

¿Cuáles son los próximos desafíos?

A mi parecer, el principal obstáculo que existe para la expansión de la Biología Sintética es la legislación actual. Sin juzgar si es apropiada o no (ni estoy capacitado para emitir un juicio al respecto ni es el objetivo de este artículo), basta decir que limita el uso de los diseños sintéticos en áreas tan cruciales como el uso medioambiental o médico. Así pues, los biólogos sintéticos deberán hacer un especial esfuerzo por intentar convencer a la sociedad que, de la misma forma que los transgénicos tienen un momento y un lugar en el sistema, los diseños artificiales pueden ser soluciones reales y deseables a trastornos, enfermedades o problemas medioambientales. En esta línea, es muy probable que haya que hacer un esfuerzo científico especial en mejorar la seguridad y control y reducir la mutabilidad de las células alteradas.

Por otra parte, los recientes avances técnicos en fabricación y ensamblaje de genomas (9) indican que quizás en el espacio de unos años podamos observar no la copia sino el diseño dirigido de nuevos genomas y nuevas especies, con todos los riesgos y beneficios que esto incluya.

¿Dónde encontrar mas información?

Para los lectores que quieran saber más respecto a los temas de Bioética y históricos asociados con la Biología Sintética, la página web <http://www.synbioproject.org/> los redirigirá a textos importantes del área, como por ejemplo el informe de la comisión presidencial de Estados Unidos de América respecto al potencial destructivo de la Biología Sintética.

Aquellos que deseen conocer lo último en material educativo, conferencias y grandes proyectos de colaboración en el área deberían buscar en <http://syntheticbiology.org/>, desde el cual se organiza anualmente el *Synthetic Biology International Meeting*.

Una web imprescindible es <http://ung.igem.org/>, donde se almacenan los resultados y las investigaciones de todos los equipos de todas las ediciones del *International Genetically Engineered Machine competition* anteriormente mencionado.

Bibliografía citada:

- (1) Tabor J, Salis H, Simpson Z, Chevalier A, Levskaya A, Marcotte E, Voigt CA, Ellington AD. A Synthetic Genetic Edge Detection Program. *Cell* 137, 1272-1281, 2009.
- (2) Becskei A, Serrano L. Engineering stability in gene networks by autoregulation. *Nature* 405, 590-593, 2000.
- (3) Elowitz MB, Leibler S. A synthetic oscillatory network of transcriptional regulators. *Nature* 403, 335-8, 2000.
- (4) Gardner TS, Cantor CR, Collins JJ. Construction of a genetic toggle switch in *Escherichia coli*. *Nature* 403, 339-42, 2000.
- (5) Ro DK, Paradise EM, Ouellet M, Fisher KJ, Newman KL, Ndungu JM, Ho KA, Eachus RA, Ham TS, Kirby J, Chang MC, Withers ST, Shiba Y, Sarpong R, Keasling JD. Production of the antimalarial drug precursor artemisinic acid in engineered yeast. *Nature* 440, 940-3, 2006.
- (6) Antunes MS, Morey KJ, Smith JJ, Albrecht KD, Bowen TA, Zdunek JK, Troupe JF, Cuneo MJ, Webb CT, Hellinga HW, Medford JI. Programmable Ligand Detection System in Plants through a Synthetic Signal Transduction Pathway. *PLoS One*. 2011; 6(1): e16292.
- (7) Purnick PEM, Weiss R. The second wave of synthetic biology: from modules to systems. *Nature Reviews Molecular Cell Biology* 10, 410-422, 2009.
- (8) Consultar toda la información en la web: <http://parts.mit.edu/igem07/index.php/Ljubljana>
- (9) Gibson DG, Benders GA, Andrews-Pfannkoch C, Denisova EA, Baden-Tillson H, Zaveri J, Stockwell TB, Brownley A, Thomas DW, Algire MA, Merryman C, Young L, Noskov VN, Glass JI, Venter JC, Hutchison CA 3rd, Smith HO. Complete chemical synthesis, assembly, and cloning of a *Mycoplasma genitalium* genome. *Science* 319, 1215-20, 2008.

68



A DEBATE

Biología de Sistemas... ¿qué biología de sistemas?

