



Informes Anticipando

BIOLOGÍA DE SISTEMAS



Observatorio
de Tendencias | DE MEDICINA
PERSONALIZADA
DE PRECISIÓN



Informe Anticipando coordinado por:

Juan Antonio García Ranea

Profesor Titular del Departamento de Biología Molecular y Bioquímica de la Universidad de Málaga. Investigador del Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER) y del Instituto de Investigación Biomédica de Málaga (IBIMA).



Expertos colaboradores:

Patrick Aloy Calaf

ICREA Research Professor en el Institut de Recerca Biomèdica (IRB, Barcelona).

Rafael Artuch Iriberry

Director del laboratorio de enfermedades metabólicas del Hospital Sant Joan de Déu. Servicio de Bioquímica, Institut De recerca Sant Joan de Déu y CIBERER-ISCIII.

Joaquín Dopazo Blázquez

Director del Área de Bioinformática de la Fundación Progreso y Salud, CDCA, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla.

Nuria López Bigas

ICREA Research Professor en el Institut de Recerca Biomèdica (IRB, Barcelona).



Comité Asesor Observatorio de Tendencias de Medicina Personalizada de Precisión:

Joaquín Arenas

Director del Instituto de Investigación del Hospital Universitario 12 de Octubre (i+12).

Ángel Carracedo

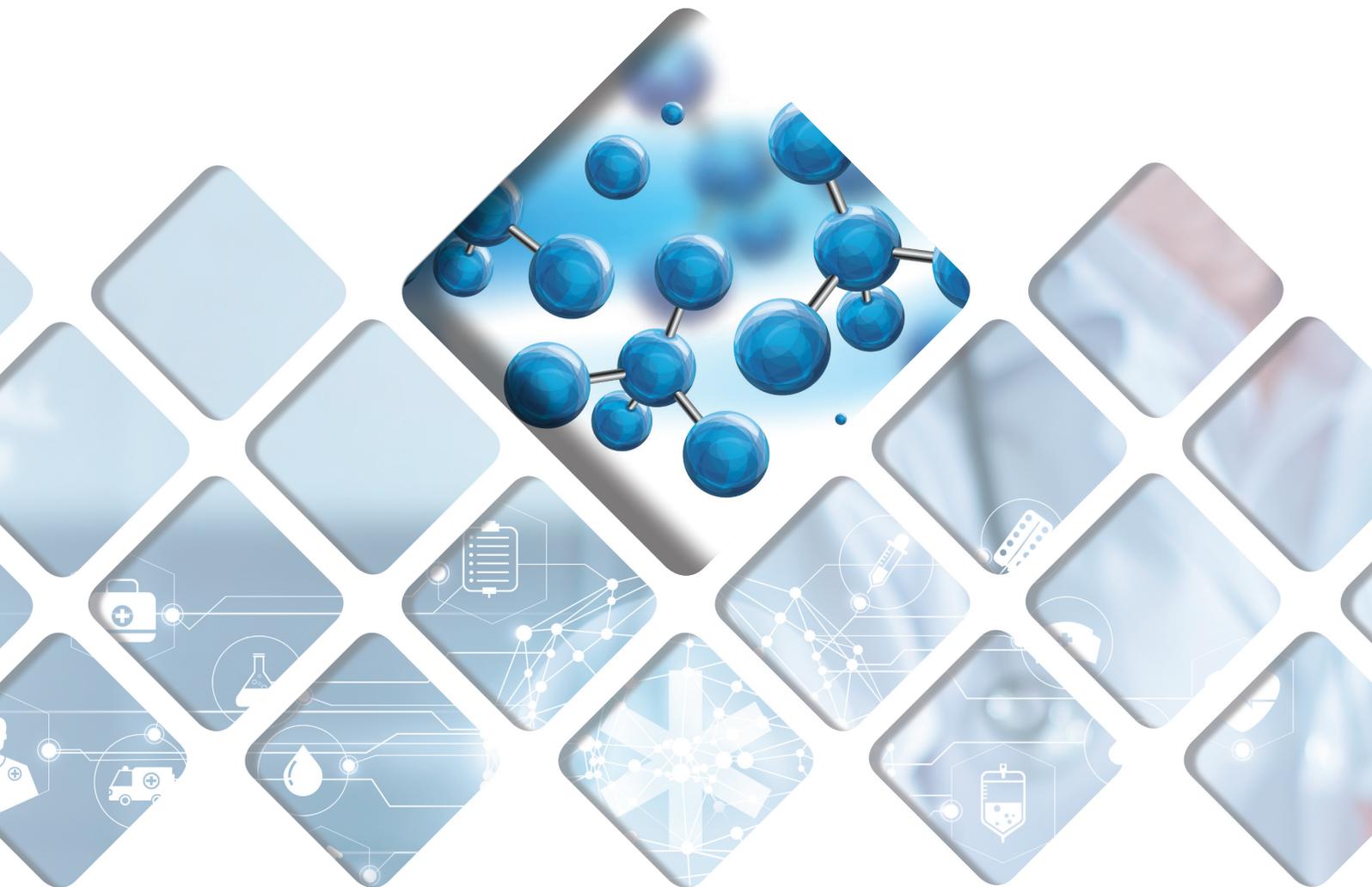
Director de la Fundación Pública Gallega de Medicina Genómica (Servicio Gallego de Salud) y Coordinador del Grupo de Medicina Genómica de la Universidad de Santiago de Compostela (CIBERER).

Pablo Lapunzina

Coordinador del Instituto de Genética Médica y Molecular (INGEMM) del idiPaz y Director científico del CIBERER.

Contenidos

PRESENTACIÓN	5
RESUMEN EJECUTIVO	7
INTRODUCCIÓN	9
Biología de Sistemas	9
La vida: una organizada y compleja red de niveles moleculares	10
Diseño de modelos y herramientas para las nuevas estrategias de BS	12
APLICACIONES DE LA BS EN EL DIAGNÓSTICO, PRONÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LOS PROBLEMAS DE SALUD	14
APLICACIONES TRANSVERSALES DE LA BS EN EL FUTURO DE LA MEDICINA PERSONALIZADA DE PRECISIÓN	14
APLICACIONES DE LA BS EN LA INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA Y LOS PROBLEMAS DE SALUD	15
Enfermedades de origen genético.....	16
• Aplicación de la BS en el estudio de las enfermedades de origen genético.....	16
• Enfermedades raras de origen genético	17
• Cáncer	18
Farmacología de sistemas	19
RETOS	21
Retos relacionados con la estandarización, el intercambio y la interpretación de los datos	21
Retos formativos.....	22
Retos científicos y técnicos para la traslación a la práctica clínica	23
CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES PARA AVANZAR EN LA APLICACIÓN DE LA BS	24
Bibliografía	26





PRESENTACIÓN

Los Informes Anticipando, elaborados en el marco del Observatorio de tendencias de Medicina Personalizada de Precisión (MPP) promovido por la Fundación Instituto Roche, surgen con el objetivo de contribuir a la generación y puesta en común del conocimiento, así como a la difusión de los avances que se producen en la evolución de la MPP para colaborar a traer al presente la medicina del futuro.

El Observatorio cuenta con un Comité Asesor de expertos formado por el [Dr. Ángel Carracedo](#), el [Dr. Joaquín Arenas](#) y el [Dr. Pablo Lapunzina](#). Entre sus funciones se incluye la selección de las temáticas que abordan estos informes, la identificación de expertos y la validación de los contenidos.

Este informe que versa sobre la BS y sus implicaciones en la MPP está coordinado por el [Dr. Juan Antonio García Ranea](#) y en su elaboración han participado como expertos el [Dr. Patrick Aloy Calaf](#), el [Dr. Rafael Artuch Iberri](#), el [Dr. Joaquín Dopazo Blázquez](#) y la [Dra. Nuria López Bigas](#).

El [Dr. Juan Antonio García Ranea](#) desarrolló su doctorado en Bioinformática en el Centro Nacional de Biotecnología (CSIC- Madrid). En 2001 fue contratado como investigador senior por la University College London, institución en la que trabajó principalmente en genómica estructural y comparada hasta su incorporación en 2008 como Investigador Ramón y Cajal en la UMA. Es investigador principal (IP) de diversos proyectos de investigación centrados en el desarrollo metodológico y la aplicación de BS en la identificación y estudio de trastornos genómicos raros, y la relación entre dichas patologías y los sistemas genéticos que las producen. Actualmente dirige un grupo de investigación en el área de la BS aplicada a biomedicina, medicina personalizada y de precisión, con especial foco en el estudio de las enfermedades raras de origen genético.

El [Dr. Patrick Aloy Calaf](#) ha centrado su actividad durante veinte años en el desarrollo e implementación de nuevas tecnologías y algoritmos, aplicando métodos de vanguardia a problemas específicos y cerrando la brecha entre los modelos teóricos y los experimentos en diferentes disciplinas. En los últimos años, ha sido pionero en el análisis a escala de sistemas de ensamblajes macromoleculares y redes que utilizan estructuras tridimensionales de alta resolución, lo que se ha convertido en una nueva disciplina en la predicción de estructuras. El objetivo principal de su laboratorio es combinar la biología computacional y estructural con experimentos de descubrimiento de interacción para revelar la arquitectura básica de cableado de las vías fisiopatológicas.

