


De la biomedicina mecanicista a la medicina de sistemas organismales

From Mechanistic Biomedicine to Organismal Systems Medicine

James MARCUM

Baylor University, EE. UU.
james_marcum@baylor.edu
 <https://orcid.org/0000-0002-4050-1868>

Recibido: 18/08/2022. Revisado: 28/01/2023. Aceptado: 20/03/2023

Resumen

La biomedicina, el modelo médico predominante surgido en el siglo XX, se basa conceptualmente en el mecanicismo y el reduccionismo, sobre todo en lo que respecta a la descripción del paciente como una máquina reducible a sus componentes. La medicina sistémica, en cambio, ha surgido a principios del siglo XXI para abordar los problemas derivados de la incapacidad de la biomedicina para curar enfermedades como el cáncer. En este artículo se ofrece un marco conceptual para pasar de la biomedicina mecanicista a la medicina sistémica organismal. En concreto, el organicismo y el holismo proporcionan la base necesaria para considerar al paciente no sólo como poseedor de una parte del cuerpo enferma o disfuncional, sino como una persona completa integrada en un marco biológico, psicológico, social y ambiental. Aunque el planteamiento de la biomedicina ha identificado muchos de los componentes fisiológicos y patológicos de la salud y la enfermedad, el paso a la medicina de sistemas organismales promete ofrecer los principios y reglas por los que estos componentes se relacionan e interactúan entre sí de forma holística y no simplemente de un modo mecanicista reductor.

Palabras clave: holismo; mecanicismo; medicina; organicismo; reduccionismo.

Abstract

Biomedicine, the predominant medical model that emerged during the twentieth century, is founded conceptually on mechanism and reductionism, especially

in terms of portraying the patient as a machine reducible to its component parts. Systems medicine, in contrast, has emerged during the early part of the twenty-first century to address problems arising from biomedicine's failure to cure diseases such as cancer. In this paper, a conceptual framework is provided for shifting from mechanistic biomedicine to organismal systems medicine. Specifically, organicism and holism provide the necessary foundation for viewing the patient not simply as a diseased or dysfunctional body part but as a whole person embedded within a biological, psychological, social, and environmental framework. Although biomedicine's approach has identified many of the physiological and pathological components of health and disease, a shift to organismal systems medicine promises to deliver the principles and rules by which these components relate and interact with one another in a holistic rather than simply in a reductive mechanistic fashion.

Keywords: holism; mechanism; medicine; organicism; reductionism.

1. Introducción

Durante el siglo XX, la biomedicina fue el modelo médico predominante tanto en términos de investigación básica y clínica como de práctica clínica (De Chadarevian y Kamminga, 1998, Lock y Gordon, 1988, Löwy, 2011). Dos de los conceptos fundamentales que fundamentan la biomedicina son el mecanicismo y el reduccionismo (Andersen, 2017, Clarke y Russo, 2018, Illari, 2017). Según estos conceptos, el cuerpo del paciente es una máquina reducible a sus partes individuales con respecto a su funcionamiento y/o mal funcionamiento. El éxito de la biomedicina dependió de la filosofía mecánica –que tiene una historia bastante larga en la medicina occidental (Glennan, 2017, Sheldrake, 1980, Westfall, 1977)– y gran parte de su éxito se basó en reducir la enfermedad a sus partes mecanicistas (Darden, *et al.*, 2018). Por ejemplo, la hemofilia y la enfermedad de von Willebrand son trastornos hemorrágicos que se explicaron y finalmente se trataron mediante el aislamiento de los factores de coagulación de la sangre humana (Federici, *et al.*, 2006, Green, 2018). De hecho, como la hemostasia o coagulación sanguínea se redujo a varios factores de coagulación, con el tiempo se ensambló un modelo o cascada hemostática en la segunda mitad del siglo XX. Este se utilizó para investigar y tratar otros trastornos de la coagulación (Owen, 2001). Este enfoque de la comprensión y el tratamiento de las enfermedades dio lugar a la prevalente idea de la “bala mágica” (*magic bullet*), estrechamente asociada al modelo biomédico (Brandt y Gardner, 2000). Lamentablemente, este enfoque no logró curar enfermedades crónicas complejas, como el cáncer (Cutter, 2018, Keating y Cambrosio, 2012, Mukherjee, 2011), lo que dio lugar a una situación que se asemeja a una crisis Kuhniana de paradigmas (Kuhn, 1970).

Durante la primera mitad del siglo XX, la Teoría y Ciencia de Sistemas se utilizaron para abordar aparentes anomalías en las ciencias biológicas y biomé-

dicas en las que el enfoque mecanicista tradicional era incapaz de proporcionar soluciones adecuadas (Bertalanffy, 1974, Hanson, 1995, Skyttner, 2005). Dos conceptos esenciales que fundamentan la teoría de sistemas, especialmente en las ciencias biológicas, son los de ‘organicismo’ y ‘holismo’ (Betz-Bornstein, 2021, Döring, *et al.*, 2015, Capra y Luisi, 2014, Sheldrake, 1981). Estos conceptos han sido incorporados a la medicina sistémica para abordar problemas de tratamiento de enfermedades complejas como el cáncer, la diabetes y las enfermedades cardiovasculares (Rosslenbroich, 2016, Tretter, 2019). Por ejemplo, el cáncer a lo largo del siglo XX no sucumbió al enfoque directo de “bala mágica” de la biomedicina para producir una cura. Incluso la denominada “guerra contra el cáncer”, declarada en voz del presidente estadounidense Richard Nixon en 1971, que prometía que el cáncer estaría curado para el bicentenario estadounidense de 1976, no cumplió con sus promesas (Surh, 2021) –si bien se ha logrado un éxito limitado, este no se ha tenido sin pagar un alto coste (Cutler, 2008, Sporn, 1997). Además, la terminología o metáfora militar de este enfoque del cáncer ha sido criticada por improductiva e inapropiada (Haines, 2014). En lugar del enfoque biomédico, ha surgido un enfoque de medicina de sistemas, especialmente durante la primera parte del siglo XXI con la finalización del Proyecto Genoma Humano, que promete curar el cáncer y otras enfermedades complejas (Roukos, 2010, Karimi, *et al.*, 2022).

En este artículo, los conceptos de organicismo y holismo se utilizarán para construir un marco conceptual que permita la transición de una biomedicina mecanicista a una de sistemas organismales. En concreto, el organicismo y el holismo proporcionarán la base teórica para considerar al paciente como “una persona enferma” –especialmente en términos de salud personal– y no simplemente como poseedora de una “parte enferma del cuerpo”, como suele ser habitual en las ciencias biomédicas. Además, estos conceptos se contraponen a los conceptos de mecanismo y reduccionismo asociados con el modelo biomédico tradicional, así como con una medicina de sistemas moleculares (Tretter, 2019). Aunque el mecanicismo y el reduccionismo han sido fundamentales en biomedicina para identificar muchos de los componentes que estructuran los estados fisiopatológicos, un cambio hacia la medicina de sistemas organismales dentro del siglo XXI promete desvelar los principios y reglas a través de las cuales los componentes del organismo se relacionan e interactúan entre sí a un nivel holístico, incluidos los niveles social y ambiental (Wolkenhauer, *et al.*, 2013, Rosslenbroich, 2016). Para ello, en la siguiente sección se examinarán los conceptos de mecanicismo y reduccionismo asociados al modelo biomédico. En una sección posterior, se analizarán los conceptos de organicismo y holismo asociados a la medicina sistémica. En la sección final, se explorará la relación entre la biomedicina mecanicista y la medicina sistémica organismal.

2. Biomedicina: mecanicismo y reduccionismo

El éxito del modelo biomédico a lo largo del siglo XX fue ciertamente impresionante, sobre todo en lo que respecta a la molecularización de los procesos fisiológicos y patológicos (De Chadarevian y Kamminga, 1998, Grote *et al.*, 2021). Como ya se ha mencionado, la hemostasia se redujo a varios factores de coagulación de la sangre que no sólo podían explicar el mecanismo de la coagulación, sino también proporcionar los conocimientos y la comprensión para desarrollar agentes terapéuticos para tratar los trastornos de la coagulación. Además, otras enfermedades se explicaron y trataron utilizando el conocimiento obtenido del modelo biomédico, como la insulina para la diabetes tipo 1 (Bliss, 1982, Vecchio, *et al.*, 2018), los antibióticos para numerosas enfermedades infecciosas (Hutchings, *et al.*, 2019, Rosen, 2017), e incluso el propio cáncer se intentó explicar reduciéndolo a diversas entidades moleculares, especialmente genes mutados, encargados de regular los mecanismos responsables del ciclo celular y la proliferación celular (Bertram, 2000, Knowles y Selby, 2005, Pecorino, 2021). El mecanicismo y el reduccionismo son, por tanto, los conceptos subyacentes del modelo de las ciencias biomédicas. La filosofía mecánica en general es la metafísica fundacional sobre la que se explica el universo médico simplemente en términos de materia y movimiento. En esta sección se examinará el mecanicismo, seguido del reduccionismo. Por último, se ilustrarán ambos conceptos con los ejemplos de la hemostasia y la carcinogénesis.

2.1 Mecanicismo

El auge de la ciencia occidental moderna refleja la historia del mecanicismo, especialmente en lo que respecta a la analogía entre las máquinas o autómatas y los fenómenos naturales (Berryman, 2003, De Solla Price, 1964). En general, una máquina se define como “un artilugio, con partes organizadas cuyo funcionamiento interconectado puede comprenderse fácilmente” (Craver y Darden, 2005, 234).¹ La analogía de la máquina fue importante en el establecimiento de la filosofía mecanicista, ya que la promesa heurística de la analogía es que los científicos naturales podrían controlar y manipular los fenómenos naturales *qua* máquinas a través de sus partes componentes. La analogía también era adecuada porque las funciones de las máquinas son a menudo deterministas y siguen directamente principios y reglas fundamentales de ingeniería. Una de las principales premisas de la analogía entre máquinas y fenómenos naturales es la inteligibilidad inherente a la propia naturaleza. Una parte importante de esa inteligibilidad se centra en procesos causales temporal y espacialmente extendidos. En otras palabras, los mecanismos son procesos que se conectan dentro de lugares concretos y entre secuencias temporales: “de una causa (o estado inicial) a un efecto

¹ Todas las atribuciones textuales incluidas en la versión inglesa de este artículo fueron traducidas *ex profeso* al español (N. del T.).

