A-B (más (Ionov, 1993), pero menos (Shibata, 1992)).

Los grupos demográficos quedan pues:

(a) Autores transitorios en el frente de investigación, cuyos nombres sólo aparecen en una mención de autoría de los 11 artículos que se estudian. Son 15 autores, el 57.7% de la población y un 80% de los autores que aparecen sin falta en todos los índices de cita. A la sazón se trata de los Dres Arnheim, Cronauer Mitra, Evans\*, Fernández Renart, Grizzle, Han, Ionov, Li, Martin, Mizuno\*, Nakano\*, Neville\*, Schaeffer, Velazquez, Wilson (con \* los autores que aparecen en todos los índices de cita).

(b) Autores que continúan en el frente de investigación y que no pertenecen al núcleo, cuyos nombres aparecen en varios índices de fuentes sucesivos. Son 8 autores, el 30.8% de la población. Ninguno recibe cita a lo largo de la totalidad del período. Son los siguientes científicos: Almoquera, Capella, Forrester, Malkhosyan, Peinado, Shibata, Winter, Yamamoto.

(c) Autores que continúan y forman parte del núcleo. Tan sólo un autor aparece en todos los índices fuente para los que hay datos, en las menciones de autoría de todos los artículos de la bibliografía, y en todos los años registrados recibe cita. Se trata del director del grupo de investigación Dr Manuel Perucho.

(d) Autores que no son fuentes en SCI, ateniéndonos a su autoría seleccionados. son el 7.7% de la población. Uno de ellos es un autor transitorio, la Dra Lama, mientras que el otro es de autoría continua, el Dr Kahn.

Finalmente, estamos en condiciones de producir una tabulación de los autores más citados en 1984-1994 (limitada a los artículos del Apéndice II A-B), y otra tabulación, para igual período, de los autores más prolíficos (según los datos del SCI) (ver Tabla 3).

## BIBLIOGRAFIA

- [1] Ionov, Y; Peinado, MA; Malkhosyan, S; Shibata, D; & Perucho, M: "Ubiquitous somatic mutations in simple repeated sequences reveal a new mechanism for colonic carcinogenesis". *Nature*, 363, 10 junio 1993, 558-561.
- [2] Lalle, P; De Latour, M; Rio, P; and Bignon, Y-J: "Detection of allelic losses on 17q12-q21 chromosomal region in benign lesions and malignant tumors occurring in a familial context". *Oncogene* 9, 1994, 437-442.
- [3] Cunningham, C; Dunlop, MG: "Genetics of colorectal cancer". *British Medical Bulletin* 50, 1994, 640-655.
- [4] Greenblatt, MS; Bennett, WP; Hollstein, M; and Harris, CC: "Mutations in the p53 tumor suppressor gene : clues to cancer etiology and molecular pathogenesis". *Cancer research* 54, 1994, 4855-4878.
- [5] Genome Database. Informe del 21 Feb. 1995. Entrada \*120435 Colon cancer. [Conexión telnet con la dirección gdb.gdb.org. Baltimore, Maryland]
- [6] Maddox, J. "Competition and the death of science". *Nature* 263, 24 junio 1993, 67.
- [7] Shibata, D; Peinado, MA; Ionov, Y; Malkhosyan, S; & Perucho, M: "Genomic instability in repeated sequences is an early somatic event in colorectal tumorigenesis that persists after transformation". *Nature Genetics* 6, marzo 1994, 273-281.
- [8] García Barreno, B; Delgado, T; and Melero, JA: "Oligo(A) sequences of human respiratory syncytial virus G protein gene : assessment of their genetic stability in frameshift mutations". *Journal of Virology* 68, Sept 1994, 5460-5468.
- [9] Brodski, V; Kalínnikova, V.: "El invento existió". *Nauka y Zhizn*, nº1, 1988. EN: *Literatura soviética*, 1989. [Actitudes históricas propensas a la colaboración, en un ambiente de trabajo "caliente", han recibido fuertes sanciones, encaminadas a evitar el plagio, en el terreno de la investigación sobre el cancer. Así la destitución de los profesores NC Kliúeva y GI Roskin luego de la entrega de su monografía "Bioterapia de los tumores malignos" (Editorial de la Academia de Ciencias Médicas de la URSS, Moscú, 1946) a editoriales norteamericanas en concepto de información científica.]
- [10] Horrobin, DF: "The philosophical basis of peer review and the suppression of innovation". *JAMA* 263, 9 marzo 1990, 1438-1441. ["Guerir quelquefois, soulager souvent, consoler toujours", como está inscrito en la estatua de Edward Livingston Trudeau en el Saranac Lake, NY].
- [11] Becher, T: *Academic tribes and territories : intellectual enquiry and the cultures of disciplines*. Milton Keynes : Open University Press, 1989.