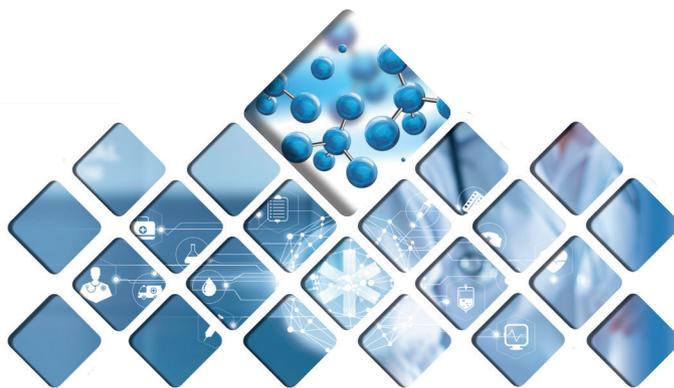
En el área asistencial el [Dr. Rafael Artuch Iberri](#) es responsable del laboratorio de enfermedades metabólicas hereditarias del Hospital Sant Joan de Déu de Barcelona. En el campo de la investigación, actualmente, el principal proyecto en el que centra su actividad está financiado por el FIS en colaboración con la Universidad Pablo de Olavide de Sevilla, y abarca aspectos clínicos, histopatológicos, metabólicos y genómicos de las enfermedades mitocondriales.

La actividad investigadora del [Dr. Joaquín Dopazo Blázquez](#) gira en torno a la genómica funcional, el análisis del genoma y la BS, con especial énfasis en las aplicaciones clínicas y traslacionales. Actualmente, su actividad está dirigida especialmente al modelado de procesos biológicos, principalmente rutas de señalización y metabólicas. Su grupo está muy implicado en diversos proyectos de secuenciación genómica, como el Proyecto de investigación Genoma Navarra (NANGEN) o el Programa de Enfermedades raras No Diagnosticadas del CIBERER (EnoD).

BIOLOGÍA DE SISTEMAS

La **Dra. Nuria López Bigas** es investigadora principal del grupo de “genómica biomédica” en el Instituto de Investigaciones Biomédicas de Barcelona (IRB) y profesora asociada de la Universidad Pompeu Fabra (UPF). Investigadora ICREA desde 2011, la investigación de su grupo se centra en entender las causas moleculares del cáncer desde una perspectiva genómica. Participa en el Consorcio Internacional del Genoma del Cáncer, es Miembro electo de la Organización Europea de Biología Molecular (EMBO) desde 2017, y su grupo tiene financiación del European Research Council (ERC). Ha publicado más de 100 artículos en revistas internacionales, y participa regularmente en los congresos más importantes del campo como ponente invitada.





RESUMEN EJECUTIVO

La Biología de Sistemas (BS) es una **rama multidisciplinar** de la ciencia centrada en el **estudio holístico** de los organismos vivos conduciendo a una mejor **comprensión de como las propiedades biológicas emergen de las interacciones entre los componentes de los sistemas vivos, y, por tanto, facilitando la posibilidad de predecir su comportamiento**. Con el objetivo de comprender y definir en profundidad el comportamiento de los sistemas biológicos, así como de predecir la respuesta a las alteraciones, se desarrollan **modelos matemáticos, simulaciones y técnicas de procesamiento de datos** que complementan la estrategia empírica actual de las ciencias biológicas y que permiten predecir propiedades y comportamientos de los sistemas vivos que podrían no ser deducibles mediante la observación directa.

Las estrategias basadas en BS, cuyo desarrollo se vio impulsado por la aparición de las tecnologías ómicas, suponen un cambio de paradigma al abordar **los estados biológicos** (salud y enfermedad) **como un todo y no como el análisis de sus partes por separado**.

Entendiendo que las **funciones vitales**, sus **manifestaciones patológicas**, así como los **tratamientos** que palían o revierten dichas patologías, **son el producto de complejas interrelaciones entre múltiples niveles de organización molecular**, la BS encuentra **aplicación** en todas las áreas que comprende la Medicina, incluyendo las enfermedades complejas, infecciosas, neoplásicas o hereditarias, tanto comunes como raras, y a todos los niveles médicos: **diagnóstico, pronóstico, y tratamiento (sintomático, preventivo o regenerativo)**. Al mismo

tiempo, se aplica al campo de la farmacología en el **descubrimiento de nuevos fármacos, combinaciones de fármacos, reposicionamiento de fármacos y búsqueda de nuevas dianas terapéuticas** mediante la investigación de los mecanismos moleculares de acción de los fármacos a nivel del sistema, denominándose en este caso farmacología de sistemas.

La transformación de los datos biológicos y clínicos en conocimientos a través de técnicas computacionales permitirá elaborar modelos matemáticos y simulaciones de procesos biológicos dirigidas a predecir el comportamiento de los sistemas vivos. Actualmente hay identificadas **múltiples aplicaciones emergentes de las estrategias de BS** que contribuirán al establecimiento de la MPP del futuro entre las que destacan la **identificación de nuevos biomarcadores** basados en el estudio de vías biológicas, la **generación de nuevos mapas o redes de interacciones** genéticas globales y la **identificación de sistemas genéticos asociados a enfermedades**. Estos avances aplicados a la MPP contribuirán a configurar nuevos escenarios en los que el diagnóstico y la toma de decisiones en cuanto al manejo de la enfermedad estarán basados en conocimiento extraído de cada paciente en particular y no en asociaciones estadísticas. Por tanto, los nuevos enfoques de BS contribuirán al avance y establecimiento de la MPP del futuro en la que los **pacientes serán tratados en función del conjunto de todos sus atributos genéticos e individuales**.

BIOLOGÍA DE SISTEMAS





INTRODUCCIÓN

BIOLOGÍA DE SISTEMAS

Hipócrates ya proclamaba hace más de dos mil cuatrocientos años la necesidad de estudiar con precisión a cada paciente con el fin de inferir el tratamiento más eficaz a su dolencia. Desde entonces, son muchos los científicos que han sospechado que las respuestas diferenciadas de los pacientes a un mismo tratamiento probablemente se debían a variables biológicas desconocidas y específicas de cada individuo. De este modo se explicarían hechos observados en la práctica clínica, como, por ejemplo, que un mismo fármaco que produce la curación de un paciente, no tenga efecto sobre otro diagnosticado con la misma enfermedad, o, por el contrario, se manifieste altamente tóxico produciéndole incluso la muerte.

La recopilación masiva de datos clínicos de los pacientes ha estado restringida por el coste y las limitaciones técnicas propias de cada época. Es a finales de los 90, con la irrupción de tecnologías big data y de las tecnologías ómicas, cuando se produce un salto cualitativo y cuantitativo de envergadura histórica en la capacidad humana de obtener y procesar masivamente cantidades ingentes de datos biológicos de un mismo individuo. Estas nuevas tecnologías han emergido en distintos dominios de la biología molecular tales como: genómica, transcriptómica, proteómica o metabolómica. Pronto, tras la aparición de estas nuevas tecnologías, comenzó a quedar patente para la comunidad científica que las aproximaciones reduccionistas aplicadas hasta el momento eran insuficientes tanto para procesar la masiva cantidad de información generada, como para abordar el estudio de la complejidad que estos datos revelaban⁽¹⁾. Es en este nuevo escenario propiciado por la aparición de las tecnologías ómicas en el que se impulsa el desarrollo de una nueva disciplina a la que se denomina **Biología de Sistemas (BS)**.

La BS es una **rama multidisciplinar** de la ciencia centrada en el **estudio holístico** de los organismos vivos conduciendo a una mejor **comprensión de como las propiedades biológicas emergen de las interacciones entre los componentes de los sistemas vivos^a, y, por tanto, facilitando la posibilidad de predecir su comportamiento**. Debido a su carácter multidisciplinar, la BS hace uso de principios, conocimientos y herramientas provenientes de la biología, la informática, la medicina, la física, la química y la ingeniería, acortando las brechas entre estas disciplinas. Con el objetivo de comprender y definir en profundidad el comportamiento de los sistemas biológicos, así como de predecir la respuesta a las alteraciones, se desarrollan **modelos matemáticos, simulaciones y técnicas de procesamiento de datos** que complementan la estrategia empírica actual de las ciencias biológicas. La BS, por tanto, a través de los modelos matemáticos y de las simulaciones *in silico*, permite predecir propiedades y comportamientos de los sistemas vivos que podrían no ser deducibles mediante la observación directa.^(2,3)

La BS, que cuando es aplicada a la medicina también se conoce como Medicina de Sistemas o Medicina de Redes, se desarrolla como una nueva disciplina cuya metodología nos permite manejar e **integrar una gran cantidad de datos biomédicos en modelos matemáticos de asociación en red^b**, y explotar dichas redes para la **generación de nuevas hipótesis sobre la función o disfunción patológica** tanto de elementos moleculares como de sistemas que, posteriormente, deberán **validarse experimentalmente**.⁽⁴⁾

En cuanto a las **enfermedades** humanas, la mayoría de ellas son estados biológicos causados por las interacciones de múltiples componentes que desencadenan la **perturbación de vías y complejos moleculares^{c,d}** en lugar de componentes que fallan individualmente. Las

^a Los componentes de los sistemas vivos, en este caso, hacen referencia a las biomoléculas, es decir, lípidos, carbohidratos, proteínas, enzimas y ácidos nucleicos. ^b Modelos de asociación en red: modelos matemáticos capaces de describir redes celulares complejas que reproducen detalladamente las interacciones entre diversos tipos de moléculas biológicas que dan lugar a los fenómenos biológicos. ^c Vía molecular: serie de actuaciones entre las moléculas de una célula que conducen a una función celular. ^d Complejo molecular: asociación de diferentes moléculas que se estructuran de manera conjunta (p.ej. la cromatina, que es un complejo molecular de ADN, ARN y proteínas).