Miguel Ángel Medina Torres medina@uma.es

Catedrático del Departamento de Bioquímica y Biología Molecular, Universidad de Málaga



En diciembre de 2010 tuve el honor y la satisfacción de participar como ponente invitado en la Reunión Científica internacional *Systems Biology: Bridging the Gaps between Disciplines* organizada en Barcelona por la Red Española de Biología de Sistemas (REBS). En concreto, se me comisionó impartir una ponencia a continuación de la impartida por el Dr. Adriano Henney dentro de una sesión dedicada a Medicina Personalizada. El tema que escogí para mi ponencia fue "*Systems Biology Approaches to the Study of Emergent and Rare Disease*" y lo que viene al caso de este número monográfico de *Encuentros en la Biología* es que me permitió la libertad de concluir la ponencia con unas reflexiones personales alrededor del título que he escogido para el presente artículo. También hacia finales del año 2010 apareció publicada en *Annual Reviews of Cell and Developmental Biology* una revisión confirmada por Trey Ideker (uno de los más reconocidos "biólogos de sistemas") y titulada "*A Decade of Systems Biology*". ¿Realmente una década? En todo caso, mi reflexión personal y esta revisión fueron los estímulos que hicieron nacer en mí la idea de proponer al equipo editorial de *Encuentros en la Biología* la conveniencia de dedicar un

número monográfico al tema. El proceso de preparación ha sido largo pero satisfactorio. Debo hacer constar que la revista ha recibido mensajes de apoyo de cuantos científicos nacionales (más alguno internacional) hice llegar la invitación para que cooperasen en este número, aunque no todos pudieron aceptar la invitación por motivos de agenda. En todo caso, en *Encuentros en la Biología* tenemos motivos para sentirnos orgullosos por haber conseguido reunir una colección de excelentes contribuciones procedentes de investigadores de las Universidades de La Laguna, Lleida, Murcia y Pompeu Fabra, además de las provenientes de la Universidad de Málaga, donde esta publicación se edita. Sin duda faltan nombres en la nómina de autores, no están todos los que son, pero sí son todos los que están. Me congratula además poder constatar que los distintos enfoques aportados por las diferentes contribuciones ayudan mucho a ofrecer una visión caleidoscópica de qué representa el tema y a testimoniar que hay distintas maneras de entender qué es la biología de sistemas. Al mismo tiempo, esos diversos y dispares enfoques arrojan luz acerca de aspectos esenciales en los que los convencidos de la necesidad de una biología de sistemas coinciden. Precisamente, un aspecto en el que están de acuerdo los interesantes artículos aportados por Alves *et al.*, Cánovas y Torres es la existencia de múltiples definiciones de "Biología de Sistemas". La Figura 1 (página 58) muestra el ejemplo de dos definiciones: una extraída de la versión inglesa de *Wikipedia* y la otra como cita del Presidente del *Institute for Systems Biology* de Seattle (Estados Unidos). La Figura 2 (página 58) muestra un pequeño repertorio de diferentes formas de visualizar cómo distintos autores y grupos de investigación entienden qué es la biología de sistemas. Hay quienes, desde una perspectiva meramente instrumental, consideran la Biología de Sistema exclusivamente como una forma de adquisición masiva de información biológica y su manejo computacional. O incluso quienes estiman que el término "Biología de Sistemas" no es sino una "marca" de moda que "vende".

Alves *et al.*, señalan acertadamente que la Biología de Sistemas no nació hace diez años, sino que -en realidad- desde muchos años antes ha habido científicos que han estado haciendo una Biología de Sistemas cuando ese nombre no había sido "institucionalizado". La Figura 3 (página 58) muestra algunos de los científicos con notables contribuciones a la comprensión sistémica de la biología, entre los que hay físicos, químicos, matemáticos, ecólogos, biólogos experimentalistas y biólogos teóricos. Una mirada a la historia pasada de la ciencia puede resultar muy esclarecedora.

