



Cuando la biología y la computación se unen para estudiar enfermedades humanas

La biología de sistemas estudia cómo las partes individuales de un sistema vivo interactúan para producir un comportamiento colectivo.

Ángel Calderón Flores y Aleida Rueda

25 de agosto de 2023

En las últimas décadas, la biología ha sido atravesada por una revolución tecnológica. Gracias a las ciencias ómicas (como la genómica, proteómica o metabolómica, entre otras), es decir, aquellas que permiten estudiar un enorme número de genes, proteínas y metabolitos, ahora es posible entender mejor cómo se producen algunas enfermedades, como el cáncer o la diabetes tipo 2.

En esta revolución, la combinación de la biología y la computación ha sido clave, pues ha abierto un nuevo campo de investigación: la biología de sistemas, que busca entender los sistemas complejos vivos a través de la integración de múltiples niveles de información. En lugar de estudiar las partes biológicas individuales de un sistema, la biología de sistemas se enfoca en cómo estas partes interactúan para producir un comportamiento colectivo.

Y lo hace a través del uso de modelos computacionales y tecnologías de alto rendimiento. “La biología de sistemas busca condensar toda esta información (esas grandes cantidades de genes o proteínas) en un conjunto para analizarlo a través de herramientas como los modelos computacionales que integran esos datos y ayudan a explicar cuáles son los mecanismos subyacentes en los sistemas vivos”, explica Osbaldo Resendis Antonio, investigador de la Red de Apoyo a la Investigación (RAI), el Instituto Nacional de Medicina Genómica (INMEGEN) y del Centro de Ciencias de la Complejidad (C3).

Desde hace unos meses, Resendis, junto con el investigador Aaron Vázquez Jiménez, también INMEGEN, ofrece un curso sobre Biología de Sistemas en el C3, en el que exploran esta disciplina a un nivel introductorio, desde la regulación de circuitos genéticos hasta redes en sistemas complejos.

“En el curso vemos desde la representación de redes de datos biológicos hasta nuevas aplicaciones de frontera como la tecnología de RNAseq espacial y de célula única, las cuales permiten caracterizar en dos dimensiones los perfiles de expresión genética de células que componen la muestra de estudio”, explica el investigador.

Resendis y su equipo de investigación en el INMEGEN usan esta herramienta para estudiar distintas enfermedades como el cáncer de mama. “Mediante el crecimiento in vitro de líneas celulares de cáncer, actualmente es posible explorar el desarrollo temporal de sus esferoides y, mediante estas tecnologías, determinar el perfil de expresión de miles de células que lo conforman”.

Esto es importante porque con ello pueden ver patrones de distribución y expresión de los genes y, básicamente, determinar si una persona está sana o enferma.



Osbaldo Resendis y Aarón Vázquez imparten curso introductorio de Biología de Sistemas en el C3.

Modelos matemáticos y computacionales

Una de las herramientas más utilizadas para estudiar sistemas biológicos son los modelos matemáticos, que son representaciones de la realidad que se quiere analizar que se hacen a partir del lenguaje matemático.

Los modelos “tienen restricciones que nos permiten aislar variables y sólo considerar las que deseamos”, dice Vázquez Jiménez, quien desarrolla modelos matemáticos para medir la composición genética de organismos y entender el efecto que tienen las reacciones químicas en las células.

“En biología, los modelos matemáticos son muy útiles porque permiten describir, predecir y representar los mecanismos que experimentalmente no se saben, determinar relaciones y explorar de una forma basta diferentes condiciones en simulaciones virtuales”, explica el investigador del INMEGEN.

Un ejemplo es analizar la forma en la que un tratamiento afecta a las células. “Si queremos evaluar el efecto que tiene un fármaco en el crecimiento celular, en lugar de hacer el experimento en una zona de prueba, tenemos una representación matemática del efecto del fármaco sobre el crecimiento y podemos variar ese parámetro, relación o ecuación que represente esa interacción. De esa forma, el modelo ayuda a determinar y proponer las variables más relevantes que pueden ser probadas en el laboratorio”, agrega Vázquez.