BIOLOGÍA DE SISTEMAS

limitaciones de un enfoque exclusivamente reduccionista ponen de manifiesto **la necesidad de un cambio de paradigma en biomedicina en el que las enfermedades se estudien como un “todo”, y no como el análisis de sus partes por separado.**

La mayoría de los problemas de salud, sobre todo los más graves, requieren de un abordaje **global, también denominado holístico**, desde una **perspectiva sistémica** y mediante la aplicación de las **nuevas tecnologías de procesamiento de la información, del modelado y del análisis de redes.** La BS permite precisamente

esto: el estudio de los sistemas biológicos complejos y de sus **propiedades emergentes** (ver Figura 1). Estas propiedades emergentes son propiedades del conjunto del sistema que no pueden ser comprendidas por la mera identificación de sus partes. Es decir, por ejemplo, la identificación de genes y proteínas no es suficiente para comprender la complejidad de un sistema biológico, si no que han de estudiarse las interacciones entre los elementos para conocer las nuevas propiedades o funciones que las interacciones entre todos los componentes del sistema en su conjunto aportan al mismo.

Figura 1. Biología molecular clásica vs. BS



Las **propiedades emergentes** son propiedades del conjunto que no pueden ser comprendidas por la mera identificación de sus partes, si no que se requiere información de cómo estas partes interactúan.

La **BS**, gracias a su aproximación holística, permite el estudio de sistemas biológicos suficientemente complejos como para desarrollar propiedades emergentes.

El **abordaje de los estados de salud y enfermedad** a través del **enfoque integral** que proporciona la BS permitirá alcanzar una **comprensión profunda** de los mismos. Las estrategias de BS jugarán un papel decisivo en el desarrollo de la Medicina Personalizada de Precisión (MPP) del futuro como herramienta que contribuirá **al descubrimiento y la descripción de los mecanismos patogénicos.** Estos nuevos conocimientos probablemente resultarán clave en la **identificación de biomarcadores más específicos para patologías mejor definidas, y de nuevas estrategias para el descubrimiento de dianas terapéuticas más precisas que permitan el diseño de tratamientos mejor adaptados a cada paciente.** Por

todo ello, la aplicación de las estrategias de BS en el campo de la MPP previsiblemente actuará como catalizador de importantes progresos en la prevención, diagnóstico, pronóstico y tratamiento.

LA VIDA: UNA ORGANIZADA Y COMPLEJA RED DE NIVELES MOLECULARES

Según los principios de la biología molecular clásica, el almacenamiento de información, el procesamiento de ésta



y la ejecución de los diversos programas celulares, residen en distintos **niveles de organización**: el genoma, el transcriptoma, el proteoma o el metaboloma de la célula, entre otros (ver Tabla 1). Sin embargo, es la estrecha integración entre estos la que da lugar a las funciones celulares. De este modo la presencia y concentración de los metabolitos (metaboloma) está estrechamente relacionada con la presencia e interacción entre las enzimas (proteoma e interactoma), enzimas producidas a partir de la expresión de genes (transcriptoma),

expresión estrechamente regulada mediante modificaciones directas del genoma (epigenómica), y a través de redes de señalización, factores de transcripción o pequeños RNAs (reguloma). Las diferentes interacciones entre los componentes de múltiples niveles desencadenan distintos fenómenos o manifestaciones funcionales a nivel celular, tisular u orgánico que son identificados como fenotipos (fenoma). Estos fenotipos pueden ser funcionalmente normales o patológicos (pato-fenoma o su denominación inglesa “Diseasome”).

Tabla 1. Niveles ómicos

NIVELES ÓMICOS	DEFINICIÓN
Genoma	Conjunto de todo el ADN de un organismo
Transcriptoma	Conjunto de todos los ARN mensajeros expresados por los genes de un organismo
Epigenoma	Conjunto de elementos funcionales que regulan la expresión génica de una célula sin alterar la secuencia de ADN
Proteoma	Conjunto completo de proteínas expresadas y modificadas por una célula, un tejido o un órgano específicos en un momento dado en determinadas condiciones
Metaboloma	Conjunto completo y dinámico de las pequeñas moléculas y elementos químicos denominadas metabolitos (intermediarios metabólicos, hormonas y metabolitos secundarios) que se pueden encontrar en un organismo vivo, sean sintetizados de <i>novo</i> o incorporados desde el exterior
Microbioma	Conjunto de microorganismos con sus genes y metabolitos que colonizan el cuerpo humano
Interactoma	Conjunto de interacciones moleculares dentro de las células, incluyendo las interacciones proteína-proteína, proteína-RNA y proteína-DNA
Fenoma	Conjunto de todos los fenotipos expresados por una célula, tejido, órgano, organismo o especie

Es decir, cada una de las denominadas tecnologías ómicas está focalizada en alguno de los distintos niveles moleculares y de manifestación fenotípica o funcional cuyas interrelaciones son fundamentales para todas las funciones propias de la vida, desde el funcionamiento de las células y los tejidos a los organismos completos. La BS implica no sólo el estudio de los componentes, sino también la interacción entre ellos y con el medio que les rodea.

Este nuevo paradigma se resume en una **pirámide de complejidad**⁽⁵⁾ siendo uno de sus atributos más importantes la transición gradual de lo particular y único inherente a cada organismo, a lo universal y común compartido por muchos organismos, y viceversa (Figura 2).

Gran parte de las interrelaciones funcionales, entre sí y con el medio, de los sistemas moleculares, actualmente se desconocen. Además, los conocimientos que se tienen se

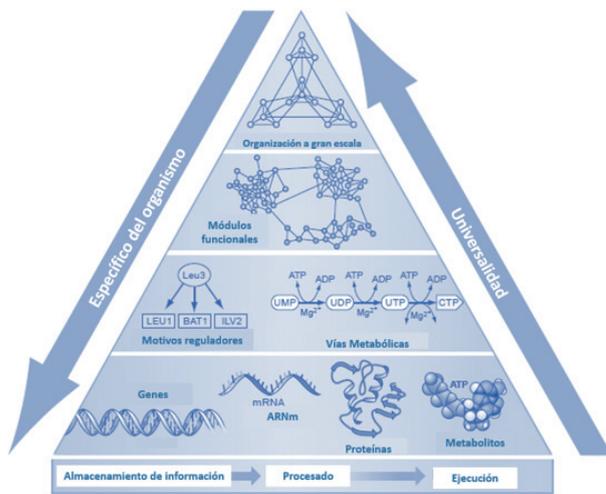
distribuyen de forma desigual entre los distintos tipos de evidencias y áreas de conocimiento, lo que aconseja una integración multidisciplinar. Un ejemplo de ello son las distintas aproximaciones que apuntan a que se conoce poco más del 10% de todas las interacciones de proteínas que tienen lugar en el proteoma humano^(6,7). Respecto al reguloma (la parte del genoma dedicada a la regulación de la expresión de los genes), el desconocimiento es también considerable, con cerca del 90% de las variaciones genéticas asociadas a enfermedad localizadas en regiones no codificantes, y en su gran mayoría con mecanismo genético desconocido^(8,9). Pero los niveles moleculares cuyas interrelaciones dan lugar a las funciones vitales, son más que proteoma, genoma o reguloma. Muchas moléculas como las proteínas presentan variantes o sufren multitud de modificaciones postraduccionales que pueden variar sus funciones. Y los constituyentes del metaboloma y el microbioma (poblaciones de microorganismos que viven en nuestro cuerpo) está en constante interrelación influyendo, modificando o complementando las funciones vitales.

mediante la aplicación de técnicas de alto rendimiento o mediante el minado de bases de datos, se corresponden con los distintos niveles de organización dentro de los sistemas biológicos comentados anteriormente (ver Figura 2 y Tabla 1).