(o estado final)” (Craver y Darden, 2005, 236). La filosofía mecánica tuvo, por tanto, un profundo impacto histórico tanto en la biología como en la medicina. Su mayor impacto fue el desarrollo de la biología molecular en el siglo XX, que convertiría la medicina contemporánea en una disciplina y una práctica moleculares (Bechtel, 2006, Darden, 2006, Tretter, 2019).

Peter Machamer, Lindley Darden y Carl Craver (en adelante, MDC) introdujeron una articulación popular de mecanismo en la que subrayan la naturaleza procesual de un mecanismo. Los mecanismos, según MDC, “son entidades y actividades organizadas de tal manera que producen cambios regulares desde las condiciones de inicio o puesta en marcha hasta las de finalización o terminación” (2000, 3). Ilustran el concepto de la siguiente manera: “A->B->C” (2000, 3). Las letras A, B y C representan entidades, mientras que las flechas representan actividades. Mientras que las actividades son los procesos implicados en un cambio ordenado, las entidades son los agentes responsables de ese cambio. MDC afirman que su concepto de mecanismo exhibe adecuación óptica, descriptiva y epistémica. En cuanto a la adecuación óptica, su concepto combina ontologías de sustancias y de procesos de tal forma que una ontología no es eliminable ni reducible a la otra. El concepto de MDC también exhibe una adecuación descriptiva al iluminar las condiciones iniciales y finales, así como las intermedias, para el cambio rutinario progresivo. Por último, su concepto de mecanismo es epistémicamente adecuado, ya que hace inteligibles los fenómenos complejos en términos de explicaciones mecanicistas.

Aunque existen muchos ejemplos de mecanismo en las ciencias biomédicas, como el metabolismo intermedio, MDC citan el dogma central de la biología molecular como ejemplo principal de su concepto de mecanismo. El dogma central es el paradigma fundamental de la biología molecular, y los biólogos moleculares lo han utilizado para guiar sus investigaciones desde su introducción a finales de la década de 1950, cuando Francis Crick (1958) anunció públicamente el dogma central en un simposio celebrado en Londres. Según la versión de Crick del dogma, una polimerasa transcribe el ADN en ARN, que luego se traduce en proteína. Aquí, tanto el ADN como el ARN pueden replicarse por sí mismos. En términos de MDC, el ADN, el ARN y las proteínas son entidades, mientras que la transcripción, la traducción y la duplicación son actividades que causan las entidades y a través de las cuales se producen cambios predecibles. Es importante destacar que, en esta visión, el ADN contiene la información genética que da forma a los organismos vivos mediante la producción de proteínas, es decir, el genotipo dicta el fenotipo.

2.2 El reduccionismo

El dogma central se basa no sólo en el mecanicismo sino también en el reduccionismo, el cual disfrutó de igual manera de una posición privilegiada en el

desarrollo de las ciencias biomédicas del siglo XX (Andersen, 2017, Brigandt y Love, 2017, Jones, 2000, Van Regenmortel y Hull, 2002). La idea principal que subyace al reduccionismo es que los científicos pueden investigar y explicar los mecanismos naturales con respecto a las partes y propiedades que los componen. Y los científicos biológicos contemporáneos afirman que mediante el reduccionismo “la determinación completa de un sistema biológico se convierte en un objetivo concreto y alcanzable” (Selinger, *et al.*, 2003, 254). Según el reduccionismo, pues, los mecanismos naturales pueden investigarse, describirse y explicarse enteramente en términos de las partes y propiedades que los componen. Como explica John Dupré, el reduccionismo es “la visión de que la comprensión científica definitiva de una serie de fenómenos debe obtenerse exclusivamente observando los componentes de dichos fenómenos y sus propiedades” (1993, 88). En otras palabras, el todo y sus propiedades son iguales al análisis y la suma de sus partes y propiedades individuales.

El reduccionismo, especialmente en las ciencias biomédicas, puede dividirse en, al menos, tres tipos: ontológico, metodológico y epistemológico (Boogerd, *et al.*, 2007, Brigandt y Love, 2017). El reduccionismo ontológico afirma que los componentes materiales o físicos conforman los mecanismos naturales, en el sentido de que la composición material de los mecanismos complejos es reducible a componentes materiales más simples. Por ejemplo, el corazón se compone principalmente de células cardíacas, que son la unidad básica del órgano (Litviňuková, *et al.*, 2020). El reduccionismo metodológico refiere a la estrategia, el método y los protocolos o técnicas a través de los cuales se investigan y modelan los mecanismos de nivel superior con respecto a los mecanismos de nivel inferior. Por ejemplo, el corazón puede investigarse en términos de su función celular, de modo que las células cardíacas se contraen al unísono para formar una bomba (Trayanova, 2011). El reduccionismo epistemológico afirma que los mecanismos de nivel superior pueden describirse y explicarse en términos teóricos y leyes utilizadas para describir y explicar los mecanismos de nivel inferior. Por ejemplo, el corazón y su regulación pueden explicarse teóricamente con respecto a sus proteínas contráctiles (Winegrad, 1984).

La relación entre estas tres clases de reduccionismo es importante. El reduccionismo ontológico defiende que los componentes materiales conforman los mecanismos naturales. En el caso de las ciencias biomédicas, se afirma que el cuerpo está compuesto de partes básicas, como macromoléculas, células y tejidos. Basándose en esa afirmación, los científicos biomédicos han producido y desarrollado métodos y tecnologías para investigar esos mecanismos en términos de sus componentes elementales. Como es obvio, el desarrollo del microscopio fue decisivo a la hora de identificar la composición celular del cuerpo (Wilson, 1995). Es entonces cuando los científicos emplean las observaciones y los resultados obtenidos de estas investigaciones para reducir las explicaciones teóricas de los mecanismos complejos a las explicaciones teóricas de los componentes elementales que constituyen los mecanismos complejos, como la coagulación de la

sangre o la formación de tumores. Por último, estas tres clases de reduccionismo están relacionadas en el sentido de que el reduccionismo ontológico sirve como principio rector para llevar a cabo investigaciones biomédicas, y los resultados de esas investigaciones sirven para explicar mecanismos de nivel superior con respecto a mecanismos de nivel inferior.

2.3 Ejemplos de biomedicina mecanicista

Los dos ejemplos siguientes ilustran el poder que tienen los conceptos de mecanismo y reduccionismo para hacer avanzar la agenda biomédica. El primer ejemplo es el mecanismo bioquímico responsable de la hemostasia. Según el modelo estándar de cascada de la coagulación sanguínea, la formación de un coágulo de fibrina comienza con la activación de factores de coagulación asociados a la vía extrínseca o intrínseca (Davie, 1995, Mann y Lorand, 1993). La vía extrínseca se activa a través del factor tisular o factor VII, mientras que la vía intrínseca se activa a través del factor Hageman o factor XII. Ambas vías convergen en el factor Stuart del factor X, que se activa y da lugar a la activación de la protrombina. La trombina es responsable de la escisión enzimática del fibrinógeno o factor I en fibrina, que finalmente se estabiliza para formar un coágulo de fibrina. Este modelo de cascada para el mecanismo de coagulación ha sido la base para explicar y desarrollar regímenes de tratamiento para numerosos trastornos hemorrágicos (Ratnoff y Forbes, 1996). Aunque se sabía que las plaquetas y otras células sanguíneas y tisulares eran importantes en la coagulación sanguínea, su papel no se apreció plenamente ni se incluyó en las teorías de la coagulación hasta finales del siglo XX y principios del XXI (Hoffman, 2003, Riddel *et al.*, 2007, Roberts, *et al.*, 1998). Aunque el enfoque molecular reduccionista del mecanismo de la coagulación sanguínea sigue siendo fundamental para comprender y tratar los trastornos hemostáticos, este se ha visto cuestionado por varias anomalías, como las de la coagulación sanguínea en pacientes con cáncer (Hamza y Mousa, 2020).

El segundo ejemplo procede de la oncología y tiene que ver con los mecanismos bioquímicos y genéticos responsables de la tumorigénesis. Al igual que las ciencias biológicas, las ciencias biomédicas también adoptaron el dogma central como paradigma fundamental para explicar enfermedades como el cáncer, especialmente a medida que la biomedicina se convertía en una ciencia de la información dentro de la era postgenómica (Lenoir, 1999). El fenotipo del cáncer podía ahora explicarse reductivamente en términos de un genotipo disfuncional o mutado. El mecanismo de la carcinogénesis implica la mutación de genes responsables de la regulación del ciclo celular, lo que conduce a una proliferación y crecimiento celular descontrolados y, en última instancia, a la metástasis (Bertram, 2000, Knowles y Selby, 2005, Pecorino, 2021). El cáncer, por tanto, se reduce a genes mutados, como oncogenes y genes supresores de tumores, que controlan la división y proliferación celular. Pero al igual que con la coagulación de la sangre, las teorías de la carcinogénesis también empezaron a incorporar el papel de las

células en la tumorigénesis. Douglas Hanahan y Robert Weinberg (2000), por ejemplo, publicaron probablemente el artículo más influyente sobre el mecanismo de formación de tumores, denominado ‘teoría de la mutación somática’. El mecanismo consistía en seis sellos distintivos o capacidades de los tumores, cada uno de los cuales se reducía a mecanismos bioquímicos y celulares. Los rasgos distintivos como la angiogénesis sostenida o el potencial replicativo ilimitado representaban el resultado de genes mutados que regulan la angiogénesis o la proliferación celular. Es importante destacar que Hanahan y Weinberg contrapusieron su modelo, que denominaron biología celular heterotípica, a un modelo en el que las células cancerosas son uniformes u homogéneas en el sentido de que cada célula cancerosa contiene un conjunto estándar de genes mutados. En resumen, una estrategia reductora fue decisiva para identificar las entidades moleculares, ya fueran genes o células, implicadas en los mecanismos de la tumorigénesis y explicar así la formación de tumores, que es comparable en una gran variedad de organismos, si no en todos (Marcum, 2005). Así, durante la segunda mitad del siglo XX se pensó que un método reductivo de análisis y síntesis era adecuado para investigar y explicar mecanismos complejos como la carcinogénesis.