- [12] Hagstrom, WO: The scientific community. NY ; London : Basic Books, 1965, p.86-87.
- [13] Picart, CJS: "Scientific controversy as farce : the Benveniste-Maddox counter trials". Social Studies of Science 24, 1994, 7-37.
- [14] Cohen, LJ: "The ethics of science". Science International 58, diciembre 1994, 6-8. [Un caso particular, en el caso del ADN, dentro del marco del Proyecto de Genoma Humano es objeto de secreto, a corto plazo, mientras se comprueba su rigor intelectual.]
- [15] Thaggard, T.: "Does the organization of research in universities further creativity?". Mimeografía : Dalarö 1987 International Conference, Swedish National Board of Universities and Colleges, Research on Higher Education Program.
- [16] Peinado, MA; Malkhosyan, S; Velazquez, A; & Perucho, M: "Isolation and characterization of allelic losses and gains in colorectal tumors by arbitrarily primed polymerase chain reaction". Proc Natl Acad Sci USA 89, Noviembre 1992, 10065-10069.
- [17] Shibata, D; Peinado, MA; Ionov, Y; Malkhosyan, S; & Perucho, M: "Genomic instability in repeated sequences is an early somatic event in colorectal tumorigenesis that persists after transformation". Nature Genetics 6, marzo 1994, 273-281.
- [18] Campanario, JM: "Consolation for the scientist : sometimes it is hard to publish papers that are later highly-cited". Social Studies of Science 23, 1993, 342-362.
- [19] Bazerman, C: "Modern evolution of the experimental report in physics spectroscopic articles in Physical Review, 1893-1980". Social Studies of Science 14, 1984, 163-196.
- [20] Vlachy, J: "Citation histories of scientific publications. The data sources". Scientometrics 7 (3-6) (1985), 505-528.
- [21] Cozzens, SE: "Comparing the sciences : citation context analysis of papers from Neuropharmacology and the sociology of science". Social Studies of Science 15, 1985, 127-153.
- [22] Small, H.; Greenlee, E.: "Citation context analysis of a co-citation cluster : recombinant-DNA". Scientometrics, 2 (4), 1980 : 277-301
- [23] Kessler, M.M. (1963) "Bibliographic coupling extended in time : ten cases histories". Information Storage & Retrieval, 1, 169-187.
- [24] Brozek, V.; Karen, P. (1979) "Dynamics of information flow in the field of rare earth carbides research". Scientometrics, 1 (4), 339-357.
- [25] Price, DJ de S: Little science, big science ... and beyond. New York : Columbia University Press, 1986.

**Tabla 1: Intereses científicos de la población de autores que citan a (Ionov, 1993) (tantos por mil)**

Datos sobre secuencias moleculares	40.5
Secuencias base	39.6
Neoplasias colorectales	38.7
Mutación	30.8
ADN, Neoplasias	27.3
Neoplasias	22.8

**Tabla 1 bis: Intereses científicos de los ocho artículos del grupo entretejido a (Ionov, 1993) (tantos por mil)**

ADN	104.6
Gen/es	93
Mutación	58.1
Adenocarcinoma	46.5
Adenoma	46.5
Ancianidad	46.5
Secuencia base	46.5
Datos en secuencia molecular	46.5
Neoplasia colónica	34.8
Neoplasia colorectal	34.8
PCR	34.8
Célula	23.2
Higado	23.2
Oligodeoxiribonucleótidos	23.2
Oncogenes	23.2
Secuencias repetidas	23.2
ARN	23.2
Borrado de secuencias	23.2
Células tumorales	23.2