Un poco de perspectiva histórica

Sin lugar a duda, el triunfo de la biología contemporánea se ha fundamentado en el empleo del método reduccionista para indagar hasta las últimas bases moleculares de los fenómenos biológicos. El gran desarrollo de la Bioquímica y Biología Molecular y de la Genética durante el siglo XX posibilitó la emergencia de la gran revolución científico-tecnológica del DNA recombinante en el último cuarto del siglo pasado, que a su vez ha traído de la mano los grandes avances de los primeros años del presente siglo asociados a las "ómicas". Este comienzo de milenio ha contemplado cómo la biología ocupa su actual privilegiada posición de frontera. Sin embargo, las bases conceptuales de este triunfante enfoque de la ciencia se remonta, al menos, hasta el siglo XVII, con la exitosa formulación del racionalismo y del mecanicismo. Por una parte, el racionalismo cartesiano estableció un programa de investigación para las preguntas fundamentales del pensamiento protocientífico: descomponer los problemas "complejos" en otros más simples (análisis) para, una vez resueltos estos por separado, alcanzar una comprensión y/o resolución de los problemas "complejos" iniciales por combinación de los resultados parciales (síntesis). En esto consiste el *reduccionismo*. Por otra parte, la construcción de los primeros relojes fiables para una medición del tiempo con una precisión sin precedentes contribuyó a configurar una imagen mecanicista del mundo según la cual los diversos sistemas naturales no serían sino mecanismos/maquinarias más o menos complejas. El espectacular triunfo y asentamiento de la primera ciencia moderna, la Física, prestó

el mecanicismo y el método reduccionista como la forma de "hacer" ciencia con éxito. Sin embargo, las emergentes ciencias naturales contemplaron hasta bien entrado el siglo XIX una pugna entre los dos enfoques complementarios de la reducción y del estudio sistémico. El primero, con un método y programa de investigación precisos, triunfó (al menos, cuantitativamente) sobre el segundo, que carecía por entonces de ellos. La Biología mecanicista llegó hasta sus últimas consecuencias en el famoso libro *The Mechanistic Conception of Life* (1912), en el que Jacques Loeb consideraba que los organismos no son sino unas máquinas particularmente complejas.

Pronto se formularon dos tipos de objeciones al reduccionismo biológico. Por una parte, algunos científicos utilizaban en sus argumentos el principio aristotélico de que el todo está siempre por encima de y es más que la suma de sus partes. En 1926, Jan Smuts acuñó el término "**holismo**" para referirse a este principio. [Merece la pena remarcar aquí que, al igual que hubo practicantes de la Biología de Sistemas antes de su emergencia -tal como argumentan Alves *et al.* en su artículo-, también hubo científicos holistas antes de que se introdujera el término holismo. El científico ruso Vladimir Vernadsky -que aparece en la Figura 3-, con sus estudios sobre la **biosfera** (*The Biosphere*, 1926; versión original en ruso; hay una interesante edición de 1998 anotada y comentada en inglés), sería un destacado ejemplo de ello]. Este principio fundamenta que las propiedades de los sistemas no puedan ser reducidas a las de sus constituyentes. O, dicho de otra forma, la integración de diversas partes en un sistema hace emerger propiedades nuevas de éste. [Un sencillo ejemplo de la química elemental aclarará esta idea fundamental: aunque toda molécula de agua está formada por dos átomos de hidrógeno y uno de oxígeno, las propiedades físico-químicas del agua no pueden ser explicadas a partir de las propiedades del hidrógeno y del oxígeno]. Por otra parte, algunas sencillas investigaciones sobre el cerebro y sobre el desarrollo embrionario mostraron que la estructura de un sistema completo realmente orquestaba y constreñía el comportamiento de sus partes integrantes. El capítulo introductorio de un libro escrito por Roger Williams (1956) sobre la "individualidad bioquímica" en animales marcó el final de las posturas estrictamente mecanicistas en Biología (aunque no el del reduccionismo, que aún no había alcanzado su actual edad dorada): demostró que el "individuo medio", la media estadística no tiene ninguna realidad biológica.

En este punto, puede resultar conveniente remarcar que, aunque frecuentemente se muestran al reduccionismo y al holismo como enfrentados, es posible encontrar vías de reconciliación que entiendan que, más bien, ambos enfoques son complementarios. De hecho, un preclaro ejemplo de biólogo reduccionista, el premio Nobel François Jacob, dejó escrito en su muy influyente libro "*La lógica de lo viviente*" (1974) que "*todo objeto de estudio de la biología es un sistema de sistemas*". [Torres parafrasea, matiza y enriquece esta cita en su excelente artículo cuando titula uno de sus subapartados "*Los seres vivos son complejos sistemas de sistemas complejos*".].