La comunidad biomédica acepta y promueve el mecanicismo y el reduccionismo, como ilustran los dos ejemplos anteriores, por diversas razones. La primera es que el reduccionismo es notablemente exitoso a la hora de identificar los mecanismos y sus partes subyacentes (Brigandt y Love, 2017, Robinson, 1992). Parte del éxito del mecanicismo y del reduccionismo consiste en su capacidad de simplificar procesos extremadamente complejos, permitiendo el análisis tanto de sus partes constitutivas como de sus relaciones existentes. Al aislar e identificar los diversos componentes de entidades complejas y sus propiedades, los científicos biomédicos pueden reconstruir o sintetizar los mecanismos subyacentes, algo que es especialmente relevante en el caso de las enfermedades. Por ejemplo, los trastornos de la coagulación son el resultado de factores de coagulación disfuncionales o ausentes, mientras que el cáncer implica genes mutados. Además, el reduccionismo brinda la oportunidad de construir explicaciones sencillas y coherentes de los mecanismos naturales, lo que permite a los científicos biomédicos manipular y controlar dichos mecanismos. Además, establece una relación causal entre los mecanismos de nivel superior y las partes que los componen, de modo que “la causalidad implica reduccionismo” (Dupré, 1993, 99). En otras palabras, se cree que los mecanismos de nivel inferior y sus propiedades son causalmente necesarios y suficientes para producir mecanismos de nivel superior y sus propiedades. Así, un trastorno hemostático como la enfermedad de von Willebrand puede explicarse por la ausencia del factor von Willebrand y curarse sustituyendo el factor. En resumen, la biomedicina reduccionista proporciona afirmaciones universales sobre los mecanismos complejos que constituyen los procesos fisiológicos y patológicos.

3. Medicina de sistemas: organicismo y holismo

Al igual que el mecanicismo y el reduccionismo son los conceptos fundamentales de la biomedicina, el organicismo y el holismo lo son de la medicina sistémica. Así pues, el organicismo y el holismo son fundamentales para pasar plenamente de la biomedicina mecanicista a la medicina sistémica organísmal. Mientras que el mecanicismo y el reduccionismo se centran en los niveles inferiores de organización –como las macromoléculas y las células– para investigar y explicar la fisiopatología de un paciente, el organicismo y el holismo incluyen no sólo éstos, sino también los niveles superiores de organización –como el tejido, el órgano o el organismo– para examinar y explicar la fisiopatología de un paciente, manteniendo su integridad como un todo, en lugar de reducir el todo a sus partes aisladas. Si bien es posible trazar límites entre la biomedicina mecanicista y la medicina sistémica organísmal, existe una diversidad de modelos híbridos que pueblan dicha frontera, como la medicina sistémica molecular². Sin embargo, en estos modelos híbridos, el paciente sigue reduciéndose a partes moleculares individuales que, por lo general, se consideran suficientes para investigar y explicar niveles superiores de funcionamiento. Para la medicina de sistemas organismales, el paciente se trata como un todo en el que partes de distintos niveles están interrelacionadas. Adicionalmente, varios biólogos de sistemas utilizan explicaciones mecanicistas para dar cuenta de los fenómenos sistémicos (Brigandt, *et al.*, 2018, Richardson y Stephan, 2007). Aunque la biología de sistemas mecanicista representa un enfoque legítimo para la investigación médica, algunos comentaristas argumentan que sin un contexto holístico, un sistema no puede explicarse adecuada o suficientemente, ya que las partes aisladas, especialmente en los niveles inferiores, no proporcionan suficiente información relevante para explicar el sistema (Soto y Sonnenschein, 2018, Tretter, 2019). En esta sección, se analizará el organicismo, seguido del holismo. La sección concluirá con la exploración desde una perspectiva de medicina de sistemas organismales de los ejemplos de coagulación sanguínea y cáncer analizados en la sección anterior.

3.1 Organicismo

Según los organicistas, las partes mecánicas por sí solas, como defienden los mecanicistas, son insuficientes ontológicamente para investigar adecuadamente o manipular con eficacia a los organismos vivos (Botz-Bornstein, 2020, Henning y Scarfe, 2013). Lo que los mecanicistas no tienen en cuenta a la hora de explicar causalmente los fenómenos biológicos o biomédicos desde una postura

²Felix Tretter (2019) contrapone la medicina de sistemas organismales, que se basa en la biología organísmica de Ludwig von Bertalanffy, a una medicina de sistemas moleculares. Mientras la primera tiene en cuenta la etapa de desarrollo del paciente dentro de un contexto ecológico y ambiental, que incluye los datos moleculares u ómicos, la segunda sólo considera los datos moleculares.

reduccionista es lo que Daniel Nicholson denomina el “contexto organísmico” (2012, 159). Como explica Nicholson, “las explicaciones mecanísticas especifican sólo aquellas características de las redes causales subyacentes que los biólogos consideran *más relevantes* para manipular y controlar los fenómenos, al tiempo que presuponen gran parte del contexto organísmico que las hace posibles” (2012, 159, énfasis en el original). Además, el mecanicismo representa una metáfora que, según Lenny Moss, se ha “agotado” con respecto a la explicación de los procesos vivos (2012, 170), a pesar de que durante la mayor parte del siglo XX la visión mecanicista de la vida eclipsó a la visión organicista (Nicholson y Gawne, 2015, Peterson, 2016).

Lo que resultó problemático para los defensores del organicismo del siglo XX fue la incapacidad de desarrollar la tecnología y las metodologías necesarias para investigar los organismos vivos como entidades intactas, por lo que el organicismo quedó finalmente oscurecido por la biomedicina mecanicista durante la segunda mitad del siglo XX. Sin embargo, a principios del siglo XXI el organicismo ha tenido un renacimiento, especialmente tras la finalización del Proyecto Genoma Humano (Botz-Bornstein, 2020, Nicholson, 2014). Una razón importante para su resurgimiento en la era postgenómica es el desarrollo de las tecnologías ómicas, que ha permitido a los clínicos recopilar cantidades sustanciales de datos sobre los pacientes, utilizar estos datos para tratar a los pacientes específicamente como individuos y, finalmente, predecir las enfermedades a las que los pacientes son susceptibles basándose en sus datos ómicos (Chen y Snyder, 2013, Loscalzo y Barabasi, 2011, Montévil, 2020).

Según los organicistas contemporáneos, las propiedades de un sistema son independientes de sus partes aisladas y de las propiedades de esas partes aisladas. Por ejemplo, Gagliasso sostiene que para un organismo vivo:

Las propiedades particulares vienen dadas por las relaciones entre las partes y las características consideradas como definitorias de cualquier entidad viva (un órgano, un organismo, un sistema orgánico y ambiental) y están determinadas por todas las relaciones que interconectan las diversas entidades y que transforman tanto a las entidades como a las relaciones (2003, 344).

El organicismo contempla un todo único en el que, si bien los niveles dentro de ese todo constituyen partes interrelacionadas o integradas, las propiedades del todo son independientes de las propiedades de las partes. Por ejemplo, Morton Beckner defiende una forma de organicismo en la que “los procesos de nivel superior... son autónomos con respecto a los niveles inferiores” (1974, 171). Según Robert Wilson (2005), el mundo de los organismos está bien estructurado y es lo suficientemente complejo como para desafiar el mecanismo reduccionista.

El organicismo contemporáneo es, pues, un marco conceptual relacional y depende de las interacciones organizadas de las partes que componen el todo orgánico (Beckner, 2006, Elsassar, 1998). Además, la composición de un organismo no es necesariamente lo que lo determina. Más bien, un organismo depende de la organización o estructura de sus componentes en diversos niveles (Brooks, *et al.*, 2021). En ese sentido, la estructura del organismo es fundamental para promover y regular interacciones específicas de los componentes. Como observa Michel Morange, las complejidades ontológicas del organismo “no residen en la naturaleza de los componentes macromoleculares, sino en la manera en que estos componentes se asocian e interactúan para generar estructuras y funciones complejas [y ontológicamente distintas]” (2006, 357). Y Ernst Mayr hace una observación similar:

La base del organicismo es el hecho de que los seres vivos tienen organización. No son meros montones de caracteres o moléculas, porque su función depende enteramente de su organización, de sus interrelaciones, interacciones e interdependencias mutuas (1998, 19).

Para el organicismo contemporáneo, la relación estructura-función –y no sólo su composición material resultante– es lo que define al organismo. En otras palabras, la vida puede estar hecha de diversos materiales siempre que refleje procesos vivos regidos por principios y reglas específicos³.