**Análisis de segundo orden: ADN, flujo de información**

Neoplasias	66.6
Fingerprinting	22.2
Satélite	11.1

**Análisis de tercer orden: ADN,-Neoplasias, flujo de información**

Genética	50
Efectos radiactivos	16.6
Aislamiento y purificación	16.6

**Análisis de segundo orden: Gen/es, flujo de información**

ras	37.5
p53	37.5
Expresión	12.5
Genética neoplásica	12.5

**Análisis de segundo orden: Neoplasia colónica, y Neoplasias  
colorectales, flujos de información**

Genética neoplásica	83.3
Patología neoplásica	16.6

**Tabla 2: Menciones de autoría en los artículos seleccionados (1984-94), v. ocurrencias en el Science Citation Index (1984-94)**

Aut.Cit.	Sin cita	I	II	III	IV	V	VI	Total
Mención de Aut.								
No es fuente	No aplicable		2					2
84							4	4
87					2			2
88				2				2
91		1						1
92		1						1
93		5						5
84/5						1		1
85/6						1		1
87/8					1			1
88/93					1			1
91/3			1					1
92/3			1					1
85/7/8						1		1
91/2/3			1					1
84/5/6/7/8/91/2/3							1	1
<b>Total</b>		<b>7</b>	<b>5</b>	<b>2</b>	<b>4</b>	<b>3</b>	<b>5</b>	<b>26</b>

Clave para las columnas: I: 93/4; II: 89/90/1/4; III: 88/9/90/1/2/3/4; IV: 87/8/9/90/1/2/3/4; V: 86/7/8/9/90/1/2/3/4; VI: 84/5/6/7/8/9/90/1/2/3/4.

**Tabla 3: Los 26 autores de la bibliografía ordenados según la cantidad de citas recibidas en los 11 artículos seleccionados. (1984-1994)**

<u>Autor</u>	<u>Nº de citas</u>
Perucho	1564
Almoguera	1152
Forrester	919
Grizzle	555
Han	548
Arnheim	380
Shibata	379
Martin	371
Yamamoto	347
Winter	282
Peinado	145
Malkhosyan	126
Ionov	122
Evans	103
Mizuno	103
Nakano	103
Neville	103
Capella	33
Schaeffer	16
Li	15
Cronauer Mitra	12
Velazquez	10
Kahn	8
Lama	8
Fernández Renart	6
Wilson	6

**Los 26 autores de la bibliografía ordenados según la cantidad de menciones que como autores les corresponde en SCI. (1984-1994)**

Martin	626
Nakano	600
Mizuno	424
Evans	236
Wilson	207
Yamamoto	133
Shibata	77
Kahn	62
Schaeffer	58
Han	57
Grizzle	53
Velazquez	49
Arnheim	31
Perucho	30
Winter	22
Peinado	18
Neville	15
Almoguera	11
Capella	9
Fernández Renart	9
Forrester	8
Malkhosyan	8
Cronauer Mitra	5
Lama	2
Ionov	1
Li	0

**APÉNDICE I.** 9 contribuciones que reconocen al grupo de Perucho el descubrimiento de un nuevo mecanismo de la cancerogénesis.

Lalle, P; De Latour, M; Rio, P; and Bignon, Y-J: "Detection of allelic losses on 17q12-q21 chromosomal region in benign lesions and malignant tumors occurring in a familial context". *Oncogene* 9, 1994, 437-442.

Cunningham, C; Dunlop, MG: "Genetics of colorectal cancer". *British Medical Bulletin* 50, 1994, 640-655.

Greenblatt, MS; Bennett, WP; Hollstein, M; and Harris, CC: "Mutations in the p53 tumor suppressor gene : clues to cancer etiology and molecular pathogenesis". *Cancer research* 54, 1994, 4855-4878.

