



Artículo especial

Medicina de sistemas: una nueva visión de la práctica clínica

Pablo Cardinal-Fernández^{a,b}, Nicolás Nin^{b,c}, Jesús Ruíz-Cabello^{b,d,e} y José A. Lorente^{a,b,f,*}^a Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Universitario de Getafe, Madrid, España^b CIBER de Enfermedades Respiratorias, Madrid, España^c Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Universitario de Torrejón, Madrid, España^d Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC), Madrid, España^e Universidad Complutense de Madrid, Madrid, España^f Universidad Europea de Madrid, Madrid, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 26 de agosto de 2013

Aceptado el 31 de octubre de 2013

On-line el 5 de enero de 2014

Palabras clave:

Medicina de sistemas

Biología de sistemas

Medicina pulmonar

Insuficiencia respiratoria aguda

RESUMEN

La gran mayoría de las enfermedades respiratorias son consideradas patologías complejas puesto que su susceptibilidad o desenlace están influidos por la interacción entre factores dependientes del huésped (genéticos, comorbilidad, edad, etc.) y del ambiente (exposición a microorganismos y alérgenos, tratamiento administrado, etc.).

El enfoque reduccionista ha sido muy importante para la comprensión de los diversos componentes de un sistema. La biología o medicina de sistemas es una aproximación complementaria cuyo objetivo es el análisis de las interacciones entre los componentes dentro de un nivel de organización (genoma, transcriptoma, proteoma) y posteriormente entre los distintos niveles.

Las actuales aplicaciones de la medicina de sistemas incluyen la interpretación de la patogénesis y fisiopatología de las enfermedades, el descubrimiento de biomarcadores, el diseño de nuevas estrategias terapéuticas y la elaboración de modelos computacionales para los distintos procesos biológicos.

En la presente revisión se exponen las principales nociones sobre la teoría que subyace a la medicina de sistemas así como sus aplicaciones en algunos procesos biológicos del ser humano.

© 2013 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Systems Medicine: A New Approach to Clinical Practice

ABSTRACT

Most respiratory diseases are considered complex diseases as their susceptibility and outcomes are determined by the interaction between host-dependent factors (genetic factors, comorbidities, etc.) and environmental factors (exposure to microorganisms or allergens, treatments received, etc.).

The reductionist approach in the study of diseases has been of fundamental importance for the understanding of the different components of a system. Systems biology or systems medicine is a complementary approach aimed at analyzing the interactions between the different components within one organizational level (genome, transcriptome, proteome), and then between the different levels.

Systems medicine is currently used for the interpretation and understanding of the pathogenesis and pathophysiology of different diseases, biomarker discovery, design of innovative therapeutic targets, and the drawing up of computational models for different biological processes.

In this review we discuss the most relevant concepts of the theory underlying systems medicine, as well as its applications in the various biological processes in humans.

© 2013 SEPAR. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La gran mayoría de las enfermedades respiratorias son consideradas actualmente como patologías complejas, puesto que su

susceptibilidad o desenlace están influidos por la interacción entre factores dependientes del huésped (genéticos, comorbilidad, edad, etc.) y del ambiente (exposición a microorganismos y alérgenos, tratamiento administrado, etc.).

La aparición de técnicas nuevas y sofisticadas en la primera mitad del siglo xx permitió comenzar a conocer el funcionamiento, la estructura y los detalles de las partes de cada sistema o proceso biológico. Fue el auge del enfoque reduccionista o mecanicista.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: joseangel.lorente@salud.madrid.org (J.A. Lorente).

Tabla 1
Comparación entre los enfoques reduccionista y holístico

Ejemplo	Enfoque holístico Biología de sistemas	Enfoque reduccionista o mecanicista Biología molecular
Objeto de estudio	Interacciones entre todos los elementos de un sistema	Cada elemento de forma individual o en pequeños grupos
Complejidad del enfoque	Elevada	Baja (se procura simplificar al máximo para extraer conclusiones)
Relación entre niveles de organización	Compleja, no lineal No es posible deducir leyes o reglas desde niveles organizativos inferiores hacia los superiores	Relativamente simple y lineal Basada en la ontogenia y epistemología
Visualización	Mediante redes o diagramas de grafos	Descripción de las características de cada elemento
Influencia externa al objeto de estudio	Muy importante, especialmente los ambientales	La menor posible

A inicios del presente siglo, y estimulado nuevamente por el desarrollo tecnológico capaz de producir datos experimentales e *in silico* de forma masiva, rápida y a un relativo bajo coste, se generó un cambio en el paradigma científico desplazando el foco de interés desde el estudio de las *partes* al estudio de las *interacciones* que existen dentro de un sistema. Una enfermedad específica puede ser considerada como un sistema.