Hasta aquí la palabra **sistema** ha aparecido reiteradas veces sin haber quedado aún definida. Asumiendo las prevenciones que Torres expone frente a todo intento de definición, **todo sistema puede ser entendido -en principio- como una red de componentes interconectados y mutuamente dependientes que configuran un todo unificado**. Es destacable que las propiedades de tales sistemas son el resultado de dos características importantes: los sistemas tienen una **estructura jerárquica** y esta estructura es mantenida a través de las interrelaciones que configuran su estructura de **redes complejas** (para más información sobre la importancia de las redes complejas y su papel en la Biología de Sistemas, me remito al excelente artículo de Sorribas *et al.*). Una vez clarificada la estructura jerárquica de los sistemas, una importante generalización fue esbozada (1937), sugerida y finalmente formalizada por Ludwig von Bertalanffy en su **teoría general de sistemas** (1950, 1968). Bertalanffy argumentó que todos los sistemas comparten la propiedad común de estar compuestos por componentes interconectados (tal como consta en la definición aportada un poco más arriba), lo cual posibilita que puedan compartir similitudes en su estructura detallada y en los principios de diseño y control. La estructura jerárquica de los sistemas implica la existencia de distintos niveles dentro de los mismos, así como la existencia de interacciones no sólo entre los elementos que configuran cada nivel, sino también entre los distintos niveles, generándose las denominadas **causalidades ascendente y descendente** comentadas en el artículo de Torres. Estas relaciones causales entre distintos niveles dentro de un sistema jerárquico fueron clarificadas inicialmente por Polanyi (1968).

Pero los sistemas biológicos no son meras estructuras reticulares estáticas. La **Termodinámica del No Equilibrio** desarrollada por el premio Nobel Ilya Prigogine permite lo más parecido a una contestación "objetiva" (desde luego, al menos utilitaria) a la recurrente pregunta "*¿Qué es la vida?*". Sea cual sea la química en que cualquier forma de vida se base, todo ser vivo (aquí y en cualquier otro lugar de nuestro universo) es un sistema termodinámicamente abierto, en continuo intercambio de materia, energía e información con su entorno. Esos continuos intercambios suponen un continuo cambio, esto es, los sistemas biológicos son sistemas **dinámicos**. Y, además, esos cambios suponen respuestas concretas a los cambios del entorno, esto es, los sistemas biológicos tienen la capacidad de responder a estímulos externos e internos, y por tanto tienen la capacidad de adaptarse, de "aprender". Las **teorías de sistemas dinámicos** y las más recientes **teorías de la complejidad** aportan, pues, un marco de referencia para el estudio de sistemas complejos adaptativos tales como los seres vivos.

Llegados a este punto, puede asumirse que el estudio integral de un sistema biológico como "un todo" supone: 1. El conocimiento de la propia estructura del sistema. 2. La comprensión de la dinámica del sistema. 3. La identificación de los principios de diseño que justifiquen la estructura y la dinámica del sistema. 4. La identificación de las reglas de control y regulación que rigen el comportamiento del sistema. Esto no es nada diferente a lo que uno de los reconocidos pioneros de la moderna biología de sistemas, Hiroaki Kitano, establecía en su influyente artículo "*Systems Biology: a brief overview*" (*Science* 295: 1662-4, 2002) como los cuatro pilares fundamentales a partir de los cuales puede derivarse una comprensión sistémica de los sistemas biológicos.

Los signos de los tiempos

El previo recorrido histórico nos ha traído de vuelta al momento presente, a estos primeros años del siglo XXI que han contemplado la emergencia y primer acelerado desarrollo de la moderna Biología de Sistemas. ¿Qué ha hecho que tal emergencia y desarrollo haya sucedido precisamente en estos tiempos? Los colaboradores del presente número monográfico de *Encuentros en la Biología* coinciden en apuntar la influencia que tuvieron los grandes proyectos genoma (y, en particular, el **Proyecto Genoma Humano**), lo cual (al menos simbólicamente) justificaría poner el hito de la publicación de los primeros borradores del genoma humano (febrero de 2001) como fecha de arranque de la Biología de Sistemas. ¿Celebramos, pues, en 2011, a fin de cuentas, una década de la Biología de Sistemas? No vayamos a enredarnos a esta altura: vuelvo a apelar al artículo de Alves *et al.* y también señalo el apartado anterior de este artículo para dejar definitivamente establecido que hubo científicos que hicieron biología de sistemas antes de que este término se impusiera. Sin embargo, resulta pertinente formular la pregunta: ¿Cuándo empezó a aparecer el término "Biología de Sistemas" en los títulos de la literatura científica? Una sencilla consulta a las bases de datos de bibliografía científica puede arrojar luz.