Zaphiropoulos, PG; Söderkvist, P; Hedblad, M-A; and Toftgard, R: "Genetic instability of microsatellite markers in region q22.3-q31 of chromosome 9 in skin squamous cell carcinomas". *Biochemical and biophysical research communications* 20, 1994, 1495-1501.

Scott, RJ; and Müller, H: "Familial and genetic aspects of colorectal carcinogenesis". *Eur J Cancer* 29A, 1993, 2163-2167.

Duggan, BD; Felix, JC; Muderspach, LI; Tourgeman, D; Zheng, J; Shibata, D: "Microsatellite instability in sporadic endometrial carcinoma". *J Natl Cancer Inst* 86, 1994, 1216-1221.

Strickler, JG; Zheng, J; Shu, Q; Burgart, LJ; Alberts, SR; and Shibata, D: "p53 mutations and microsatellite instability in sporadic gastric cancer : when guardians fail". *Cancer research* 54, 1994, 4750-4755.

García Barreno, B; Delgado, T; and Melero, JA: "Oligo(A) sequences of human respiratory syncytial virus G protein gene : assessment of their genetic stability in frameshift mutations". *Journal of Virology* 68, Sept 1994, 5460-5468.

Uchida, T; Wada, C; Wang, C; Egawa, S; Ohtani, H; and Koshiba, K: "Genomic instability of microsatellite repeats and mutations of H-, K-, and N-ras, and p53 genes in renal cell carcinoma". *Cancer research* 54, 1994, 3682-3685.

**APÉNDICE II. (IONOV, Y, 1993). UNA BIBLIOGRAFIA**

Ionov, Y; Peinado, MA; Malkhosyan, S; Shibata, D; & Perucho, M: "Ubiquitous somatic mutations in simple repeated sequences reveal a new mechanism for colonic carcinogenesis". Nature 363, 10 junio 1993, 558-561. (103 citas)

**A. Artículos directamente entretnejidos con (Ionov, 1993)**

Peinado, MA; Malkhosyan, S; Velazquez, A; & Perucho, M: "Isolation and characterization of allelic losses and gains in colorectal tumors by arbitrarily primed polymerase chain reaction". Proc Natl Acad Sci USA 89, Noviembre 1992, 10065-10069. (13 citas)

Shibata, D; Schaeffer, J; Li, ZH; Capella, G; Perucho, M: "Genetic heterogeneity of the c-K-ras locus in colorectal adenomas but not in adenocarcinomas". Journal of the National Cancer Institute 85, 7 julio 1993, 1058-1063. (15 citas)

Shibata, D; Hawes, D; Li, ZH; Hernández, AM; Spruck, CH; & Nichols, PW: "Specific genetic analysis of microscopic tissue after selective ultraviolet radiation fractionation and the Polymerase chain reaction". American Journal of Pathology 141, 1992, 539-543.

Peinado, MA; Fernández Renart, M; Capella, G; Wilson, L; & Perucho, M: "Mutations in the p53 p53 suppressor gene do not correlate with c-K-ras oncogene mutations in colorectal cancer". International Journal of Oncology 2, 1993, 123-124. (6 citas)

**B. Artículos deducidos a partir de A. Autores de la comunidad convergente hacia (Ionov, 1993)**

Forrester, K; Almoquera, C; Han, K; Grizzle, WE; & Perucho, M: "Detection of high incidence of K-ras oncogenes during human colon tunorigenesis". Nature 327, 1987, 298-303. (545 citas)

Almoquera, C; Shibata, D; Forrester, K; Martin, J; Arnheim, N; & Perucho, M: "Most human carcinomas of the exocrine pancreas contain mutant c-K-ras genes". Cell 53, 1988, 549-554. (371 citas)

Winter, E; Yamamoto, F; Almoquera, C; & Perucho, M: "A method to detect and characterize point mutations in transcribed genes : amplification and overexpression pf the mutant c-Ki-ras allele in human tumor cells". Proc Natl Acad Sci USA 82, 1985, 7575-7579. (245 citas)

Nakano, H; Yamamoto, F; Neville, C; Evans, D; Mizuno, T; & Perucho, M: "Isolation of transforming sequences of two human lung carcinomas : structural and functional analysis of the activated c-K-ras oncogene". Proc Natl Acad Sci USA 81, 1984, 71-75. (103 citas)