Mientras que la biomedicina mecanicista se basa en el dogma central de la biología molecular y en los principios y reglas que regulan el flujo de información del genotipo al fenotipo, la medicina de sistemas organismales se basa en el dogma central de la biología de sistemas, es decir, “son la dinámica de los sistemas y los principios organizadores de los fenómenos biológicos complejos los que dan lugar al funcionamiento y la función de las células” (Wolkenhauer y Mesarović, 2005, 14). El flujo de información dentro de la medicina de sistemas organismales incluye no sólo el flujo dictado por el dogma central de la biología molecular, sino también el flujo de información entre procesos modulares dinámicos implicados en la fisiopatología de un paciente. En otras palabras, al igual que la información genética dentro de las células sigue vías particulares, la información orgánsmica dentro de los sistemas biológicos sigue determinadas vías dinámicas. Por ejemplo, en la carcinogénesis interviene no sólo el dogma central de la biología molecular en cuanto al flujo de información entre genes y proteínas, sino también la información organizativa de los cromosomas en los que se encuentran esos genes, que incluye, por ejemplo, información epigenética (Marcum, 2019).

³ Por desgracia, lo que constituye las propiedades o procesos fundamentales de la vida o lo que es la vida es una cuestión muy controvertida (Weber, 2018). Aunque esto pueda parecer problemático para la medicina de sistemas organismales, dicho marco proporciona los medios para identificar no sólo los procesos fundamentales sino, lo que es más importante, los principios y las normas por los que se regulan estos procesos.

Al igual que el objetivo de la biomedicina mecanicista es elaborar los principios y reglas que rigen el flujo de información genética dentro de las células, el objetivo de la medicina de sistemas organismales es elaborar los principios y reglas generales que rigen el flujo de información dentro de los organismos. Mihaýlo Mesarović y sus colegas, por ejemplo, distinguen entre principios de control y de coordinación de la organización y la función orgánicas (Mesarović, *et al.*, 2004). Los principios de control rigen el comportamiento fijo de un organismo, mientras que los principios de coordinación rigen su comportamiento flexible. Además, Ana Soto y Carlos Sonnenschein (2018) identifican tres principios que se centran en la agencia de un organismo. El primer principio de proliferación involucra las reglas que regulan el crecimiento y la reproducción del organismo. El segundo principio apunta a las reglas que gobiernan la variación dentro de los organismos. El último principio incluye las reglas responsables de la organización y el funcionamiento de un organismo.

Sara Green y sus colegas también han explorado las características generales de los principios orgánicos (Green y Wolkenhauer 2013, Green 2015, Green *et al.* 2018). Sus principios se dividen en cuatro categorías. La primera categoría se compone de los principios de organización, que incluye el principio de control y adaptación de los sistemas dinámicos, el principio de control de retroalimentación, el principio de cierre a la causalidad eficiente y el de coordinación que se ejemplifica en lo que se ha denominado como “*bounded autonomy of levels*”. Los principios de diseño componen la siguiente categoría. Esta incluiría el principio de los motivos de red, el principio de modularidad, el principio de conmutación biestable y el principio de robustez, junto con los principios de diseño implicados en el cambio evolutivo. La tercera categoría incluye los principios de optimalidad, como el principio del ángulo de ramificación (como en la vasculogénesis) y el principio de demanda para la regulación génica. La última categoría contiene los principios isomórficos, que pertenecen a los principios de los sistemas abiertos, los principios de crecimiento y decaimiento exponenciales y el principio de las relaciones alométricas de escala. Y como resume Green, estos principios representan la necesidad de “comprender qué rasgos genéricos caracterizan a los sistemas de producción de patrones en la biología y más allá, y por qué debemos esperar determinados patrones organizativos en la evolución” (2015, 649).

Por último, Bernd Rosslenbroich (2016) incorpora la biología organismal a la medicina en términos de cinco principios, especialmente para definir la naturaleza de la salud⁴. El primer principio es que el paciente como organismo está organizado en diferentes niveles sistémicos, mientras que los dos principios siguientes están estrechamente relacionados entre sí en el sentido de que cada nivel sistémico está regulado por normas específicas para ese nivel y que los distintos

⁴ Estos principios deben su inspiración a los diez principios de la biología de sistemas de Denis Noble (Noble 2006), que tanto Soto y Sonnenschein (2018) como Tretter (2019) también utilizan para fundamentar su medicina de sistemas organismales.

niveles son interdependientes con respecto a la causalidad. Los dos últimos principios se refieren, en primer lugar, a la autonomía organísmica, es decir, a la idea de que el paciente como organismo se autorregula, es robusto, independiente y flexible, y, en segundo lugar, a la plasticidad fenotípica, es decir, que los cambios se producen en respuesta a las perturbaciones del paciente como sistema. La salud, concluye Rosslenbroich, “puede describirse en medicina y psicología como la capacidad de autonomía de sistemas dinámicamente equilibrados” (2016, 10). Y esa salud es uno de los principales objetivos de la medicina de sistemas organismales, más que simplemente tratar o incluso prevenir la enfermedad.

3.2 Holismo

Si bien el reduccionismo es un concepto popular entre los científicos biomédicos y los clínicos, diversos críticos han señalado sus posibles límites (Brigandt y Love, 2017, Kaiser, 2015), propugnado diversos conceptos holísticos para sustituirlo (Verschuuren, 2017, Wolfe, 2012). Las versiones contemporáneas del holismo se explican en términos naturalistas o fisicalistas y no en un sentido reduccionista, ya que las partes del todo son necesarias, pero no suficientes, para constituir o determinar el todo. La agencia, es decir, la capacidad de provocar cambios, es cosustancial a la propia materia en general (Chong y Ray, 2002, Placek, 2004, Woods, 2017). Qué es el holismo es algo que se analizará a lo largo de esta sección. Para ello, se definirá y se examinará con respecto a sus dimensiones metafísica, metodológica, epistemológica y ontológica (Esfeld, 2009). La secuencia de estas dimensiones es importante ya que el holismo funciona metafísicamente a través de cuestiones metodológicas relativas a los fenómenos naturales, las cuales se abordan desde un plano experimental y teórico. A través de este proceso, el todo se comprende y explica epistémicamente, y su naturaleza ontológica se categoriza en términos de niveles integrados. Por último, se analizará la naturaleza del paciente desde la perspectiva de la medicina de sistemas organismales, especialmente en lo que respecta a su salud personal, contrastándola con el enfoque reduccionista del modelo biomédico.

El holismo se basa en la noción de totalidad, que implica una totalidad irreductible y dinámica que es completa e indivisa (Piechocinska, 2004). La idea principal del holismo es que la investigación y explicación de los fenómenos o sistemas naturales y sus propiedades que atiende únicamente a las partes y propiedades que los componen es deficiente e incompleta. Por el contrario, el todo debe investigarse y explicarse en sus propios términos. En otras palabras, “lo fundamental es el todo, no una [parte]” (Jones, 2000, 337). Como afirma Denis Noble (2006), ninguna parte goza de privilegio causal. En resumen, el todo y sus propiedades son mayores que la suma de sus partes y sus propiedades (McDaniel, 2010). Aunque los componentes que constituyen los fenómenos naturales proporcionan la base a partir de la cual se materializan o emergen fenómenos de niveles superiores (Findlay y Thagard, 2012), los componentes no causan

ni explican por completo el todo (Boogerd, *et al.*, 2007). En consecuencia, los fenómenos naturales de los niveles inferiores deben investigarse y explicarse con respecto a los fenómenos de los niveles superiores, ya que estos regulan o controlan los fenómenos pertenecientes a niveles inferiores.

Filosóficamente, el holismo tiene importantes implicaciones metafísicas, metodológicas, epistemológicas y ontológicas para la medicina de sistemas organismales. Desde el punto de vista metafísico, los pacientes se consideran y comprenden en su totalidad como agentes holísticos. Para investigar su totalidad desde un plano de orden superior, se precisa de una metodología que no los reduzca a partes componentes aisladas, como en el caso de la biomedicina reduccionista, sino que mantenga su integridad como un todo. Desde el punto de vista epistémico, el holismo implica que los pacientes, como fenómenos de nivel superior, deben entenderse en términos apropiados para ese nivel y no como un simple medio para explicar fenómenos de orden inferior. Por último, los pacientes, como fenómenos de nivel superior, se consideran ontológicamente diferentes de sus partes de nivel inferior. En otras palabras, como entidades de nivel superior, no son simples compuestos de partes de nivel inferior, sino entidades de derecho propio, que disponen de propiedades particulares. En resumen, el holismo se refiere a la estructura integral de los componentes materiales que conforman a los pacientes como entidades y agentes naturales. Es por ello por lo que, para estudiarlos, se precisa de los métodos y de la tecnología que respete su integridad ontológica. Las observaciones y resultados derivados de estas investigaciones se deben emplear para formular y confirmar explicaciones de fenómenos complejos de nivel superior como la salud y la enfermedad, así como para delinear de manera más precisa su estatus ontológico.

Conceptualmente, pues, el holismo es crucial para pasar de un enfoque y una comprensión mecanicistas de los pacientes a un enfoque y una comprensión organismal (Sturmberg, 2016, Vogt, *et al.*, 2016). A través del holismo, la integridad de la salud personal del paciente depende, desde una perspectiva de medicina de sistemas organismales, de la solidez y de la interacción de los factores biológicos, psicológicos, sociales y ambientales que la componen. Por el contrario, la biomedicina reduccionista conduce a una visión sumamente fragmentada del paciente, la cual puede dar lugar a errores médicos. Por ejemplo, puede conducir a un diagnóstico equivocado, a la prescripción de una medicación equivocada, o sencillamente puede dañar o incluso matar al paciente (Levins, 2014). De hecho, el reduccionismo puede incluso imposibilitar al médico percibir hechos clínicos relevantes, impidiendo la elaboración de un diagnóstico preciso. Por último, el holismo puede conducir a un afianzamiento de la profesión sanitaria al promover la idea de curación o bien como el retorno a un todo integral o como la forma de generar una nueva totalidad.