Tanto Resendis como Vázquez han trabajado, justamente, en desarrollar modelos matemáticos y computacionales que permiten diseñar y predecir el comportamiento de sistemas biológicos. Por ejemplo, en un [artículo](#) publicado en diciembre de 2022 en la revista *Frontiers*, los investigadores muestran que se pueden usar modelos booleanos para estudiar y predecir la respuesta inmunológica en distintos tipos de enfermedades como lo es el cáncer, ya que permiten simular cómo se comporta el sistema en distintas condiciones y pueden ayudar a mejorar la eficacia de los tratamientos actuales y desarrollar nuevos enfoques terapéuticos

En otro [artículo](#) que publicaron en octubre de 2019 en la revista *Scientific Reports*, los investigadores plantean que los modelos de vías de señalización justamente señalan los procesos que ocurren dentro de las células y permiten la comunicación entre ellas. Estas vías son esenciales para el correcto funcionamiento del organismo y están involucradas en la reparación de tejidos. Además, examinan el papel de la proteína LRRK2 en la vía de señalización Wnt/ β -catenina y cómo su disfunción puede contribuir a la enfermedad de Parkinson. Los resultados indican que la LRRK2 interactúa con componentes clave de la vía de señalización, lo que sugiere que podría ser un objetivo terapéutico potencial para la enfermedad de Parkinson.

Pero no todos los modelos matemáticos usados en biología funcionan igual, ni tienen los mismos objetivos. Existen diversos modelos que pueden usarse para distintas metas.

La biología de sistemas encuentra aplicación en numerosas áreas de la medicina, precisamente porque los modelos matemáticos son estupendas herramientas que complementan la investigación y que pueden servir para entender mejor las moléculas y su funcionamiento en distintos fenómenos biológicos.

“Si logramos modelos cuyas predicciones coincidan con las mediciones experimentales con los miles de metabolitos, proteínas y genes, entonces tenemos modelos entrenados para predecir e incluso para sugerir terapias. Por eso la biología de sistemas es una base de la medicina personalizada. Ese es el objetivo: tener un formalismo computacional que aplicado a una persona pueda sugerir cuál sería la mejor estrategia de tratamiento”, explica Resendis.

Tanto Resendis como Vázquez consideran que un curso introductorio en biología de sistemas puede ser de gran utilidad para prácticamente cualquier estudiante. “Este campo requiere de estudiantes de distintas disciplinas. Normalmente estos grupos están formados por personas de la física, matemática, biología, computación, oncología, medicina, entre muchas otras disciplinas. En biología de

MODELOS MATEMÁTICOS de la Biología de Sistemas



a-MODELOS DETERMINISTAS

Se representan con ecuaciones diferenciales ordinarias o parciales. Como su nombre lo indica, no consideran fluctuaciones del medio o de las variables y se ocupan cuando las concentraciones son altas y además se tiene una gran información de las interacciones entre las variables. Regularmente en biología molecular, representan concentraciones, pero se han aplicado incluso en ecología en donde representan número de especies.



b-MODELOS BOOLEANOS

Se basan en la lógica de Boole, que simplifica la dinámica para tener dos estados, prendido (1) y apagado (0). Lo que se establece es una regla para prender o apagar una molécula. Son modelos lógicos. No son un motor de búsqueda, está más orientado a minería de datos y búsquedas. Tienen gran utilidad cuando se tiene gran cantidad de variables y no se tiene completo conocimiento de los mecanismos de interacción, sino de la causalidad de las interacciones.



c-MODELOS ESTOCÁSTICOS

Toman en cuenta las fluctuaciones de una variable, o lo que se conoce como ruido. Por ejemplo: cambios en el ambiente celular derivado de cambios en la temperatura o concentración de un metabolito específico. Hay diversas formulaciones, estos modelos describen el cambio en el tiempo al igual que los deterministas.



d- MODELOS BASADOS EN APRENDIZAJE MÁQUINA

Se ocupan usando algoritmos de *machine learning* para encontrar relaciones, regularmente estos modelos se basan en datos experimentales y permiten postular hipótesis de interacción y relación.

Asesor científico: Aarón Vázquez Jiménez



sistemas es fundamental conformar grupos de trabajo y hacer colaboraciones entre varias disciplinas, definir un lenguaje en común, hacer preguntas de manera consensuada ... es definitivamente un campo interdisciplinario”.

Ligas de interés

Página de Osbaldo Resendis: <https://resendislab.github.io/>

¿Qué es la Biología de Sistemas?: <https://www.um.es/acc/la-biologia-de-sistemas/>

Seminario de Biología de Sistemas en el C3 de la UNAM: <https://www.c3.unam.mx/seminarios/semi-biologiasistemas-2022.html>

Artículo original en Frontiers: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2022.1012730/full>

Artículo original en Scientific Reports: <https://www.nature.com/articles/s41598-020-69026-7>