La *biología de sistemas*, por tanto, puede ser definida como el área de estudio que se ocupa del análisis de las interacciones complejas dentro de un sistema con distintas escalas de organización biológica, desde moléculas a células, órganos, individuos, sociedad y ecosistema. La *biología de sistemas* se caracteriza por buscar una descripción cuantitativa de los procesos biológicos, que incluyen múltiples niveles (genoma, transcriptoma, proteoma, metaboloma, etc.) y distintas escalas de tiempo, valiéndose de datos generados generalmente por tecnología de alta eficiencia (*high throughput*), algoritmos matemáticos y modelos computacionales¹. Cuando el concepto de *biología de sistemas* se aplica al área de las ciencias de la salud se denomina *medicina de sistemas*. Biología de sistemas y medicina de sistemas son conceptos prácticamente idénticos, con la excepción de que el primero es general y el segundo está particularmente enfocado a la medicina. Otra característica particular de la *medicina de sistemas* es la frecuente utilización de los diagramas de grafos, que tienen reglas específicas (analizadas en el presente artículo) al tiempo que constituyen una forma sencilla de comprender y visualizar los resultados.

La *medicina de sistemas* es un área del conocimiento que se encuentra en desarrollo exponencial y que tiene claras implicaciones clínicas. Algunas de sus aplicaciones incluyen el desarrollo de modelos fisiológicos y fisiopatológicos, el descubrimiento de nuevos fármacos, y el desarrollo de pruebas diagnósticas y de nuevos biomarcadores (tabla 1).

La presente revisión está dirigida a médicos clínicos y pretende transmitir de una manera sencilla las nociones básicas de la *medicina de sistemas* así como algunas de sus aplicaciones.

Medicina de sistemas

El enfoque tradicional reduccionista se centra en el análisis de moléculas o procesos específicos desde el punto de vista individual basándose en 2 tipos de conceptos:

- Conceptos ontológicos:** todas las cosas están constituidas por un limitado grupo de elementos materiales primitivos e indivisible. Conocer la interacción entre estos compuestos básicos es suficiente para explicar todos los fenómenos complejos.
- Conceptos epistemológicos:** las leyes y teorías en una determinada área y nivel de organización se originan desde niveles organizativos inferiores (más básicos)².

La biología molecular *clásica* utiliza de forma prácticamente privativa el enfoque reduccionista, puesto que se basa principalmente

en la caracterización de moléculas o genes y en explicar los procesos biológicos mediante combinaciones de interacciones y propiedades entre sus componentes.

Sin embargo, el estudio del genoma, el metabolismo celular y las interacciones entre proteínas puede ser abordado mediante técnicas e interpretaciones globales (*aproximación holística*). El enfoque holístico basa su potencia en la identificación y análisis de las interacciones existentes entre los distintos elementos (nodos) de una red. Estas interacciones son complejas e incluyen múltiples niveles de organización (ADN, ARN, proteínas y ambiente, por ejemplo); no son lineales (no existe una relación directamente proporcional y fácilmente deducible entre un nivel de organización y otro); y son redundantes y con múltiples circuitos de retroalimentación. En este enfoque holístico los conceptos de ontogenia y epistemología no son aplicables, pues a un elemento no se le puede asignar una función exclusiva, como tampoco es posible deducir las reglas o leyes de un nivel en función de otro nivel organizativo.

La aplicación del concepto de biología de sistemas a problemas médicos específicos ha dado origen a la *medicina de sistemas*, que permite establecer nuevas asociaciones entre funciones biológicas y enfermedades o condiciones humanas especiales. Por ejemplo, la sepsis grave está provocada por un daño infeccioso (bacterias, virus, parásitos), en un determinado momento (en la comunidad o durante la estancia en ella) y en un huésped con determinadas características (comorbilidades, estado nutricional, estado inmunitario, portador de determinados polimorfismos genéticos). La respuesta que se genera (alteraciones del transcriptoma o del proteoma) está claramente influida por los factores previamente descritos y por el tratamiento administrado. El objetivo de la medicina de sistemas es analizar todos estos factores de una manera holística e integrada, priorizando la articulación entre los distintos niveles de organización sobre el funcionamiento de cada elemento en particular.

Diagramas de grafos y redes biológicas

Los diagramas de grafos aplicados a procesos biológicos son denominados *redes biológicas* y constituyen una forma de visualizar la información de una forma fácil y comprensible. Un grafo es un conjunto de objetos llamados *vértices* o *nodos* conectados entre sí por *enlaces*. Posiblemente los grafos más conocidos posiblemente sean los mapas de las conexiones aéreas. Los nodos son los elementos de interés, por ejemplo, proteínas, genes, metabolitos o, en el ejemplo antes mencionado, los aeropuertos, mientras que los *enlaces* son las relaciones existentes entre los nodos y que se corresponderían a las rutas de los aviones entre 2 aeropuertos. Un grafo, por tanto, está definido por un conjunto V de nodos (por ejemplo, aeropuertos) y E de enlaces (por ejemplo, rutas), recordando que cada enlace tiene 2 nodos (el avión debe salir desde y llegar a un aeropuerto). A cada enlace se le puede asignar un peso, una dirección y un tipo.

Los grafos son empleados en medicina principalmente con 3 objetivos:

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/4203312>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/4203312>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)