Según una consulta a *Pubmed* (www.pubmed.org), la primera aparición del término "*systems biology*" en un título se produjo en la revista *Nature Biotechnology* en 1999, en un comentario/anuncio de la creación del *Institut for Systems Biology* de Seattle (primer centro de investigación del mundo dedicado a la Biología de Sistemas, que inició su exitosa andadura en 2000). A esta nota le siguen otros 18 trabajos en el periodo comprendido entre 2001 y 2002, de los cuales la mayoría son revisiones y comentarios.

Aunque ni en su título ni en el texto menciona explícitamente el término "*systems biology*", en mi opinión el artículo "*From molecular to modular cell biology*" (Hartwell *et al.*, *Nature* 402: C47-C52, 1999) es un ensayo que tuvo gran influencia en el arranque de la "nueva" Biología de Sistemas (así como en la nueva Biología Sintética, término éste que sí menciona explícitamente). Los autores argumentan que los **módulos funcionales** deberían ser reconocidos como niveles críticos de organización biológica y afirman que **principios de diseño** generales (profundamente configurados por las restricciones impuestas por la evolución) gobiernan la estructura y función de dichos módulos. Estos términos claves (organización modular y principios de diseño de la organización en red de los módulos y de la regulación de sus funciones) son comunes a la Biología de Sistemas y a la Biología Sintética, que además han compartido una historia paralela de asentamiento y desarrollo en los años que han transcurrido de este siglo XXI. [Esos argumentos son una justificación más que suficiente de la conveniencia de dedicar cierta atención a la Biología Sintética en un monográfico sobre Biología de Sistemas, función que en el presente número de *Encuentros en la Biología* cumple perfectamente el artículo de Durán].

Identificado como un "nuevo" enfoque para el estudio de los sistemas biológicos, en estos años no ha parado de crecer el número de trabajos científicos publicados que contienen el término "*systems biology*" en su título: alcanza casi los casi 1500 hoy día. Esto implica que una importante nómina de científicos ha tenido que incorporarse a la práctica de la Biología de Sistemas. ¿De qué campos procedían los que eran investigadores en activos desde antes? Ciertamente, una parte de ellos eran científicos convencidos del interés y la necesidad de los enfoques sistémicos y que hacían biología de sistemas antes de la Biología de Sistemas. Pero había también científicos procedentes de los campos de la Física y las Ingenierías interesados en nuevos retos, como los que impone la complejidad de los sistemas biológicos. Y también se incorporaron muchos biólogos moleculares y practicantes de las tecnologías del DNA recombinante y de los enfoques "ómicos". ¡No nos engañemos! Los científicos procedentes del "núcleo duro" del reduccionismo son aplastante mayoría entre los actuales practicantes de la Biología de Sistemas.