DISEÑO DE MODELOS Y HERRAMIENTAS PARA LAS NUEVAS ESTRATEGIAS DE BIOLOGÍA DE SISTEMAS

La BS se vale de modelos matemáticos en redes de asociación para analizar grandes conjuntos de datos y así entender el comportamiento del sistema. En el caso del metabolismo, el elevado grado de conectividad, dificulta analizar los cambios en el mismo sin el uso de modelos matemáticos. Además, teniendo en cuenta que la aparición de cualquier enfermedad dará lugar a cambios en la homeostasis del organismo y que, estos cambios, en especial al inicio de la enfermedad pueden ser mínimos y por tanto difíciles de detectar, es necesario aplicar enfoques específicos que combinen el análisis de datos ómicos asociados a la enfermedad con el análisis integrativo de los mismos. Dentro de estos modelos matemáticos destacan los denominados **modelos metabólicos a escala genómica (GEMS, por sus siglas en inglés)** que son compilaciones exhaustivas de todas las reacciones metabólicas que tienen lugar en una célula, tejido, órgano u organismo en particular. Como hemos descrito anteriormente, cada reacción está asociada a una o más enzimas y estas a su vez están codificadas por genes específicos, por lo tanto, se puede establecer una conexión directa entre el gen - proteína - reacción. Una de las características más importantes de estos modelos es que **permiten superponer diferentes datos ómicos** y por tanto utilizarse para **simular las funciones metabólicas** permitiendo no sólo la identificación de **nuevos biomarcadores**, sino proporcionando una explicación mecanicista para su función. Por tanto, la utilización de estos modelos aplicados al análisis integrativo de grandes datos tiene como objetivo la identificación de nuevas dianas farmacológicas y de nuevos biomarcadores, que son fundamentales en el desarrollo de la MPP.⁽¹⁰⁾

Figura 2. Pirámide de complejidad. Adaptado de (5).



Por tanto, el potencial de la BS en la MPP dependerá de los datos obtenidos a través de las **tecnologías ómicas**, así como de la explotación de otras fuentes de información, tales como distintas bases de datos biomédicos y clínicos. Los datos e información obtenida, ya sea



La BS es la herramienta para integrar toda la información procedente de múltiples niveles moleculares, celulares, funcionales y fenotípicos dentro de modelos matemáticos y de redes heterogéneas de asociación. Redes que serán estudiadas y explotadas para la generación de hipótesis sobre nuevas relaciones funcionales entre los niveles antes descritos. Hipótesis que deberán ser comprobadas

posteriormente mediante la observación clínica o experimental. De esta manera, la BS integrada con distintas aproximaciones experimentales ha mostrado su enorme potencial incrementando de forma muy significativa la eficiencia científica en la búsqueda y producción de nuevo conocimiento.

Figura 3. Relación de las técnicas experimentales y computacionales en BS. Adaptado de (3)



Las **principales tecnologías empleadas en BS** pueden dividirse en **técnicas experimentales y técnicas computacionales**. A través de las técnicas experimentales se obtienen **datos biológicos** que mediante el empleo de técnicas computacionales **se transforman en conocimiento**.

Este conocimiento permite elaborar **modelos matemáticos y simulaciones** de procesos biológicos que, en el campo de la BS, permiten **predecir el comportamiento de sistemas biológicos complejos**.



APLICACIONES DE LA BS EN EL DIAGNÓSTICO, PRONÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LOS PROBLEMAS DE SALUD

APLICACIONES TRANSVERSALES DE LA BS EN EL FUTURO DE LA MEDICINA PERSONALIZADA DE PRECISIÓN

Actualmente hay identificadas **múltiples aplicaciones emergentes de la BS** que contribuirán al establecimiento de la MPP del futuro como son, de forma general, la **identificación de nuevos biomarcadores** basados en el estudio de vías biológicas, la **generación de nuevos mapas o redes de interacciones** genéticas globales y la **identificación de sistemas genéticos asociados a enfermedades**⁽¹¹⁾. Todas ellas, en el marco de la MPP, permitirán el diagnóstico y toma de decisiones en cuanto al manejo de la enfermedad de un paciente concreto basadas en el conocimiento y no en asociaciones estadísticas de manera que los **pacientes serán tratados en función del conjunto de todos sus atributos genéticos e individuales**.

EXPLOTACIÓN CIENTÍFICA DE LOS SISTEMAS COMPLEJOS Y DE SUS INTERRELACIONES Y GENERACIÓN DE NUEVAS HIPÓTESIS

Mientras que la medicina tradicional se centra fundamentalmente en tratar una patología en concreto, la MPP se centra en tratar a los pacientes en base a sus características. Para el pleno desarrollo de la MPP, será necesario modelar el estado basal y el estado patológico de cada paciente. Estos modelos deberán contar con una buena capacidad predictiva y sobre todo han de ser fáciles de comprender desde un punto de vista clínico y biológico. Por tanto, la aplicación de la BS en la MPP es fundamentalmente como **herramienta de ayuda a la exploración científica de los sistemas complejos y de sus interrelaciones funcionales genotipo-fenotipo**.

ESTIMACIÓN DEL RIESGO DE ENFERMEDAD

El poder de la BS en el futuro de la MPP radica no sólo en la elucidación de los mecanismos de la enfermedad, sino también, en la **estimación del riesgo de la enfermedad**, el **monitoreo y seguimiento personalizado de la salud** y en el **diseño de estrategias de Medicina Personalizada de Precisión (MPP)**. Todo ello hará que probablemente en un futuro la BS esté integrada e implicada en la práctica clínica como **herramienta de toma de decisiones**.⁽¹²⁾



La BS se valdrá de los datos ómicos del paciente para construir **modelos predictivos** que permitan obtener resultados accionables y aplicables a la atención personalizada de dicho paciente. Para que en un futuro estos enfoques se conviertan en una parte integral de la MPP será necesario el desarrollo de programas computacionales que permitan tomar los datos moleculares de los pacientes, incorporarlos a los modelos y producir resultados predictivos de fácil interpretación.⁽¹³⁾

FÁRMACOS CANDIDATOS MÁS SELECTIVOS

En el área de los tratamientos farmacológicos personalizados, la BS mantiene la promesa de ayudar a **disminuir el tiempo y los costes de desarrollo de nuevos medicamentos**, así como de proporcionar **fármacos candidatos más selectivos y seguros** permitiendo, por ejemplo, predecir los regímenes de dosificación más adecuados para cada individuo. Concretamente, en el campo del cáncer la BS, entre otras, posiblemente permitirá predecir aquellas mutaciones relacionadas con una mayor probabilidad de que un cáncer recaiga y de esta manera anticiparse a la hora de diseñar tratamientos multifármaco personalizados con el objetivo de evitar que el cáncer evada los tratamientos farmacológicos convencionales.⁽¹⁴⁾

ENSAYOS CLÍNICOS BASADOS EN EL INDIVIDUO

En el camino por alcanzar una MPP, parece necesaria la realización de **ensayos clínicos centrados en un solo paciente** y no en la media de la población. En este sentido están adquiriendo especial relevancia los conocidos como **ensayos N-of-1**, en los que se considera al paciente individual como la única unidad de observación en un estudio que investiga la eficacia o los perfiles de efectos secundarios de diferentes intervenciones. Estos ensayos, centrados en el individuo, tienen como objetivo final el determinar la intervención más adecuada para un paciente individual utilizando criterios objetivos basados en datos⁽¹⁵⁾. Agregando los resultados de ensayos N-of-1 sobre un gran número de individuos, siempre que estos se hayan llevado a cabo bajo las mismas condiciones, los investigadores podrán extraer conclusiones más precisas

sobre los mejores tratamientos, considerando las bases moleculares subyacentes y específicas de cada enfermedad, y adaptados a ciertos subconjuntos de la población, como, por ejemplo, personas que comparten características genéticas particulares. Este tipo de ensayos podrían diseñarse para guiar a los clínicos en la **detección del inicio de la enfermedad**, ejemplo de ello es el proyecto Tanner basado en la monitorización de individuos que permita establecer umbrales personales para detectar signos muy tempranos de predisposición a enfermedades hereditarias (como cáncer, enfermedades cardiovasculares, enfermedad de Alzheimer, diabetes, etc.). Además, la información derivada de estos estudios podría permitir **evitar** costes derivados de **intervenciones inapropiadas** en la gestión y **tratamiento recurrente de enfermedades** y en la fase III de los ensayos clínicos convencionales. Las estrategias de BS a través de la integración de datos biológicos en modelos matemáticos y simulaciones *in silico* contribuirán a la identificación de nuevos biomarcadores y dianas farmacológicas, sin embargo, se necesitan muchos más datos para desarrollar biomarcadores robustos que sean personalizables y permitan una detección precisa del inicio de la enfermedad. Es por ello por lo que los **datos obtenidos de los ensayos N-of-1 junto con los GEMS**, modelos matemáticos anteriormente comentados, permitirán a medida que aumente los conocimientos biológicos, ir completando estos modelos y simulaciones de manera que irán adquiriendo una fuerza predictiva creciente, **contribuyendo significativamente al avance de la MPP en los próximos años**.⁽¹⁶⁾

APLICACIONES DE LA BIOLOGÍA DE SISTEMAS EN LA INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA Y LOS PROBLEMAS DE SALUD

Si entendemos que las funciones vitales, sus manifestaciones patológicas, así como los tratamientos que palían o reversionen dichas patologías, son el producto de complejas interrelaciones entre múltiples niveles de organización molecular, podemos afirmar que la Biología es per se BS, y que su campo de aplicación por extensión es toda la Medicina, incluyendo las enfermedades complejas, infecciosas, neoplásicas o hereditarias, tanto comunes como

raras, y a todos los niveles médicos: diagnóstico, pronóstico, y tratamiento, ya sea tratamiento sintomático, preventivo o regenerativo. Al mismo tiempo, la medicina de sistemas busca ayudar en el descubrimiento de nuevos fármacos, combinaciones de fármacos, reposicionamiento de fármacos y búsqueda de nuevas dianas terapéuticas mediante la investigación de los mecanismos moleculares de acción de los fármacos a nivel del sistema, denominándose en este caso farmacología de sistemas.^(10,17,18)

Ante la imposibilidad de tratar una a una todas las áreas biomédicas donde la BS tendrá un más que previsible impacto, a continuación, expondremos solo algunos de los campos de la salud, como son las enfermedades genéticas, el cáncer (que por su especial relevancia se aborda en un apartado propio) o la farmacología, en los que la BS está experimentando un mayor desarrollo.