3.3 Ejemplos de medicina de sistemas organismales

Tanto la hemostasia como la carcinogénesis ofrecen excelentes ejemplos para explorar cómo la medicina de sistemas organismales permite lidiar con los problemas derivados de la incapacidad de la biomedicina mecanicista para tratar eficazmente o curar diversas afecciones y enfermedades patológicas. En el caso de la coagulación sanguínea, la teoría de sistemas se utiliza para modelizar la formación de coágulos o trombosis y la disolución de coágulos o fibrinólisis en un tubo de ensayo o en condiciones *in vitro* (Diamond, 2016). Dicha modelización depende de la “biología de sistemas ascendente” (*bottom-up systems biology*), en la que los factores de coagulación de la sangre y sus tasas de interacción se calculan para determinar la formación o disolución del coágulo (Diamond, 2013). Tales modelos también incluyen la participación de células sanguíneas como las plaquetas y la dinámica de fluidos, especialmente en condiciones *in vivo* (Chen, *et al.*, 2014, Colace, *et al.*, 2013). Sin embargo, la coagulación sanguínea sigue siendo difícil de predecir “debido a la no linealidad, la sensibilidad a las condiciones iniciales, la complejidad de la red, la regulación por retroalimentación y la influencia biorreológica y del transporte” (Diamond, 2013, 224). En otras palabras, la investigación futura de la coagulación sanguínea desde una medicina de sistemas organismales requerirá de una ‘biología de sistemas descendente’ (*top-down systems biology*) en la que se mantenga la integridad del organismo a medida que se varían los parámetros de coagulación. Por ejemplo, el papel de los proteoglicanos de heparán sulfato en las propiedades no trombogénicas del endotelio vascular se determinó utilizando un enfoque de biología de sistemas (Marcum y Rosenberg, 1987). Sin embargo, sigue pendiente la cuestión de cómo interactúa este sistema con otros mecanismos reguladores de la coagulación sanguínea, como la proteína C y la trombomodulina (Weiler e Isermann, 2003). Por último, en la actualidad se está empleando la medicina sistémica para tratar, especialmente en lo atinente a la medicina personalizada o de precisión, los trastornos de la coagulación. Por ejemplo, se han realizado estudios para simular el impacto de la heparina de bajo peso molecular en las patologías de la coagulación, especialmente en lo que respecta al perfil de coagulación sanguínea de un paciente (Pisaryuk, *et al.*, 2022).

En cuanto a la carcinogénesis, los seis rasgos distintivos originales del cáncer de Hanahan y Weinberg se amplían y reposicionan dentro de un enfoque de biología de sistemas de la carcinogénesis, tanto en términos de investigación básica como de práctica clínica (Bertolaso, 2016, Bizzarri *et al.*, 2008, Fouad y Aanei, 2017, Malaterre, 2007, Paul, 2020, Plutynski, 2018). Al reflexionar sobre su artículo del 2000 en el que introdujeron los sellos distintivos del cáncer, Hanahan y Weinberg (2011) añadieron dos sellos más: la reprogramación del metabolismo energético de la célula y la evasión por parte del tumor de una respuesta inmunitaria, así como del microambiente tumoral. A pesar de estas adiciones, Hanahan y Weinberg continuaron defendiendo en dicho artículo la teoría de la mutación somática. En respuesta a la teoría original de la mutación somática de Hanahan y Weinberg, Carlos Sonnenschein y Ana Soto (2000) propusieron una ‘teoría

del campo de organización tisular' de la carcinogénesis (*tissue organization field theory*). Esta teoría afirma que el estado por defecto de las células normales no es la quiescencia, sino la proliferación, y que la tumorogénesis es el resultado de cambios en la organización estructural del tejido, lo cual ocasiona una desregulación en la proliferación celular. Recientemente, Soto y Sonnenschein (2021) han recurrido al organicismo para avanzar en su teoría. Específicamente, argumentan que, además de la causalidad ascendente exhibida por los genes mutados responsables de muchas de las características del cáncer, la causalidad descendente, especialmente en términos de la organización estructural del tejido, también es crítica. En apoyo de su teoría, citan estudios que demuestran cómo el fenotipo maligno se revierte cuando las células cancerosas se exponen a una organización tisular normal. Soto y Sonnenschein concluyen que la carcinogénesis debe situarse con respecto al organismo intacto y no reducirse simplemente a los genes mutados.

Por último, una medicina de sistemas organismales también puede utilizarse para combinar tanto la hemostasia como la carcinogénesis, no sólo con respecto a la investigación básica, sino también en términos de tratamiento clínico de pacientes (Buller, *et al.*, 2007, Goubran, *et al.*, 2012, Sharma, *et al.*, 2019, Wang, *et al.*, 2018). Experimentalmente, por ejemplo, “los datos procedentes de la investigación básica indican que los componentes hemostáticos y la biología del cáncer están interconectados de múltiples maneras. En particular, mientras que las células cancerosas son capaces de activar el sistema de coagulación, los factores hemostáticos desempeñan un papel en la progresión tumoral” (Falanga, *et al.*, 2013, 223). En cuanto a la activación de la trombosis, muchos pacientes con cáncer presentan estados hipercoagulables que implican un aumento de los niveles de factores de coagulación como el factor tisular o el factor VII y sufren trombos tanto arteriales como venosos (Khorana, 2012, Zwicker, *et al.*, 2007). En cuanto a la progresión tumoral, de nuevo, los factores de coagulación como el factor tisular se correlacionan con la remodelación del microambiente del tumor, especialmente en términos de promoción de la metástasis (Falanga y Marchetti, 2018, Lima y Monteiro, 2013). Además, la coagulación sanguínea desempeña un papel importante en términos de progresión y crecimiento tumoral con respecto a la promoción de la angiogénesis (Nash, *et al.*, 2001, Tsopanoglou y Maragoudakis, 2004). En resumen, la medicina de sistemas organismales proporciona un medio y un enfoque para integrar las distintas especialidades de la medicina, como se ejemplifica con la hemostasia y la carcinogénesis, con el fin de mantener la integridad del paciente y tratarlo de forma eficaz y segura.

4. Conclusión

Los principales fundamentos conceptuales de la medicina de sistemas organismales son el organicismo y el holismo. El organicismo captura la vitalidad orgánica y agencia del paciente, especialmente en la medida en que los componentes

biológicos, psicológicos, sociales y ambientales se entrelazan para dar lugar a la salud o la enfermedad personal. Además, expresa la agencialidad necesaria para participar activamente en el tratamiento requerido, así como para promover un estilo de vida saludable. Por el contrario, el concepto de mecanismo de la biomedicina puede a veces aprisionar y deshumanizar al paciente como una máquina, que cuando se estropea simplemente se arregla reparando la pieza rota o sustituyéndola. La materialidad o fisicalidad del paciente suele ser simplemente pasiva. Aunque la biomedicina mecanicista puede identificar componentes importantes que constituyen al paciente, tal y como ejemplifica la hemostasia y la carcinogénesis comentadas anteriormente, la medicina de sistemas organismales proporciona los principios y las reglas relativas no sólo a cómo interactúan los componentes, sino también a qué esperar de esas interacciones, como insiste Dupré (2020). La interacción de la trombosis y la tumorigénesis ilustra ciertamente la importancia de mantener la integridad de un sistema, en particular en términos organismales. En otras palabras, la multimorbilidad es una cuestión importante en el tratamiento de los pacientes, dada la complejidad de muchos procesos fisiopatológicos (Sturmberg, *et al.*, 2017), como se ilustra con la hemostasia y la carcinogénesis.

Por último, algunos defensores de un enfoque sistémico de las ciencias biomédicas abogan por un paradigma que combine o integre tanto el reduccionismo como el holismo (Latterich, 2005, O'Malley y Dupré, 2005, Woods, 2017). Según Francisco Ayala, por ejemplo, la mayoría de estos defensores “están de acuerdo en que el estudio de los problemas en un determinado nivel de complejidad del mundo viviente debe proceder explorando niveles de organización tanto inferiores como superiores” (1974, ix). En otras palabras, tanto el reduccionismo como el holismo representan polos opuestos en un continuo en el que existen posibles posiciones intermedias entre las “declaraciones ‘nada más que’ del reino microscópico” y las “declaraciones ‘todo o nada’ del reino macroscópico” (Boogerd, *et al.*, 2007, 12). Y estos defensores afirman que tales posiciones intermedias proporcionan una imagen completa del mundo natural. Peter Schuster escribe: “Para comprender la Naturaleza no podemos ni prescindir del programa reduccionista y sus resultados ni abolir totalmente la visión holística” (2007, 12). Además, para otros defensores de la medicina sistémica, tanto el reduccionismo como el holismo son conceptos críticos para la práctica de la medicina clínica (Berlin, *et al.*, 2017, Federoff y Gostin, 2009). Este enfoque es pluralista y oportunista por naturaleza y se inspira en el problema en cuestión. Marc Van Regenmortel y David Hull sugieren: “La visión de consenso conduce al pluralismo: se requieren tanto métodos reduccionistas como un enfoque más holístico de la complejidad biológica, en función de las preguntas que se planteen” (2002, 13). Pero las preguntas que se plantean actualmente en la medicina del siglo XXI, especialmente en términos de la ciencia de los grandes volúmenes de datos (*big*

data) y la ciencia del descubrimiento (*discovery science*), están superando el enfoque reduccionista de la biomedicina mecanicista y exigen un enfoque holístico de la medicina de sistemas organismales.