Winter, E; Perucho, M: "Oncogene amplification during tumorigenesis of established rat fibroblasts reversibly transformed by activated human ras oncogenes". Mol Cell Biol 6, 1986, 2562-2570. (27 citas)

Capella, G; Cronauer-Mitra, S; Peinado, MA; & Perucho, M: "Frequency and spectrum of mutations at codons 12 and 13 of the C-K-ras gene in human tumors". Environmental Health Perspectives 93, 1991, 125-131. (12 citas)

Perucho, M; Forrester, K; Almoquera, K; Kahn, S; Lama, C; Shibata, D; Arnheim, N; Grizzle, WE: "Expression and mutational activation of the c-Ki-ras gene in human carcinomas". Cancer Cells vol.7 Cold Spring Harbor, NY : Cold Spring Laboratory Press, 1989, .pp.137-141. (8 citas)

**C. Artículos posteriores a (Ionov, 1993) firmados por el Dr Perucho**

Umar, A; Boyer, JC; Thomas, DC; Nguyen, DC; Risinger, JI; Boyd, J; Ionov, Y; Perucho, M: "Defective mismatch repair in extracts of colorectal and endometrial cancer cell lines exhibiting microsatellite instability". The Journal of Biological Chemistry 269, 1994, 14367-14370. (100 citas)

Shibata, D; Peinado, MA; Ionov, Y; Malkhosyan, S; & Perucho, M: "Genomic instability in repeated sequences is an early somatic event in colorectal tumorigenesis that persists after transformation". Nature Genetics 6, marzo 1994, 273-281. (10 citas)

Berrozpe, G; Schaeffer, J; Peinado, MA; Real, FX; & Perucho, M: "Comparative analysis of mutations in the p53 and K-ras genes in pancreatic cancer". Int J Cancer 58, 1994, 185-191. (1 cita)

### **APÉNDICE III Los artículos del grupo fino-norteamericano**

- Artículo 1º Peltomäki, P; Aaltonen, LA; Sistonen, P; Pylkkänen, L; Mecklin, JP; Järvinen, H; Green, JS; Jass, JR; Weber, JL; Leach, FS; Petersen, GM; Hamilton, SR; Chapelle, ZA de la; Vogelstein, B: "Genetic mapping of a locus predisposing to human colorectal cancer". Science 260, 7 mayo 1993, 810-812.
- Artículo 2º Aaltonen, LA; Peltomäki, P; Leach, FS; Sistonen, P; Pylkkänen, JP; Järvinen, H; Powell, SM; Jen, J; Hamilton, SR; Petersen, GM; Kinzler, KW; Vogelstein, B; Chapelle, A de la: "Clues to the pathogenesis of familial colorectal cancer". Science 260, 7 mayo 1993, 812-816.
- Artículo 3º Thibodeau, SN; Bren, G; Schaid, D: "Microsatellite instability in cancer of the proximal colon". Science 230, 7 mayo 1993, 816-819.

**APÉNDICE IV Artículos con máxima presencia entre los directamente entretajidos con (Ionov, 1993), IIA.**

Artículo A: Vogelstein, B; Fearon, ER; Kern, SE; Hamilton, SR; Preisinger, AC; Nakamura, Y; & White, R: "Allelotype of colorectal carcinomas". Science 244, 1989, 207-211.

Artículo B: Fearon, ER; Vogelstein, B: "A genetic model of colorectal tumorigenesis". Cell 61, 1990, 759-767.

Artículo C: Vogelstein, B; Fearon, ER; Hamilton, SR; Kern, SE; Preisinger, AC; Leppert, M; Nakamura, Y; White, R; Smits, AMM; & Bos, JS: "Genetic alterations during colorectal-tumor development". N Engl J Med 319, 1988, 525-532.

Reconocimientos. A la Dra Santesmases por facilitar acceso a la fuente de Maddox. A la Dra Gómez Caridad por su información acerca de la Tabla 2. Al Dr Guillermo Espinosa por su revisión científica.