ENFERMEDADES DE ORIGEN GENÉTICO

La naturaleza compleja de las enfermedades genéticas en general, tanto las comunes como las raras o de baja prevalencia, las convierte en **objetos de estudio adecuados a las aproximaciones de la BS**. Esta relación compleja entre los sistemas genéticos y las enfermedades se hizo evidente con los primeros modelos en red denominados “Diseasomes”⁽¹⁹⁾. El estudio de estos modelos mostró que la mayoría de las enfermedades humanas no son independientes entre sí, estando muchas enfermedades asociadas a través de una red compleja que conecta una gran cantidad de componentes moleculares y celulares.^(20,21)

APLICACIÓN DE LA BIOLOGÍA DE SISTEMAS EN EL ESTUDIO DE LAS ENFERMEDADES DE ORIGEN GENÉTICO

Las enfermedades de origen genético presentan manifestaciones patológicas diferenciadas producidas tanto por la presencia de distintas mutaciones en un mismo gen, como por la combinación de mutaciones en múltiples genes^(22,23,24). Esta complejidad afecta incluso a las enfermedades clasificadas como mendelianas (enfermedades consideradas de origen monogénico), como, por

ejemplo, la fibrosis quística, enfermedad que cuenta con al menos 7 genes modificadores descritos que alteran de forma significativa su diagnóstico.⁽²⁴⁾

En los últimos años se han acumulado evidencias procedentes de la BS donde se muestra una distribución de agrupación en comunidades de las enfermedades en las redes de interacción genética. Esto se debe a que **mutaciones de genes que trabajan juntos** en los mismos complejos multiproteína, mismas reacciones o misma localización en orgánulos celulares, **tienden a producir fenotipos patológicos iguales o muy parecidos** como sucede en el caso de la anemia de Fanconi o los síndromes de Usher o Bardet-Biedl⁽²⁵⁾. Estos genes asociados a patologías similares presentan una alta probabilidad de interactuar físicamente, así como de presentar perfiles de expresión similares, apuntando a una asociación de dichos genes en complejos y vías funcionales, cuya perturbación puede conllevar a la manifestación de una o más enfermedades. Adicionalmente, distintos estudios indican que las propiedades topológicas de las redes genéticas (manera en que los genes se encuentran interconectados para llevar a cabo sus funciones) influyen sobre variables fenotípicas de las mutaciones, como son la comorbilidad (existencia de dos o más enfermedades al mismo tiempo), la prevalencia en la población o la tasa de mortalidad^(19,26,27), y por tanto requieren de modelos de red para su estudio. También se ha observado que el agrupamiento de muchas enfermedades genéticas en base a la similitud de sus fenotipos se correlaciona con módulos o conjuntos de interacción funcional de los genes implicados, permitiendo descubrir el origen genético común de muchas de ellas^(19,26). Así mismo, tenemos los casos en los que la **disfunción de diferentes sistemas moleculares**, complejos de interacción o vías **puede causar fenotipos iguales o muy similares**. Un ejemplo bien conocido son los más de 250 trastornos mitocondriales muchos de ellos relacionados con signos clínicos muy similares, pero con un origen multisistémico.⁽²⁸⁾

Identificar y entender los mecanismos moleculares subyacentes a las enfermedades genéticas es una tarea esencial para el desarrollo de una clínica y terapéutica efectivas. La BS es la disciplina que se distingue como la más adecuada para abordar el necesario **estudio multinivel e integrado de las mismas**.



ENFERMEDADES RARAS DE ORIGEN GENÉTICO

En cuanto a las **EERR. de origen genético**, además de su baja prevalencia, se caracterizan por estar asociadas, en ocasiones, a pacientes con perfiles fenotípicos complejos, y con características clínicas compartidas entre varios síndromes genómicos⁽²⁹⁾. En el caso de epilepsias o discapacidades intelectuales asociadas a fenotipos complejos, los casos con diagnóstico genético apenas superan el 30%. Es por ello por lo que la **correcta interpretación y clasificación de las variantes raras**, así como, la comprensión **de las consecuencias** fenotípicas ligadas a dichas variantes, constituyen hoy en día un **desafío médico y científico de primer orden**. Las **estrategias de BS aplicadas al estudio de las EERR.** de origen genético permiten **elaborar modelos predictivos** lo que supone un ahorro de muestras biológicas que resulta esencial en el estudio de estas enfermedades en las que el número de pacientes es muy limitado **contribuyendo al avance del conocimiento** en este campo.⁽³⁰⁾

Como se indicaba anteriormente, el diagnóstico de pacientes con trastornos cromosómicos raros suele ser complicado, en gran parte, debido a la escasez de datos para realizar comparaciones. La aplicación de estrategias de BS precisa disponer de estos datos y que estos estén codificados de manera homogénea para poder ser utilizados de manera universal. Para resolver este problema, existen consorcios internacionales que recopilan **datos de pacientes de todo el mundo para crear bases de datos** que almacenan esta información para su uso⁽³¹⁾. Un proyecto clave es el *DatabasE of genomiC variation and Phenotype in Humans using ENSEMBL Resources* (DECIPHER) (<http://decipher.sanger.ac.uk/>)⁽³²⁾, que contiene datos corroborados por médicos del genotipo y fenotipo de unos 26.000 pacientes con trastornos genómicos raros (versión v9.22).

En cuanto a la información fenotípica, cada paciente ha sido clínicamente caracterizado y sus términos patológicos anotados utilizando la **Ontología del Fenotipo Humano** (HPO, siglas en inglés)⁽³³⁾. Esta ontología consiste en un **vocabulario estándar de términos patológicos** humanos, organizado jerárquicamente. El uso de terminología común es esencial en la comparación de datos de diferentes pacientes, especialmente en el caso de aquellos con EERR.

Además, se han puesto en marcha plataformas que constituyen nuevas herramientas para el fenotipado de pacientes como son *PhenoTips* y *PhenomeCentral*. La primera de ellas, *PhenoTips*, es un software de código abierto para recopilar y analizar información fenotípica (datos demográficos, historial médico, antecedentes familiares, mediciones físicas y de laboratorio y hallazgos físicos) para pacientes con trastornos genéticos, permitiendo agilizar el flujo de trabajo clínico, ingresar datos de manera eficiente, mejorar el diagnóstico, estandarizar los fenotipos del paciente y compartir datos de fenotipo de pacientes anónimos para el estudio de trastornos raros⁽³⁴⁾. En cuanto a *PhenomeCentral*, se trata de un portal que permite el intercambio seguro de registros de casos por parte de médicos y científicos especializados en EERR. Cada registro incluye una descripción fenotípica e información genética relevante permitiendo la identificación de pacientes similares, en cuanto a características clínicas y genéticas, incluidos en la base de datos. Este tipo de plataformas mejorarán el abordaje de los pacientes con EERR, ya que la capacidad para encontrar pacientes que coincidan en sus fenotipos y diagnosticar estas enfermedades crecerá con cada paciente adicional que ingrese en la base de datos.⁽³⁵⁾

En la actualidad, muchos grupos de investigación estudian la relación de estas variantes genómicas con los rasgos patológicos y fenotípicos del paciente, con el objetivo de comprender mejor la enfermedad y desarrollar terapias personalizadas⁽³⁶⁾. En los últimos años, se han desarrollado distintas bases de **datos y herramientas bioinformáticas que asisten al clínico y al investigador** fundamentalmente en la búsqueda de variantes patológicas. Entre la metodología disponible podemos contar con herramientas como Phenomizer⁽³⁷⁾, u OMIM-Explorer⁽³⁸⁾. Estas herramientas nos pueden ayudar a encontrar relaciones genotípicas y fenotípicas para nuestros pacientes problema buscando en los datos previamente almacenados en bases de datos como OMIM, Orphanet o ClinVar, entre otras fuentes.

CÁNCER. INTERPRETACIÓN DEL GENOMA DEL CÁNCER

Aunque el cáncer estaría incluido entre las enfermedades de origen genético, debido a la importancia y progreso de la investigación en esta enfermedad, le hemos concedido un capítulo aparte. En el área del **cáncer** las estrategias de la BS se basan en el uso de métodos computacionales y matemáticos dirigidos a **descifrar la complejidad de la heterogeneidad del cáncer**. En la actualidad, miles de genomas tumorales se secuencian en todo el mundo cada año tanto para investigación como para fines clínicos. Una vez secuenciado el genoma completo, el exoma o un panel de regiones genómicas seleccionadas, se lleva a cabo un proceso denominado la interpretación del genoma del cáncer, cuyo principal cuello de botella es la identificación de las alteraciones genómicas “conductoras”, que son aquellas que confieren a las células capacidades tumorigénicas⁽³⁹⁾. Con el objetivo de avanzar en la identificación de estas alteraciones, recientemente se han llevado a cabo proyectos en los que se re-secuencian grandes cohortes de tumores, sin embargo, muchas de las variantes detectadas todavía tienen un significado incierto no quedando clara su relevancia en el proceso de tumorigénesis^(40,41). Además, desde los Institutos Nacionales de Salud (NIH, U.S. Department of Health & Human Services) se ha puesto en marcha el **Atlas del Genoma de Cáncer** (TCGA, por sus siglas en inglés) para crear **mapas multidimensionales completos de los cambios genómicos clave en los diferentes tipos y subtipos de cáncer** que sirvan como herramienta tanto para el estudio del proceso de tumorigénesis como para la búsqueda de nuevas terapias dirigidas o combinaciones de terapias enfocadas a rutas específicas de un cierto tipo o subtipo de cáncer. En resumen, las estrategias de BS permiten la integración de los datos biológicos obtenidos a partir de la secuenciación de genomas de cáncer con el objetivo de elaborar modelos más completos para reproducir el comportamiento de estos tumores y por tanto poder profundizar en el conocimiento del proceso de tumorigénesis.

ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS PERSONALIZADAS CONTRA EL CÁNCER

En este contexto, a través de los estudios sistemáticos de los genomas del cáncer y la aplicación de las estrategias de BS, se han propuesto una gran cantidad de modelos *in silico* y matemáticos con el objetivo de identificar y seleccionar **nuevos biomarcadores**, así como sugerir **mejoras en la terapia y/o estrategias para personalizar el tratamiento** contra el cáncer. Estudios recientes, como el llevado a cabo por Iorio et al.⁽²⁰⁾ en el que se examinó un panel de varios cientos de líneas celulares de cáncer con 130 medicamentos bajo prescripción clínica y preclínica con el objetivo de descubrir nuevos biomarcadores de sensibilidad y resistencia terapéutica del cáncer, muestran como el screening sistemático de tumores y líneas celulares de cáncer es útil en la identificación de biomarcadores terapéuticos y, en concreto, para la identificación de marcadores genómicos de sensibilidad a fármacos. Estos modelos relacionan, entre otros, datos genómicos, transcriptómicos y epigenómicos con la respuesta al tratamiento. Por lo tanto, si bien la complejidad computacional de estos modelos es elevada, constituyen **poderosas plataformas para guiar estrategias terapéuticas contra el cáncer**.^(11,20,42,43,44)

Las **estrategias de BS pueden ayudar a aumentar la eficacia de la terapia y eludir la aparición de resistencia, así como de efectos tóxicos o secundarios**. Por tanto, serán importantes a la hora de seleccionar a aquellos pacientes con mayor probabilidad de beneficiarse de terapias dirigidas, así como para el desarrollo e implementación de terapias combinadas racionales mejorando la respuesta al tratamiento y, en última instancia, mejorando la calidad de vida de los pacientes.

En este contexto dentro del campo de la MPP, las estrategias de **BS tienen un gran potencial y constituyen una herramienta para reforzar la comprensión de la relación entre los marcadores moleculares y la respuesta a terapias dirigidas**, facilitando la identificación del subgrupo de pacientes con mayor probabilidad de beneficiarse de una terapia particular, o la identificación de aquellas combinaciones de terapias que darán lugar a una mayor eficacia o que podrán eludir la resistencia a los medicamentos.



La identificación de los cambios en el genoma de cada tipo de cáncer y el entendimiento de cómo interactúan dichos cambios para impulsar el proceso de la enfermedad sentarán las bases para el tratamiento del cáncer en el futuro. La BS aplicada al cáncer ampliará la comprensión de como contribuyen a la respuesta al tratamiento los siguientes factores: la heterogeneidad tumoral, la neovascularización, la respuesta inmune y los cambios en el tumor y su microambiente a lo largo del tiempo y en respuesta a intervenciones terapéuticas.

En definitiva, la BS se presenta como una disciplina emergente que ha demostrado un gran potencial en cuanto al posible impacto en los resultados del paciente, por lo que **nuevos enfoques que contemplen la BS serán vitales para desarrollar e implementar estrategias efectivas con las que brindar tratamiento personalizado contra el cáncer.**

FARMACOLOGÍA DE SISTEMAS

Las nuevas evidencias y resultados derivados de la aplicación de la BS al estudio de fármacos, de las dianas farmacológicas y de los efectos farmacológicos están impulsando un **cambio de paradigma**. En este contexto surge la denominada **farmacología de sistemas**, campo que se centra en el estudio de los fármacos en el contexto de las redes celulares para la identificación de nuevas dianas terapéuticas, el desarrollo de fármacos y el estudio de eventos adversos, que conducirá en un futuro no sólo a terapias más efectivas y personalizadas sino a medicamentos más seguros y con menos efectos secundarios.

IDENTIFICACIÓN DE DIANAS TERAPÉUTICAS

La **identificación de dianas terapéuticas** es una de las tareas más importantes en el desarrollo de fármacos, ya que estos se diseñan habitualmente para que actúen sobre dianas previamente identificadas. Como se ha mencionado anteriormente, se estima que sólo se han caracterizado experimentalmente alrededor del 10% de las interacciones entre proteínas que tienen lugar en humanos^(8,9,7,6). Hoy en día continúa existiendo un enorme

espacio de asociaciones funcionales desconocidas en multitud de niveles con relevancia biomédica, como interacciones entre proteínas, similitudes fenotípicas entre pacientes, interacciones proteína-fármaco o relaciones gen-enfermedad. Estas asociaciones funcionales podrían identificarse mediante métodos computacionales e integrarse con métodos experimentales de validación, lo que representa un gran potencial para la investigación de las bases genéticas de diferentes enfermedades y su potencial tratamiento.

En este nuevo enfoque, las dianas terapéuticas pasan a ser los propios sistemas moleculares definidos por las relaciones de interacción, metabólicas y de regulación entre proteínas en el contexto celular. Así, las nuevas aproximaciones en el campo de la farmacología de sistemas para el desarrollo de fármacos describen las enfermedades de un modo más preciso, como redes moleculares en las que hay un flujo constante de información entre sus elementos constituyentes: ADN, ARN, proteínas y metabolitos. Esta comunicación a través de la red hace de la enfermedad un sistema robusto a las perturbaciones externas, de modo que la redundancia en funciones y la existencia de rutas de señalización compensatorias provoca que en muchas ocasiones sea necesario actuar sobre más de una vía del sistema para conseguir una terapia eficaz.⁽⁴⁵⁾

REPOSICIONAMIENTO DE FÁRMACOS

El **reposicionamiento de fármacos** se basa en la **identificación y desarrollo de nuevos usos para fármacos ya existentes**, y supone una aproximación farmacéutica más rápidamente trasladable al mercado, en comparación al desarrollo de nuevas moléculas. En el pasado, el reposicionamiento de fármacos ha sido fruto de descubrimientos fortuitos, como por ejemplo el uso del sildenafil (más conocido como Viagra, indicado en el tratamiento de la hipertensión pulmonar), siendo su efecto sobre la disfunción eréctil un efecto secundario observado por los médicos⁽⁴⁶⁾. La evidencia aportada por este caso y otros similares de que todavía hay un espacio clínico para el desarrollo de fármacos existentes ha propiciado su **búsqueda sistemática a través de la biocomputación, y en especial a través las estrategias de BS como son los modelos experimentales in silico**⁽⁴⁷⁾. Así, la combinación de la medicina de sistemas y el concepto de reposicionamiento se ha convertido en una

vía económica y socialmente atractiva, ya que no solamente **reduce los tiempos para que un fármaco llegue el mercado**, sino que también **disminuye los costes de desarrollo y los riesgos** totales, ya que parte de la investigación necesaria se ha hecho previamente. En los últimos años se han publicado varias soluciones de reposicionamiento prometedoras para varias enfermedades, entre ellas la esclerosis lateral amiotrófica (ELA)⁽⁴⁸⁾, traumatismos que afectan al sistema nervioso⁽⁴⁹⁾, y también en el campo de las EERR., como el reposicionamiento de un fármaco para el Parkinson (tolcapone) como un nuevo tratamiento para la amiloidosis por transtiretina, una enfermedad rara que afecta principalmente al sistema nervioso y al tejido muscular cardíaco.⁽⁵⁰⁾



RETOS

RETOS RELACIONADOS CON LA ESTANDARIZACIÓN, EL INTERCAMBIO Y LA INTERPRETACIÓN DE LOS DATOS

El desarrollo de las tecnologías ómicas ha derivado en la generación de una inmensa cantidad de datos e información que aumenta cada día. A estos datos han de sumarse los datos de carácter fenotípico que se recogen para cada paciente de manera constante ya sea en consultas médicas o en el marco de estudios de investigación como pueden ser los ensayos clínicos. Además, los conocidos como *wearables* (conjunto de aparatos y dispositivos electrónicos que se incorporan en alguna parte de nuestro cuerpo como smartwatches, fitbands, gafas inteligentes, camisetas, zapatos, etc.) incorporan sensores que generan grandes cantidades de datos, muchos de ellos con una gran relevancia médica como ritmo cardíaco, tensión, ritmo circadiano, actividad física, glucosa, etc., constituyendo a su vez una nueva fuente de big data para la BS. La estandarización, intercambio, integración e interpretación de toda esta información supone tanto una gran oportunidad como un gran desafío para el desarrollo de la BS.