La inflación de los datos y la "materia oscura" del conocimiento

Los artículos de Alves *et al.* y de Cánovas coinciden en señalar el desarrollo tecnológico asociado a los proyectos genoma como motor esencial para el arranque de la moderna Biología de Sistemas. Si bien es cierto que el *Proyecto Genoma Humano* sólo se pudo abordar cuando el desarrollo tecnológico lo permitió, no es menos cierto que -a su vez- promovió nuevos desarrollos tecnológicos. Por una parte, con la implantación de las tecnologías "ómicas", que permiten analizar múltiples datos (secuencias, genes, expresiones de mensajeros o proteínas, niveles de metabolitos, etc.) al mismo tiempo. Por otra parte, con el desarrollo de herramientas computacionales para el manejo y gestión de esos datos masivos, para la adecuada visualización de sus interacciones y para facilitar la construcción de modelos matemáticos que describan la estructura del sistema y sus respuestas a las perturbaciones. De esta forma queda completado el marco referencial que justifica la emergencia de la Biología de Sistemas en los comienzos del siglo XXI. En efecto, así queda recogido en una de las primeras definiciones escritas de "biología de sistemas", que aparece en una revisión publicada en 2001 y escrita por científicos del entonces recién constituido *Institut for Systems Biology* (Ideker *et al.*: *A new approach to decoding life: Systems Biology. Annu Rev Genom Human Genet* 2: 343-372, 2001). Los autores dicen que "**la Biología de Sistemas estudia sistemas biológicos perturbándolos (biológica, genética o químicamente) de forma sistemática, monitorizando las respuestas génicas, proteicas y en las rutas de información, integrando estos datos y, finalmente, formulando modelos matemáticos que describan la estructura del sistema y su respuesta a las perturbaciones individuales**". Esta forma de definir la Biología de Sistemas justifica y, al mismo tiempo, viene determinada por las tres procedencias mencionadas más arriba desde las que se incorporaron científicos a este campo. Desde el principio, el **modelado** aparece como componente esencial de este enfoque sistémico de la Biología, tal como todos los contribuyentes a este monográfico expresan. Del mismo modo, se reconoce la necesidad de herramientas computa-

cionales tales como las que se vienen aportando desde la **Bioinformática**. Y todo ello en continuo diálogo con la Biología experimental en una forma de hacer ciencia conducida por la formulación de hipótesis a partir de los modelos y el contraste experimental de dichas hipótesis.

Pero no es sólo esto. Mi impresión es que el triunfante reduccionismo de la Biología Molecular hizo que ésta tuviera que afrontar el peligro de poder "morir de éxito". Toda la nueva y sofisticada tecnología de adquisición masiva de datos biológicos ha conducido a incrementar de forma acelerada la brecha existente entre la cantidad de datos disponibles y de información biológica procesada y más aún la brecha entre ésta y la cantidad real de nuevo conocimiento (Figura 4, en página 58). En el cambio del milenio, los biólogos se enfrentaban por primera vez al reto de qué hacer con los datos que estaban adquiriendo masivamente a una velocidad mucho mayor que la que requerían para su procesamiento. A pesar de los enormes progresos conseguidos en estos diez últimos años, este problema dista de ser resuelto; es más, esas brechas no han dejado de incrementarse. Nos enfrentamos a lo que Ranea *et al.* ("*Finding the 'dark matter' in human and yeast protein network prediction and modelling*". *PLoS Comput Biol* 6: e1000945, 2010) han descrito como "materia oscura" del conocimiento. Sólo una pequeña parte de los datos biológicos acumulados se ha integrado en nuevo conocimiento, que vendría a ser la punta del iceberg del conjunto total de nuevo conocimiento potencialmente extraíble de los datos ya existentes. Esta circunstancia justifica la incorporación al cuerpo de la Biología de Sistemas de un enfoque que se centra en el desarrollo de herramientas predictivas capaces de "extraer" nueva información, de hacer emerger nuevo conocimiento a partir de esa creciente "materia oscura" (ver en este mismo número la contribución de Ranea).

Un mundo de redes mundo pequeño

Si los sistemas están integrados por componentes que interactúan no linealmente estructurándose en redes, parece natural que a su estudio se le pueda aplicar el enfoque y los métodos de la moderna ciencia de las redes. Aunque también con una historia previa muy rica y con notables antecedentes en el mundo de las ciencias sociales, la ciencia de las redes entró con fuerza en el campo de la Biología a partir de los últimos años del pasado siglo. Su enfoque necesariamente sistémico permite considerar los estudios de las redes biológicas que aplican la teoría de redes como otra parte integrante de la Biología de Sistemas, aunque sus orígenes y primeros desarrollos fueran independientes. Aunque las redes biológicas exigirían y merecen el espacio de un monográfico centrado exclusivamente en ellas, no hemos querido renunciar a mencionárselas en el presente número de *Encuentros en la Biología*. La contribución de Sorribas *et al.* pone el foco en este asunto y la imagen comentada de este monográfico es una red biológica.

¿Un nuevo tipo de ciencia o una fusión de ciencias?