En conclusión, aunque la medicina de sistemas organismales propuesta parece basarse en la integración de su fundamento conceptual del organicismo con el enfoque mecanicista de la biomedicina, su enfoque sigue siendo estrictamente organismal en el sentido de que el paciente tiene agencia inherente dentro de su estado corporizado y enredado con su ambiente, especialmente con respecto a la participación en el proceso de curación. Ciertamente, el enfoque mecanicista de la biomedicina, con su reduccionismo asociado, es importante para la configuración de una medicina de sistemas organismales sólida. Aun así, el concepto de organicismo impulsa el marco conceptual de la medicina de sistemas organismales del siglo XXI. En otras palabras, la biomedicina mecanicista con su reduccionismo asociado ha proporcionado varias de las entidades y actividades implicadas en diversos procesos fisiológicos y patológicos. Empero, como ilustran los ejemplos de la homeostasia y la carcinogénesis, la integridad organísmica es vital para identificar los principios y reglas por los que esas entidades y actividades intervienen en la salud y la enfermedad. De hecho, el poder y el potencial de la medicina de sistemas organismales debería eclipsar a la biomedicina mecanicista a medida que avanza el siglo XXI.

Traducción al español realizada por Mariano Martín-Villuendas y Alejandro Fábregas-Tejeda.

Referencias bibliográficas

- Andersen, H. K. (2017). Reductionism in the biomedical sciences. En Miriam Solomon, Jeremy R. Simon y Harold Kincaid (eds.), *The Routledge Companion to Philosophy of Medicine* (pp. 81-88). New York: Routledge.
- Ayala, F. J. (1974). Introduction. En F. J. Ayala y T. Dobzhansky (eds.), *Studies in the Philosophy of Biology: Reductionism and Related Problems* (pp. vii-xvi). Berkeley, CA: University of California Press.
- Bechtel, W. (2006). *Discovering Cell Mechanisms: The Creation of Modern Cell Biology*. New York: Cambridge University Press.
- Beckner, M. (1974). Reductionism, hierarchies and organicism. En F. J. Ayala y T. Dobzhansky (eds.), *Studies in the Philosophy of Biology: Reductionism and Related Problems* (pp. 163-177). Berkeley, CA: University of California Press.
- Beckner, M. (2006). Organismic biology. En D. M. Borchert (ed.), *Encyclopedia of Philosophy*, 2nd edition, volume 7, (pp. 36-39). Detroit, MI: Thomson Gale.

- Berlin, R., Gruen, R., Best, J. (2017). Systems medicine—Complexity within, simplicity without. *Journal of Healthcare Informatics Research*, 1(1), 119-137.
- Berryman, S. (2003). Ancient automata and mechanical explanation. *Phronesis*, 48(4), 344-369.
- Bertalanffy, L. (1974). *General Systems Theory: Foundations, Development, Applications*, revised edition. New York: Braziller.
- Bertolaso, M. (2016). *Philosophy of Cancer*. Dordrecht, NL: Springer. <https://doi.org/10.1007/978-94-024-0865-2>
- Bertram, J. S. (2000). The molecular biology of cancer. *Molecular Aspects of Medicine*, 21(6), 167-223. [https://doi.org/10.1016/S0098-2997\(00\)00007-8](https://doi.org/10.1016/S0098-2997(00)00007-8)
- Bizzarri, M., Cucina, A., Conti, F., D'Anselmi, F. (2008). Beyond the oncogene paradigm: Understanding complexity in cancerogenesis. *Acta Biotheoretica*, 56(3), 173-196. <https://doi.org/10.1007/s10441-008-9047-8>
- Bliss, M. (1982). *The Discovery of Insulin*. Chicago: University of Chicago Press.
- Boogerd, F. C., Bruggeman, F. J., Hofmeyr, J-H. S., Westerhoff, H. V. (2007). Towards a philosophical foundation of systems biology: Introduction. En F. C. Boogerd, F. J. Bruggeman, J-H. S. Hofmeyr y H. V. Westerhoff (eds.), *Systems Biology: Philosophical Foundations* (pp. 3-19). Amsterdam, NL: Elsevier.
- Botz-Bornstein, T. (2020). *Micro and Macro Philosophy: Organicism in Biology, Philosophy, and Politics*. Leiden, NL: Brill.
- Brandt, A. M., Gardner, M. (2020). The golden age of medicine? En Roger Cooter y John Pickstone (eds). *Medicine in the Twentieth Century* (pp. 21-37). London: Taylor & Francis.
- Brigandt, I., Love, A. (2017). Reductionism in biology. En Edward N. Zalta (ed.), *Stanford Encyclopedia of Philosophy*. <https://plato.stanford.edu/archives/spr2017/entries/reduction-biology/>
- Brigandt, I., Green, S., O'Malley, M. A. (2018). Systems biology and mechanistic explanation. En S. Glennan y P. Illari (eds.), *The Routledge Handbook of Mechanisms and Mechanical Philosophy* (pp. 362-374). New York: Routledge.
- Brooks, D. S., DiFrisco, J., Wimsatt, W. C. (2021). *Levels of Organization in the Biological Sciences*. Cambridge, MA: MIT Press.
- Buller, H.R., Van Doormaal, F.F., Van Sluis, G.L., Kamphuisen, P.W. (2007). Cancer and thrombosis: From molecular mechanisms to clinical presentations. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 5, 246-254. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2007.02497.x>
- Capra, F., Luisi, P. L. (2014). *The Systems View of Life: A Unifying Vision*. New York: Cambridge University Press.
- Chen, R., Snyder, M. (2013). Promise of personalized omics to precision medicine. *Systems Biology and Medicine*, 5(1), 73-82.

- Chen, Y., Corey, S. J., Kim, O. V., Alber, M. S. (2014). Systems biology of platelet–vessel wall interactions. En S. J. Corey, M. Kimmel y J. N. Leonard (eds.), *A Systems Biology Approach to Blood* (pp. 85-98). New York: Springer. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-2095-2_5
- Chong, L., Ray, L. B. (2002). Whole-istic biology. *Science*, 295, 1661. <https://www.science.org/doi/10.1126/science.295.5560.1661>
- Clarke, B., Russo, F. (2018). Mechanisms and biomedicine. En S. Glennan y P. Illari (eds.), *The Routledge Handbook of Mechanisms and Mechanical Philosophy* (pp. 319-331). New York: Routledge.
- Colace, T. V., Tormoen, G. W., McCarty, O. J.T., Diamond, S. L. (2013). Microfluidics and coagulation biology. *Annual Review of Biomedical Engineering*, 15, 283-303. <https://doi.org/10.1146/annurev-bioeng-071812-152406>
- Craver, C.F., Darden, L.(2005). Mechanisms in biology. Introduction. *Studies in the History and Philosophy of Biological and Biomedical Sciences*, 36, 233-244. <https://doi.org/10.1016/j.shpsc.2005.03.001> PMID: 19260190.
- Crick, F. (1958). On protein synthesis. *Symposium of the Society of Experimental Biology*, 12, 138-167.
- Cutler, D. M. (2008). Are we finally winning the war on cancer? *Journal of Economic Perspectives*, 22(4), 3-26. <https://doi.org/10.1257/jep.22.4.3>
- Cutter, M. A. G. (2018). *Thinking Through Breast Cancer: A Philosophical Exploration of Diagnosis, Treatment, and Survival*. New York: Oxford University Press.
- Darden, L. (2006). *Reasoning in Biological Discoveries: Essays on Mechanisms, Interfiled Relations, and Anomaly Resolution*. New York: Cambridge University Press.
- Darden, L., Kundu, K., Pal, L. R., Moul, J. (2018). Harnessing formal concepts of biological mechanism to analyze human disease. *PLoS Computational Biology*, 14(12), e1006540. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1006540>
- Davie, E. W. (1995). Biochemical and molecular aspects of the coagulation cascade. *Thrombosis and Haemostasis*, 74(7), 1-6. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1642645>
- De Chadarevian, S., Kamminga, H. (1998). *Molecularizing Biology and Medicine: New Practices and Alliances, 1920s to 1970s*. London: Taylor & Francis.
- De Solla Price, D. J. (1964). Automata and the origins of mechanism and mechanistic philosophy. *Technology and Culture*, 5, 9-23.
- Diamond, S. L. (2013). Systems biology of coagulation. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 11, 224-232. <https://doi.org/10.1111/jth.12220>
- Diamond, S. L. (2016). Systems analysis of thrombus formation. *Circulation Research*, 118(9), 1348-1362. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.115.306824>

- Döring, M., Petersen, I., Brüninghaus, A., Kollek, R. (2015). *Contextualizing Systems Biology: Presuppositions and Implications of a New Approach in Biology*. New York: Springer. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-17106-7>
- Dupré, J. (1993). *The Disorder of Things*. Cambridge, MA: Harvard University Press.
- Dupré, J. (2020). Life as process. *Epistemology & Philosophy of Science*, 57(2), 96-113. <https://doi.org/10.5840/eps202057224>
- Elsassar, W. M. (1998). *Reflections on a Theory of Organisms: Holism in Biology*. Baltimore, MD: The Johns Hopkins University Press.
- Esfeld, M. (2009). Philosophical holism. En G. H. Hardon (ed.), *Unity of Knowledge in Transdisciplinary Research for Sustainability* (pp. 110-127). Oxford, UK: Eolss Publishers.
- Falanga, A., Marchetti, M. (2018). Hemostatic biomarkers in cancer progression. *Thrombosis Research*, 164, S54-S61. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2018.01.017>
- Falanga, A., Marchetti, M., Vignoli, A. (2013). Coagulation and cancer: Biological and clinical aspects. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 11(2), 223-233. <https://doi.org/10.1111/jth.12075>
- Federici, A.B., Berntorp, Erik, Lee, C.A. (2006). The 80th anniversary of von Willebrand's disease: history, management and research. *Haemophilia*, 12(6), 563-572. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2516.2006.01393.x>
- Federoff, H. J., Gostin, L. O. (2009). Evolving from reductionism to holism: Is there a future for systems medicine? *Journal of the American Medical Association*, 302(9), 994-996. <https://doi.org/10.1001/jama.2009.1264>
- Findlay, S. D., Thagard, P. (2012). How parts make up wholes. *Frontiers in Physiology*, 3. <https://doi.org/10.3389/fphys.2012.00455>
- Fouad, Y. A., Aanei, C. (2017). Revisiting the hallmarks of cancer. *American Journal of Cancer Research*, 7(5), 1016-1036.
- Gagliasso, E. (2003). The metamorphosis of holism. En V. Benci, P. Cerrai, P. Freguglia, G. Israel y C. Pellegrini (eds.), *Determinism, Holism, and Complexity* (pp. 339-348). New York: Plenum.
- Glennan, S. (2017). *The New Mechanical Philosophy*. New York: Oxford University Press.
- Goubran, H. A., Burnouf, T. P. R. (2012). Platelets, coagulation and cancer: Multifaceted interactions. *American Medical Journal*, 3, 130-140. https://www.researchgate.net/publication/260471355_Platelets_Coagulation_and_Cancer_Multifaceted_Interactions
- Green, D. (2018). *Hemophilia and Von Willebrand Disease: Factor VIII and Von Willebrand Factor*. London: Academic Press. <https://doi.org/10.1016/C2016-0-04171-2>