- La **homogenización de la codificación** de los datos fenotípicos recogidos, entre otros medios a través de los centros asistenciales, es esencial en la elaboración de bases de datos de referencia consistentes que permitan la integración y comparación de estos datos fenotípicos en estudios de investigación en beneficio de la salud global. Con este objetivo surgen iniciativas como el proyecto HPO o la Alianza Global para la Genómica y la Salud (GA4GH, por sus siglas en inglés). El proyecto HPO proporciona una ontología, entendiendo
- En línea con lo anterior, el **intercambio de datos ómicos y clínicos** resulta crítico para desarrollar todo el potencial de los enfoques de la BS. A pesar de que cuanto mayor es el número de datos que se manejan mejores son las predicciones, actualmente, en muchas instituciones los datos generados están sólo disponibles para investigadores de la propia institución lo que limita el poder estadístico de los mismos en especial al analizar subconjuntos de pacientes específicos como pue-

de ser el caso de las EERR, o cánceres poco comunes. En el caso del cáncer, por ejemplo, se está trabajando con consorcios internacionales, como el Consorcio Internacional del Genoma del Cáncer (ICGC, por sus siglas en inglés) o el Atlas del Genoma del Cáncer (TCGA, por sus siglas en inglés), cuyo objetivo es agregar la mayor cantidad de datos posibles de la genómica de los tumores para ponerlos a disposición de los investigadores. Se ha de realizar un esfuerzo por concienciar a países, hospitales, médicos e investigadores de la necesidad de compartir datos genómicos y clínicos tanto a nivel nacional como internacional, adaptando o construyendo desde el inicio registros clínicos en base a estándares internacionales que faciliten su integración y comparación.

- La posibilidad de compartir datos genéticos y clínicos entre diferentes instituciones e incluso países lleva asociada la necesidad de **garantizar la seguridad en el manejo de estos datos y la privacidad** de los pacientes. Para ello, sería conveniente que estas acciones estén reguladas y respaldadas por leyes y medidas que aseguren ambos aspectos a nivel nacional e internacional prestando especial atención al intercambio de datos a través de la red y evitando la posibilidad de acceso por parte de terceros a este tipo de datos especialmente sensibles.

RETOS FORMATIVOS

La utilización de nuevos enfoques de la BS en el campo de la medicina está contribuyendo a la ampliación de conocimientos relacionados con los procesos biológicos y, por tanto, mejorando la comprensión de los estados de salud y enfermedad, lo que implica una transformación en la manera de llegar al diagnóstico, tratamiento y prevención de las enfermedades, y dando lugar a nuevas posibilidades en cuanto a su abordaje.

La **complejidad de la BS**, así como su probable **aplicación en múltiples y diversas áreas relacionadas con la salud y la enfermedad** en un futuro, ponen de manifiesto la necesidad de preparación del personal sanitario ante las transformaciones que tienen y tendrán lugar

como consecuencia del desarrollo de esta materia a través de acciones formativas y de difusión dirigidas a un público especializado.

- Por tanto, parece necesario el **diseño e implementación de iniciativas formativas** dirigidas a la ampliación de conocimientos, así como al **desarrollo de habilidades en el manejo de herramientas de BS** como por ejemplo los modelos o plataformas orientados a la interpretación de datos biológicos y clínicos o la selección de estrategias terapéuticas, posicionando a esta disciplina entre los medios imprescindibles en el abordaje personalizado de los pacientes.
- La **especialización** junto con la **incorporación de nuevos perfiles profesionales** (bioinformáticos, matemáticos o ingenieros) a los equipos asistenciales de los centros hospitalarios serán pilares fundamentales, que permitan la implementación de este tipo de abordajes en la práctica clínica habitual. La incorporación de estos perfiles profesionales en el campo de la BS ha de garantizar el manejo integrado y la correcta **interpretación** de los datos del paciente ofreciendo **asesoramiento** al equipo asistencial y formando parte del **equipo multidisciplinar** encargado del cuidado integral del paciente.
- En un futuro, parece probable, que los **especialistas en BS** se encuentren totalmente integrados en el equipo asistencial de los centros médicos formando parte, por ejemplo, de los comités de toma de decisiones. Tal y como está ya ocurriendo en instituciones médicas de primer nivel mundial, como Mount Sinai o el Memorial Sloan Kettering Cancer Centre. En este sentido, el biólogo de sistemas tendría un papel centrado en el **asesoramiento al equipo asistencial**. Los datos relativos al paciente serían compartidos desde un inicio entre todo el equipo multidisciplinar permitiendo al biólogo de sistemas elaborar o integrar estos datos en los modelos correspondientes y posteriormente realizar un análisis de los datos en función de cada caso. La interpretación de los datos en su conjunto permitirá a este profesional elaborar predicciones en torno al diagnóstico, evolución o tratamiento de la patología concreta de un paciente.



RETOS CIENTÍFICOS Y TÉCNICOS PARA LA TRASLACIÓN A LA PRÁCTICA CLÍNICA

A pesar de la gran cantidad de datos biológicos disponibles sólo una parte de los mismo ha sido transformada en información biológica procesada, existiendo una gran diferencia entre la cantidad de información procesada y la cantidad de nuevo conocimiento real generado. Esto significa que sólo una pequeña parte de los datos biológicos acumulados ha sido integrada a los nuevos conocimientos.

- Entre los retos científicos a los que se enfrenta la BS para finalmente incorporarse a la práctica clínica, está la necesidad de elaborar **mapas más completos de cómo interaccionan los genes entre sí, y su relación con la aparición de los distintos fenotipos y enfermedades**. La información procesada e integrada en estos modelos de interacción genética, que incluyen vías de señalización, posiblemente permitirán predecir con bastante precisión el estado del paciente, su evolución y pronosticar posibles eventos con relevancia médica.
- Los avances de la BS están empezando a demostrar el potencial de esta disciplina en cuanto al manejo de casos clínicos complejos. Sin embargo, de cara a generalizar y normalizar el uso de estos enfoques, ha de evaluarse y **garantizarse la precisión y robustez de los modelos** diseñados y la **aplicabilidad** de estos **a un gran número de pacientes** con perfiles diferentes. Por otra parte, para que estos modelos tengan un impacto real en la práctica clínica es necesario estandarizar los análisis, con el objetivo de **reducir lo máximo posible el tiempo de respuesta** entre la recepción y procesamiento de los datos y la emisión de conclusiones que ayude en la toma de decisiones médicas.
- La incorporación de los datos moleculares de los pacientes a los modelos para obtener resultados predictivos de fácil interpretación es uno de los retos técnicos a los que se enfrenta la BS haciendo necesario el **desarrollo de nuevos programas computacionales y herramientas de software más potentes**.



CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES PARA AVANZAR EN LA APLICACIÓN DE LA BS

En un futuro, parece probable que la disponibilidad de datos altamente complejos junto con un amplio espectro de tecnologías de diagnóstico cambiará la forma en la que los médicos tratarán a los pacientes. La BS ofrece un modo de integrar y estudiar la complejidad de las relaciones entre el genotipo y el fenotipo para comprender cómo cambios puntuales pueden desencadenar efectos en cadena y la interrelación entre estos cambios patológicos.

RECOMENDACIONES

- Fomentar la **homogeneización e intercomunicación entre todos los registros clínicos** a nivel Nacional, y la construcción de dichos registros en formato electrónico en base a los **estándares internacionales**.
- Promover un **marco regulatorio** que permita **compartir datos genéticos y clínicos** entre instituciones **a nivel nacional e internacional garantizando la seguridad** en el manejo de estos datos, así como la privacidad de los pacientes prestando especial atención al intercambio de datos a través de la red.
- Invertir en **formación en el ámbito de la BS** dirigida a los profesionales que trabajan actualmente en los grupos clínicos y de investigación básica, de manera que adquieran **conocimientos y habilidades para la aplicación de la BS en la práctica clínica y médica** dentro de dichos grupos.
- Impulsar la formación de **nuevos perfiles profesionales en BS y Medicina de Sistemas** que completen grupos multi-disciplinarios con responsabilidad y capacidad decisoria en diagnóstico y tratamiento. Apostar desde la Universidad, en coordinación con los especialistas y centros médicos, por la creación de masters, cursos y asignaturas de grado de **especialización en BS aplicada a la medicina**.
- Promover la **incorporación e integración de los biólogos de sistemas** como nuevo perfil profesional en el **ámbito hospitalario** para que a través de la integración de los datos del paciente en los modelos correspondientes y una vez analizados e interpretados los resultados, actúen como **asesores de los equipos asistenciales**.



-
- Incluir a la BS dentro de los Planes Estatales de I+D para impulsar la **financiación de su utilización en investigación básica y traslacional**.
 - Impulsar la **investigación clínica basada en el uso de enfoques de BS** de manera que se evalúe y garantice la precisión y aplicabilidad de los modelos diseñados y la estandarización de este tipo de abordajes **asegurando el futuro impacto en la práctica clínica**.
 - Desarrollar **herramientas tecnológicas** que ayuden a los profesionales sanitarios a **incorporar de forma ágil el conocimiento generado por la BS en la toma de decisiones clínicas**.