Con todo lo dicho, no es de extrañar que la Biología de Sistemas que se ha venido desarrollando durante esta década sea -al menos, mayoritariamente- una biología molecular de sistemas, tal como evidencia la exitosa publicación (con muy alto factor índice de impacto) *Molecular Systems Biology* del grupo editorial *Nature*. Incluso un destacado representante de los actuales "biólogos de sistemas" procedentes del campo del modelado y la biología teórica (el Dr. Hans Westerhoff) aboga en una reciente revisión por una biología de sistemas cuyo objetivo sea estudiar "*las bases biológico-moleculares de la función biológica*" (Westerhoff *et al.*: *Systems Biology: the elements and principles of life*. *FEBS Lett* 583: 3882-3890, 2009). En esta interesante revisión, se argumenta que los dos grandes paradigmas pertinentes a las ciencias físicas representados por la **navaja de Occam** (principio filosófico introducido por el fraile franciscano Guillermo de Occam en el siglo XIV, según el cual las soluciones más sencillas a un problema son probablemente las más ciertas) y la prevalencia de soluciones de mínimos energéticos o máximas eficiencias no son aplicables a la Biología de Sistemas. En su sustitución, defienden que es posible enunciar unos "principios de la Biología de Sistemas", por lo que reivindican para ella el estatus de un nuevo tipo de ciencia con sus propios (y nuevos) paradigmas. Finalmente, reconocen que a la Biología de Sistemas le hace todavía falta una clara formulación de su metodología.

Frente a esta reivindicación -aunque no necesariamente en completa oposición a ella- se sitúa el enfoque aportado por el artículo de Torres cuando señala que "*los objetivos de la Biología de Sistemas son al mismo tiempo un programa de fusión de las disciplinas*". Esto constituye una reivindicación de su carácter **transdisciplinar** por la que siento especial afinidad como componente del "oficioso" Grupo Transdisciplinar de la Universidad de Málaga. Ciertamente, coincido con los planteamientos de quienes vienen reivindicando una necesaria reunificación del conocimiento. En el ámbito de la Biología, dos importantes contribuciones en esta línea de pensamiento se publicaron en el cambio de milenio: el libro *Consilience* de Edward Wilson (véase "Premios Fronteras del Conocimiento 2010" en *Encuentros en la Biología* 134) y un editorial en el número de diciembre de 1999 de *BioEssays*, que señalaba la reunificación del conocimiento como uno de los tres grandes retos de la Biología del siglo XXI, junto con el reto de la comunicación y el reto de la complejidad. Una reivindicación de y una aspiración a la transdisciplinariedad son pertinentes en los tiempos que corren. El problema es que la inmensa mayoría de los científicos en activo o entienden mal qué representa la transdisciplinariedad o, simplemente, ignoran lo que el término significa. Esto queda patente en la diversidad de definiciones en las que -como en la confusa e imprecisa definición aportada en *Wikipedia* (Figura 1) o como en varias de las formas de representar visualmente el enfoque de la biología de sistemas (Figura 2)- se hace referencia al carácter pluri-, multi- o interdisciplinar de la Biología de Sistemas, haciéndome sospechar que ni siquiera se sabe diferenciar entre pluri-, multi- e interdisciplinariedad. Un segundo problema igualmente importante es que falta por formular una clara metodología para la praxis transdisciplinar.

Biología de Sistemas... ¿qué biología de sistemas? A la larga, y si la vida (y la Biología) es por naturaleza sistémica, puede resultar pertinente reformular la pregunta: ¿*por qué una biología de sistemas?* En mi opinión, la justificación última que hace recomendable mantener el uso del término es que puede representar de forma natural el marco de trabajo óptimo para el desarrollo de aproximaciones auténticamente sistémicas al estudio de la complejidad biológica.