- Green, S. (2015). Revisiting generality in biology: Systems biology and the quest for design principles. *Biology and Philosophy*, 30(5), 629-652. <https://doi.org/10.1007/s10539-015-9496-9>
- Green, S., Wolkenhauer, O. (2013). Tracing organizing principles: Learning from the history of systems biology. *History and Philosophy of the Life Sciences*, 35(4), 553-576. <http://www.jstor.org/stable/43862214>
- Green, S., Şerban, M., Scholl, R., Jones, N., *et al.* (2018). Network analyses in systems biology: New strategies for dealing with biological complexity. *Synthese*, 195(4), 1751-1777. <https://doi.org/10.1007/s11229-016-1307-6>
- Grote, M., Onaga, L., Creager, A. N.H., de Chadarevian, S., *et al.* (2021). The molecular vista: Current perspectives on molecules and life in the twentieth century. *History and Philosophy of the Life Sciences*, 43(1), 16. <https://doi.org/10.1007/s40656-020-00364-5>
- Haines, I. (2014). The war on cancer: Time for a new terminology. *The Lancet*, 383(9932), 1883. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60907-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60907-7)
- Hamza, M. S., Mousa, S. A. (2020). Cancer-associated thrombosis: Risk factors, molecular mechanisms, future management. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, 26, 1076029620954282. <https://doi.org/10.1177/1076029620954282>
- Hanahan, D., Weinberg, R. A. (2000). The hallmarks of cancer. *Cell*, 100(1), 57-70. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)81863-9](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)81863-9)
- Hanahan, D., Weinberg, R. A. (2011). Hallmarks of cancer: The next generation. *Cell*, 144(5), 646-674. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013>
- Hanson, B. G. (1995). *General Systems Theory Beginning with Wholes*. New York: Taylor & Francis.
- Henning, B. G., Scarfe, A. C. (eds.) (2013). *Beyond Mechanism: Putting Life back into Biology*. Lanham, MD: Rowman & Littlefield.
- Hoffman, M. (2003). Remodeling the blood coagulation cascade. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, 16(1), 17-20. <https://doi.org/10.1023/B:THRO.0000014588.95061.28>
- Hutchings, M. I., Truman, A. W., Wilkinson, B. (2019). Antibiotics: Past, present and future. *Current Opinion in Microbiology*, 51, 72-80. <https://doi.org/10.1016/j.mib.2019.10.008>
- Illari, P. (2017). Mechanisms in medicine. En M. Solomon, J.R. Simon y H. Kincaid (eds.), *The Routledge Companion to Philosophy of Medicine* (pp. 62-71). New York: Routledge.
- Jones, R. H. (2000). *Reductionism: Analysis and the Fullness of Reality*. Lewisburg, PA: Bucknell University Press.
- Kaiser, M. I. (2015). *Reductive Explanation in the Biological Sciences*. Cham: CH: Springer. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-25310-7>

- Karimi, M. R., Karimi, A. H., Abolmaali, S., Sadeghi, M., Schmitz, U. (2022). Prospects and challenges of cancer systems medicine: From genes to disease networks. *Briefings in Bioinformatics*, 23(1), bbab343. <https://doi.org/10.1093/bib/bbab343>
- Keating, P., Cambrosio, A. (2012). *Cancer on Trial: Oncology as a New Style of Practice*. Chicago: University of Chicago Press.
- Khorana, A. A. (2012). Cancer and coagulation. *American journal of hematology*, 87(S1), S82-S87. <https://doi.org/10.1002/ajh.23143>
- Knowles, M. A., Selby, P. (eds.) (2005). *Introduction to the Cellular and Molecular Biology of Cancer*, 5th edition. New York: Oxford University Press.
- Kuhn, T. S. (1970). *The Structure of Scientific Revolutions*, 2nd edition. Chicago: University of Chicago Press.
- Latterich, M. (2005). Molecular systems biology at the crossroads: To know less about more, or to know more about less? *Proteome Science*, 3, 8. <https://doi.org/10.1186/1477-5956-3-8>
- Lenoir, T. (1999). Shaping biomedicine as an information science. En M. E. Bowden, T. B. Hahn y R. V. Williams (eds.), *Science Information Systems* (pp. 27-45). Medford, MJ: Information Today, Inc.
- Levins, R. (2014). The road to wholeness in medicine and public health. *International Critical Thought*, 4(2), 221-240. <https://doi.org/10.1080/21598282.2014.906807>
- Lima, L. G., Monteiro, R. Q. (2013). Activation of blood coagulation in cancer: Implications for tumour progression. *Bioscience Reports*, 33(5), e00064. <https://doi.org/10.1042/BSR20130057>
- Litviňuková, M., Talavera-López, C., Maatz, H., Reichart, D., et al. (2020). Cells of the adult human heart. *Nature*, 588, 466-472. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2797-4>
- Lock, M., Gordon, D. (eds.) (1988). *Biomedicine Examined*. Dordrecht, NL: Kluwer.
- Loscalzo, J., Barabasi, A-L.(2011). Systems biology and the future of medicine. *Systems Biology and Medicine*, 3(6), 619-627. <https://doi.org/10.1002/wsbm.144>
- Löwy, I. (2011). Historiography of biomedicine: “Bio,” “medicine,” and in between. *Isis*, 102(1), 116-122. <https://doi.org/10.1086/658661>
- Machamer, P. Darden, L., Craver, C. F. (2000). Thinking about mechanisms. *Philosophy of Science*, 67, 1-25. <http://www.jstor.org/stable/188611>
- Malaterre, C. (2007). Organicism and reductionism in cancer research: Towards a systemic approach. *International Studies in the Philosophy of Science*, 21(1), 57-73. <https://doi.org/10.1080/02698590701305792>
- Mann, K. G., Lorand, L. (1993). Introduction: Blood coagulation. *Methods in Enzymology*, 222, 1-10. [https://doi.org/10.1016/0076-6879\(93\)22003-x](https://doi.org/10.1016/0076-6879(93)22003-x)

- Marcum, J.A. (2005). Metaphysical presuppositions and scientific practices: Reductionism and organicism in cancer research. *International Studies in the Philosophy of Science*, 19(1), 31-45. <https://doi.org/10.1080/02698590500051076>
- Marcum, J. A. (2019). The cancer epigenome: A review. *Journal of Biotechnology and Biomedicine*, 3, 67-83. <https://doi.org/10.26502/jbb.2642-91280011>
- Marcum, J. A., Rosenberg, R. D. (1987). Anticoagulant active heparan sulfate proteoglycan and the vascular endothelium. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, 13, 464-474. <https://doi.org/10.1055/s-2007-1003523>
- Mayr, E. (1998). *This is Biology: Science of the Living World*. Cambridge, MA: Harvard University Press.
- McDaniel, K. (2010). Parts and wholes. *Philosophy Compass*, 5(5), 412-425. <https://doi.org/10.1111/j.1747-9991.2009.00238.x>
- Mesarović, M., D., Sreenath, S.N., Keene, J.D. (2004). Search for organising principles: Understanding in systems biology. *Systems Biology*, 1(1), 19-27. <https://doi.org/10.1049/sb:20045010>
- Montévil, M. (2020). Conceptual and theoretical specifications for accuracy in medicine. En C. Beneduce y M. Bertoloso (eds.), *Personalized Medicine in the Making: Philosophical Perspectives from Biology to Healthcare* (pp. 47-62). Cham: Springer. https://doi.org/10.1007/978-3-030-74804-3_3
- Morange, M. (2006). Post-genomics, between reduction and emergence. *Synthese*, 151, 355-360.
- Moss, L. (2012). Is the philosophy of mechanism philosophy enough? *Studies in History and Philosophy of Science Part C: Studies in History and Philosophy of Biological and Biomedical Sciences*, 43(1), 164-172.
- Mukherjee, S. (2011). *The Emperor of All Maladies: A Biography of Cancer*. New York: Simon and Schuster.
- Nash, G.F., Walsh, D.C., Kakkar, A.K. (2001). The role of the coagulation system in tumour angiogenesis. *The Lancet Oncology*, 2(10), 608-613. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(01\)00518-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(01)00518-6)
- Nicholson, D. J. (2012). The concept of mechanism in biology. *Studies in History and Philosophy of Science Part C: Studies in History and Philosophy of Biological and Biomedical Sciences*, 43(1), 152-163. <https://doi.org/10.1016/j.shpsc.2011.05.014>
- Nicholson, D. J. (2014). The return of the organism as a fundamental explanatory concept in biology. *Philosophy Compass*, 9(5), 347-359. <https://doi.org/10.1111/phc3.12128>
- Nicholson, D. J., Gawne, R. (2015). Neither logical empiricism nor vitalism, but organicism: What the philosophy of biology was. *History and Philosophy of the Life Sciences*, 37(4), 345-381. <https://doi.org/10.1007/s40656-015-0085-7>
- Noble, D. (2006). *The Music of Life: Biology Beyond Genes*. New York: Oxford University Press.