BIBLIOGRAFÍA

1. Complexity in biology. Exceeding the limits of reductionism and determinism using complexity theory. Mazzocchi, F. 2008, EMBO Reports.
2. Loscalzo, J. Redes en medicina: biología de sistemas en la salud y en la enfermedad. Harrison. Principios de Medicina Interna. s.l. : MCGRAW-HILL, 2016.
3. López, M, Ruíz Romero, G., Vega, M. Biología de Sistemas. Informe de Vigilancia Tecnológica. s.l. : Genoma España, 2007.
4. Ten challenges for systems medicine. Capobianco, E. 2012, Frontiers in Genetics.
5. Life's Complexity Pyramid. Oltvai, Z. N., László Barabási, A. 2002, Science.
6. In silico prediction of physical protein interactions and characterization of interactome orphans. Kotlyar, M., Pastrello, C., Pivetta, F., Lo Sardo, A., Cumbaa, C., Li, H. et al. 2015, Nature Methods.
7. Finding the "dark matter" in human and yeast protein network prediction and modelling. . Ranea, J.A., Morilla, I., Lees, J.G., Reid, A.J., Yeats, C., Clegg, A.B., Sanchez-Jimenez, F., Orengo, C. 2010 , PLOS Computational Biology.
8. Estimating the size of the human interactome. Stumpf, M.P., Thorne, T., de Silva, E., Stewart, R., An, H.J., Lappe, M., Wiuf, C. 2008, Proc Natl Acad Sci U S A.
9. An empirical framework for binary interactome mapping. Venkatesan, K., Rual, J.F., Vazquez, A., Stelzl, U., Lemmens, I., Hirozane-Kishikawa, T. et al. 2009, Nature Methods.
10. Systems Biology of Metabolism: A Driver for Developing Personalized and Precision Medicine. Nielsen, J. 2017, Cell Metabolism.
11. Systems biology for molecular life sciences and its impact in biomedicine. Medina, M.A. 2013, Cellular and Molecular Life Sciences.
12. Systems Biology: Personalized Medicine for the Future? Chen, R., Snyder, M. 2012, Current Opinion in Pharmacology.
13. Computation as the Mechanistic Bridge Between Precision Medicine and Systems Therapeutics. Hansen, J., Iyengar, R. 2013, Clinical Pharmacology & Therapeutics.
14. The common ground of genomics and systems biology. Conesa, A., Mortazavi, A. 2014, BMC Systems Biology.
15. The n-of-1 clinical trial: the ultimate strategy for individualizing medicine? O Lillie, E., Patay, B., Diamant, J., Issell, B., Topol, E.J., Schork, N.J. 2011 : s.n., Personalized Medicine.
16. Personalized medicine: Time for one-person trials. Schork, N.J. 2015, Nature.
17. Modules, networks and systems medicine for understanding disease and aiding diagnosis. Gustafsson M, Nestor CE, Zhang H et al. 2014, Genome Medicine.
18. Systems Biology Approaches Applied to Regenerative Medicine. McNamara, L.E., Turner, L.A., Burgess, K.V. 2015, Current Pathobiology Reports .
19. The human disease network. Goh KI, C.M., Valle D, Childs B, Vidal M, Barabási AL. 2007, Proceedings of the National Academy of Sciences USA.
20. A Landscape of Pharmacogenomic Interactions in cancer. Iorio, F., Knijnenburg, T.A., Vis, D.J., Bignell, G.R., Menden, M.P., Schubert, M. et al. 2016, Cell.
21. Towards a molecular characterisation of pathological pathways. Pache, R.A., et al. 2008, FEBS Letters.
22. A global view of epistasis. Moore, J.H. 2005, Nature Genetics.
23. Common and rare variants in multifactorial susceptibility to common diseases. Bodmer, W., Bonilla, C. 2008, Nature Genetics.
24. Beyond Mendel: an evolving view of human genetic disease transmission. Badano, J.L., Katsanis, N. 2002, Nature Review Genetics.
25. The modular nature of genetic diseases. Oti, M., Brunner, H.G. 2007, Clinical Genetics.
26. Network properties of genes harboring inherited disease mutations. Feldman, I., Rzhetsky, A., Vitkup, D. 2007, Proceedings of the National Academy of Sciences USA.
27. The implications of human metabolic network topology for disease comorbidity. . Lee, D.S., Park, J., Kay, K.A., Christakis, N.A., Oltvai, Z.N., Barabási, A.L. 2008, Proceedings of the National Academy of Sciences USA.
28. Emerging aspects of treatment in mitochondrial disorders. . Rahman, S. 2015, Journal of Inherited Metabolic Disease.



29. Microarray based comparative genomic hybridisation (array-CGH) detects submicroscopic chromosomal deletions and duplications in patients with learning disability/mental retardation and dysmorphic features. Shaw-Smith, C. 2004, *Journal of Medical Genetics*.
30. Una propuesta de la biología de sistemas para el estudio de enfermedades raras. Sánchez Jiménez, F. M. 2010, *Uciencia*.
31. International Cooperation to Enable the Diagnosis of All Rare Genetic Diseases. Boycott, K.M., Rath, A., Chong, J.X., et al. 2017, *American Journal of Human Genetics*.
32. DECIPHER: Database for the interpretation of phenotype-linked plausibly pathogenic sequence and copy-number variation. . Bragin, E., Chatzimichali, E.A., Wright, C.F., et al. 2014, *Nucleic Acids Research*.
33. The Human Phenotype Ontology. Robinson, P., Mundlos, S. 2010, *Clinical Genetics*.
34. PhenoTips: patient phenotyping software for clinical and research use. Girdea, M., Dumitriu, S., Fiume, M., Bowdin, S., Boycott, K.M., Chénier, S., et al. 2013, *Human Mutation*.
35. PhenomeCentral: a portal for phenotypic and genotypic matchmaking of patients with rare genetic diseases. Buske, O.J., Girdea, M., Dumitriu, S., Gallinger, B., Hartley, T., Trang, H., et al. 2015, *Human Mutation*.
36. Deep phenotyping for precision medicine. . Robinson, P.N. 2012, *Human Mutation*.
37. Clinical diagnostics in human genetics with semantic similarity searches in ontologies. Köhler, S., Schulz, M.H., Krawitz, P., et al. 2009, *American Journal of Human Genetics*.
38. A visual and curatorial approach to clinical variant prioritization and disease gene discovery in genome-wide diagnostics. . James, R.A., Campbell, I.M., Chen, E.S., et al. 2016, *Genome Medicine*.
39. Cancer Genome Interpreter annotates the biological and clinical relevance of tumor alterations. Tamborero, D., Rubio-Perez, C., Deu-Pons, J., Schroeder, M.P., Vivancos, A., Rovira, A. et al. 2018, *Genome Medicine*.
40. Discovery and saturation analysis of cancer genes across 21 tumour types. Lawrence, M.S. et al. 2014, *Nature*.
41. Mutational landscape and significance across 12 major cancer types. Kandoth, C. et al. 2013, *Nature*.
42. Systematic identification of genomic markers of drug sensitivity in cancer cells. Garnett, M.J. et al. 2012, *Nature*.
43. Systems Cancer Medicine: Towards Realization of Predictive, Preventive, Personalized, and Participatory (P4) Medicine. Tian, Q., Price, N.D., Hood, L. 2012, *Journal of Internal Medicine*.
44. In silico prescription of anticancer drugs to cohorts of 28 tumor types reveals targeting opportunities. Rubio-Perez, C., Tamborero, D., Schroeder, M.P., Antolín, A.A., Deu-Pons, J. et al. 2015, *Cancer Cell*.
45. Network pharmacology: the next paradigm in drug discovery. . Hopkins, A. L. 2008, *Nature Chemical Biology* .
46. Past, present, and future: a 7-year update of Viagra (sildenafil citrate). . Jackson, G., Gillies, H., Osterloh, I. 2005, *International Journal of Clinical Practice*.
47. Cheminformatic/bioinformatic analysis of large corporate databases: Application to drug repurposing. . Loging, W., Rodriguez-Esteban, R., Hill, J., Freeman, T., Miglietta J. 2011, *Drug Discovery Today: Therapeutic Strategies*.
48. Novel Neuroprotective Multicomponent Therapy for Amyotrophic Lateral Sclerosis Designed by Networked Systems. . Herrando-Grabulosa, M., Mulet, R., Pujol, A., Mas, J.M., Navarro, X., Aloy, P., Coma, M., Casas, C. 2016, *PLoS One*.
49. Neuroprotective Drug for Nerve Trauma Revealed Using Artificial Intelligence. . Romeo-Guitart, D., Forés, J., Herrando-Grabulosa, M., Valls, R., Leiva-Rodríguez, T., Galea, E., González-Pérez, F., Navarro, X., Petegnief, V., Bosch, A., Coma, M., Mas, J.M., Casas, C. 2018, *Scientific Reports*.
50. Repositioning tolcapone as a potent inhibitor of transthyretin amyloidogenesis and associated cellular toxicity. Sant'Anna, R., Gallego, P., Robinson, L.Z., Pereira-Henriques, A., Ferreira, N., Pinheiro, F., Esperante, S., Pallares, I., Huertas, O., Almeida, M.R., Reixach, N., Insa, R., Velazquez-Campoy, A., Reverter, D., Reig, N., Ventura, S. 2016, *Nature Communications*.