Tendencias

Un conocido e influyente científico, actualmente identificado como uno de los "pesos pesados" de la Biología de Sistemas española (y años atrás reconocido como uno de los más destacados biólogos moleculares españoles) hace unos años pronunció una conferencia en la que (no sin ciertas dosis de cinismo) reconocía su adscripción meramente "instrumental" a la Biología de Sistemas como un término que había estado de moda y del que podía sacarse réditos. Es más, en dicha conferencia se permitió emitir por adelantado el "*certificado de defunción*" de la Biología de Sistemas (entendida como "tendencia en boga") porque el término empezaba ya a quedar "fuera de moda". Para quienes tienen la habilidad de mantenerse "en la cresta de la ola" sabiendo saltar anticipadamente de una ola a la siguiente, este planteamiento es plenamente lógico y admisible. Sin embargo, la tozuda realidad es que años después de este "réquiem" adelantado la Biología de Sistemas sigue exhibiendo síntomas de gozar de una estupenda salud y de estar todavía en pleno proceso de crecimiento. En la revisión de 2010 "*A Decade of Systems Biology*" (mencionada al comienzo de este artículo), los autores identifican cuatro aplicaciones emergentes que marcarán las tendencias del más inmediato futuro: 1. El reconocimiento de biomarcadores basados en estudios de rutas biológicas. 2. La generación de mapas de interacción genéticos globales. 3. Enfoques sistémicos para la identificación de genes asociados a enfermedades. Y 4. La biología de sistemas de células madres y pluripotenciales.

En relación con la tercera de las cuatro tendencias arriba apuntadas, conviene mencionar que Leroy Hood, presidente del *Institut for Systems Biology*, aboga en estos últimos años por la implantación de lo que denomina **Medicina P4**, esto es, una medicina que sea realmente predictiva, preventiva, personalizada y participativa. El propio Hood ha apoyado la implantación en Seattle del primer *P4 Medicine Institut* con la participación de su instituto como socio (junto con *Ohio State University*). Por otra parte, en el número de Noviembre/Diciembre de 2011 de *WIREs Systems Biology and Medicine* el especialista en procesos de bioseñalización Joseph Loscalzo y uno de los más activos y destacados representantes de la moderna ciencia de redes (Albert-László Barabási) han publicado un artículo de opinión con el título "*Systems biology and the future of medicine*" que está destinado a marcar tendencias. En este artículo, Loscalzo y Barabási reivindican que todas las enfermedades (incluso las asociadas a mutaciones en un único gen y descriptibles por genética mendeliana simple) son complejas, de forma que los patofenotipos reflejan la acción de una red molecular defectiva determinada dentro de un contexto ambiental esencialmente estocástico que modula la función de dicha red. Definidas de esta forma, las enfermedades encuentran acomodo en su estudio desde la perspectiva de la Biología de Sistemas, ya que podrían ser interpretadas como el resultado de las interacciones efectivas entre nodos "omícos" y nodos ambientales en una red modular compleja, que es lo que denominan "**disease-ome**". Esto autores apuntan que hay tres representaciones diferentes posibles del disease-ome: 1. El *formalismo de genes compartidos*, que reconoce que las enfermedades que comparten uno o más genes tienen probablemente una base genética común. 2. El *formalismo de las rutas metabólicas compartidas*, que reconoce que los defectos enzimáticos que pueden afectar a una reacción en una ruta metabólica podrían también afectar a los flujos downstream (o sea, los flujos de materia en las reacciones metabólicas posteriores a la directamente afectada en dicha ruta), conduciendo así a patofenotipos que se sabe están asociados con las reacciones posteriores a la afectada en la ruta. Y 3. El *formalismo de comorbilidad de la enfermedad*, que asocia enfermedades de acuerdo a su co-ocurrencia (si ésta no es explicable por las meras reglas del azar), lo cual lleva a la construcción de mapas de redes fenotípicas de enfermedades. Loscalzo y Barabási concluyen su artículo identificando tres áreas de la biomedicina en la que los enfoques sistémicos probablemente demuestren su utilidad en el inmediato futuro: el desarrollo de fármacos, el estudio de la influencia de las conductas en la propensión a las enfermedades y los estudios metagenómicos de interacciones entre el genoma humano y su complejo *microbioma* comensal y/o simbiótico. Este último punto pone de actualidad una de las continuas reivindicaciones de **Lynn Margulis**, una de las grandes biólogas de todos los tiempos, fallecida el 22 de noviembre de 2011, justo cuando el presente artículo se encontraba en fase de redacción. Sirvan estas palabras finales como un humilde pero sincero homenaje a una científica valiente, polémica y polemista que *toda su vida como científica activa hizo biología sistémica antes de los tiempos de la 'nueva' Biología de Sistemas*.