- O'Malley, M. A., Dupré, J. (2005). Fundamental issues in systems biology. *BioEssays*, 27, 1270-1276. <https://doi.org/10.1002/bies.20323>
- Owen, C. A. (2001). *A History of Blood Coagulation*. Rochester, MN: Mayo Foundation for Medical Education and Research.
- Paul, D. (2020). The systemic hallmarks of cancer. *Journal of Cancer Metastasis and Treatment*, 6, 29. <http://dx.doi.org/10.20517/2394-4722.2020.63>
- Pecorino, L. (2021). *Molecular Biology of Cancer: Mechanisms, Targets, and Therapeutics*, 5th edition. New York: Oxford University Press.
- Peterson, E. L. (2016). *The Life Organic: The Theoretical Biology Club and the Roots of Epigenetics*. Pittsburgh, PA: University of Pittsburgh Press.
- Piechocinska, B. (2004). Wholeness as a conceptual foundation of physical theories. *Physics Essays*, 17(4), 505-517. <https://doi.org/10.48550/arXiv.physics/0409092>
- Pisaryuk, A. S., Povalyaev, N. M., Poletaev, A.V., Shibeko, A. M. (2022). Systems biology approach for personalized hemostasis correction. *Journal of Personalized Medicine*, 12(11), 1903. <https://doi.org/10.3390/jpm12111903>
- Placek, T. (2004). Quantum state holism: A case for holistic causation. *Studies in the History and Philosophy of Modern Physics*, 35, 671-692. <https://doi.org/10.1016/j.shpsb.2004.06.001>
- Plutynski, A. (2018). *Explaining Cancer: Finding Order in Disorder*. New York: Oxford University Press.
- Ratnoff, O. D., Forbes, C.D. (1996). *Disorders of Hemostasis*, 3rd edition. Philadelphia: W.B. Saunders.
- Richardson, R. C., Stephan, A. (2007). Mechanism and mechanical philosophy in systems biology. En F. C. Boogerd, F. J. Bruggeman, J-H. S. Hofmeyr y H. V. Westerhoff (eds.), *Systems Biology: Philosophical Foundations* (pp. 123-144). Amsterdam, NL: Elsevier.
- Riddel, Jr., James P., Aouizerat, Bradley E., Miaskowski, Christine, Lillicrap, David P. (2007). Theories of blood coagulation. *Journal of Pediatric Oncology Nursing*, 24(3), 123-131. <https://doi.org/10.1177/1043454206298693>
- Roberts, H.R., Monroe, D.M., Oliver, J.A., Chang, J.Y., Hoffman, M. (1998). Newer concepts of blood coagulation. *Haemophilia*, 4(4), 331-334. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2516.1998.440331.x>
- Robinson, J. D. (1992). Aims and achievements of the reductionist approach in biochemistry/molecular biology/cell biology: A response to Kincaid. *Philosophy of Science*, 59, 465-470. <http://www.jstor.org/stable/188161>
- Rosen, W. (2017). *Miracle Cure: The Creation of Antibiotics and the Birth of Modern Medicine*. New York: Penguin Books.

- Rosslenbroich, B. (2016). The significance of an enhanced concept of the organism for medicine. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2016, 1587652. <https://doi.org/10.1155/2016/1587652>
- Roukos, D. H. (2010). Systems medicine: A real approach for future personalized oncology? *Pharmacogenomics*, 11(3), 283-287. <https://doi.org/10.2217/pgs.10.36>
- Selinger, D. W., Wright, Matthew A., Church, G. M. (2003). On the complete determination of biological systems. *TRENDS in Biotechnology*, 21, 251-254. [https://doi.org/10.1016/S0167-7799\(03\)00113-6](https://doi.org/10.1016/S0167-7799(03)00113-6)
- Sharma, B. K., Flick, M. J., Palumbo, J. S. (2019). Cancer-associated thrombosis: A two-way street. En *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, 45(6), 559-568. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1693472>
- Sheldrake, R. (1980). Three approaches to biology. Part I. The mechanistic theory of life. *Theoria to Theory*, 14, 125-144.
- Sheldrake, R. (1981). Three approaches to biology. Part III. Organicism. *Theoria to Theory*, 14, 301-311.
- Skyttner, L. (2005). *General Systems Theory: Problems, Perspectives, Practice*, 2nd edition. Singapore: World Scientific Publishing.
- Sonnenschein, C., Soto, A. M. (2000). Somatic mutation theory of carcinogenesis: why it should be dropped and replaced. *Molecular Carcinogenesis*, 29(4), 205-211. [https://doi.org/10.1002/1098-2744\(200012\)29:4<205::AID-MC1002>3.0.CO;2-W](https://doi.org/10.1002/1098-2744(200012)29:4<205::AID-MC1002>3.0.CO;2-W)
- Soto, A.M., Sonnenschein, C. (2018). Reductionism, organicism, and causality in the biomedical sciences: A critique. *Perspectives in Biology and Medicine*, 61(4), 489-502. <https://doi.org/10.1353/pbm.2018.0059>
- Soto, A. M., Sonnenschein, C. (2021). The cancer puzzle: Welcome to organicism. *Progress in Biophysics and Molecular Biology*, 165, 114-119. <https://doi.org/10.1016/j.pbiomolbio.2021.07.001>
- Sporn, M. B. (1997). The war on cancer: A review. *Annals of the New York Academy of Science*, 833(1), 137-146. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(96\)91015-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(96)91015-6)
- Sturmberg, J. P. (2016). "Returning to holism": An imperative for the twenty-first century. En J. P. Sturmberg (ed.), *The Value of Systems and Complexity Sciences for Healthcare* (pp. 3-19). Cham, CH: Springer.
- Sturmberg, J. P., Bennett, J. M., Martin, C. M., Picard, M. (2017). 'Multimorbidity' as the manifestation of network disturbances. *Journal of Evaluation in Clinical Practice*, 23(1), 199-208. <https://doi.org/10.1111/jep.12587>
- Surh, Y-J. (2021). The 50-year war on cancer revisited: Should we continue to fight the enemy within? *Journal of Cancer Prevention*, 26(4), 219-223. <https://doi.org/10.15430/JCP.2021.26.4.219>
- Trayanova, N. A. (2011). Whole-heart modeling: Applications to cardiac electrophysiology and electromechanics. *Circulation Research*, 108(1), 113-128. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.110.223610>

- Tretter, F. (2019). "Systems medicine" in the view of von Bertalanffy's "organismic biology" and systems theory. *Systems Research and Behavioral Science*, 36(3), 346-362. <https://doi.org/10.1002/sres.2588>
- Tsopanoglou, N. E., Maragoudakis, M. E. (2004). Role of thrombin in angiogenesis and tumor progression. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, 30(1), 63-69. <https://doi.org/10.1055/s-2004-822971>
- Van Regenmortel, M. H.V., Hull, D. L. (eds.) (2002). *Promises and Limits of Reductionism in the Biomedical Sciences*. West Sussex, UK: John Wiley.
- Vecchio, I., Tornali, C., Bragazzi, N. L., Martini, M. (2018). The discovery of insulin: An important milestone in the history of medicine. *Frontiers in Endocrinology*, 9, 613. <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00613>
- Verschuuren, G. M. (2017). *Holism-Reductionism Debate: In Physics, Genetics, Biology, Neuroscience, Ecology, and Sociology*. Virginia Beach, VA: Createspace Publishing.
- Vogt, H., Hofmann, B. y Getz, L. (2016). The new holism: P4 systems medicine and the medicalization of health and life itself. *Medicine, Health Care and Philosophy*, 19(2), 307-323. <https://doi.org/10.1007/s11019-016-9683-8>
- Wang, T-F., Li, A., Garcia, D. (2018). Managing thrombosis in cancer patients. *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis*, 2(3), 429-438. <https://doi.org/10.1002/rth2.12102>
- Weber, B. (2018). Life. In Edward N. Zalta (ed.), *The Stanford Encyclopedia of Philosophy*. <https://plato.stanford.edu/entries/life>
- Weiler, H., Isermann, B.H. (2003). Thrombomodulin. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 1(7), 1515-1524. <https://doi.org/10.1046/j.1538-7836.2003.00306.x>
- Westfall, R. S. (1977). *The Construction of Modern Science: Mechanisms and Mechanics*. New York: Cambridge University Press.
- Wilson, C. (1995). *The Invisible World: Early Modern Philosophy and the Invention of the Microscope*. Princeton, NJ Princeton University Press.
- Wilson, R. A. (2005). *Genes and the Agents of Life: The Individual in the Fragile Sciences*. New York: Cambridge University Press.
- Winegrad, S.(1984). Regulation of cardiac contractile proteins. Correlations between physiology and biochemistry. *Circulation Research*, 55(5), 565-574. <https://doi.org/10.1161/01.RES.55.5.565>
- Wolfe, C. T. (2012). Chance between holism and reductionism: Tensions in the conceptualisation of life. *Progress in Biophysics and Molecular Biology*, 110(1), 113-120.
- Wolkenhauer, O., Mesarović, M. (2005). Feedback dynamics and cell function: Why systems biology is called systems biology. *Molecular BioSystems*, 1(1), 14-16. <https://doi.org/10.1039/B502088N>

- Wolkenhauer, O., Auffray, C., Jaster, R., Steinhoff, G., *et al.* (2013). The road from systems biology to systems medicine. *Pediatric Research*, 73(2), 502-507. <https://doi.org/10.1038/pr.2013.4>
- Woods, S. (2017). Holism in healthcare: Patient as person. En T. Schramme and S. Edwards (eds.), *Handbook of the Philosophy of Medicine* (pp. 411-427). Dordrecht, NL: Springer.
- Zwicker, J. I., Furie, B. C., Furie, B.(2007). Cancer-associated thrombosis. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 62(2), 126-136. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2007.01.001>