

Enfoque bioclínico: Del complejo universo biomolecular al simplificado escenario clínico

Introducción

Es mi intención, en esta oportunidad, hacer una disección del escenario donde los clínicos nos movemos, día a día, en el proceso de diagnóstico y tratamiento; teniendo en cuenta la manera como sopesamos la información de la historia clínica y los exámenes complementarios; incluyendo elementos inductivos, para escudriñar un poco en las bases íntimas de los fenómenos biológicos, con énfasis en el nuevo enfoque de la biología humana, como una verdadera biología de sistemas.

Bases del diagnóstico clínico

Nuestro ejercicio médico cotidiano, involucra la información obtenida a través de la historia clínica y la aportada por una variedad de ayudas diagnósticas. La utilidad de estas ayudas depende, críticamente, de la calidad de la historia clínica. Raramente, esta puede ser reemplazada por un voluminoso paquete de pruebas.

Como clínicos empeñados en resolver problemas de salud, quisiéramos siempre acertar, con un favorable balance en rapidez, costo y precisión en pruebas diagnósticas; así como tratamiento adecuado y oportuno, con impacto familiar y social. Pero nuestro ejercicio profesional, como cualquier reto al conocimiento, es realizado dentro de un marco signado por la incertidumbre. Con la mejor historia clínica disponible, intentamos hipótesis diagnósticas, con una inevitable dosis de sesgo nacida de los esquemas de enfermedad que tenemos en nuestra mente. Algunas historias clínicas finalizan muy pronto, porque creemos que ya es suficiente para un diagnóstico certero. En otras

DARÍO PATIÑO GUTIÉRREZ.
Médico Internista Integral. Profesor Facultad de
Ciencias de la Salud. Universidad Tecnológica
de Pereira.

oportunidades, la información recogida ni siquiera alcanza para configurar un remedo de historia clínica y estaremos muy lejos de reconocer enfermedad alguna.

Buena intuición, experiencia, capacidades deductiva e inductiva, son algunos de los elementos de dotación personal, que agilizan el enfoque clínico. Los procesos mentales que permiten estructurar esta información, para llegar a hipótesis diagnósticas, caen bajo el dominio de la heurística y obedecen a estrategias bien investigadas científicamente, y que desarrollamos como respuesta, a nuestra limitada capacidad para almacenar demasiados datos al mismo tiempo. Los atajos o caminos abreviados, así creados, permiten obtener la mayor información diagnóstica con la menor cantidad de datos. Esto se traduce en un mayor riesgo de sesgos, los cuales son inherentes al proceso mismo. Entre más corta la historia, mayor el riesgo(1).

El paso siguiente es la petición de **ayudas diagnósticas**, no siempre bien utilizadas. Es claro que, a mayor incertidumbre en el diagnóstico clínico, más ciega es la confianza depositada en los paraclínicos. La **sensibilidad** es, dicho de manera sencilla, **prueba positiva en enfermedad**, y siempre deja a un 5% de individuos sanos, por fuera de los valores de referencia considerados como normales. Por lo tanto una prueba positiva no siempre significa enfermedad(2).

Muchas veces ocurren cambios inesperados entre 2 resultados, que imputamos a error de laboratorio, cuando es la realidad cambiante en la propia evolución del enfermo lo que lo explica: **sensibilidad** y **especificidad** varían a medida que se desarrolla la enfermedad. La **especificidad** podemos considerarla como **prueba negativa en sanos**. Una medida más precisa es el **valor predictivo**, el cual dice qué tan probable es la existencia de la enfermedad cuando la prueba es anormal, ya que tiene en cuenta, además de la sensibilidad, la probabilidad de existencia de la enfermedad, basada en elementos como: edad, frecuencia de la enfermedad, sexo, grupo social o

de riesgo, entre otros. Por eso al valor predictivo, se le llama también **probabilidad postest**. De suerte que la utilidad de las pruebas, también está condicionada a una buena historia clínica. Rara vez hallamos pruebas, tan precisas, que sean autosuficientes. El no tener en cuenta estos aspectos, puede llevarnos a una cascada de pruebas inútiles y costosas(3).

Quien hace perceptible la anterior información?

Percibimos la información anterior, a través de moléculas: unas **muy expresivas**, que originan gran variedad de síntomas y signos como dolor, deformidades, fiebre, pérdida de peso, cambios en el color o la cantidad de algún elemento normal, sangrados, etc; otras **imperceptibles**, pero medibles a través de: análisis de orina, cuadro hemático, eritrosedimentación, pasando por la química sanguínea, la quimioluminiscencia, la electroforesis, los cultivos y coloraciones, registros eléctricos, hasta los métodos moleculares y el increíble mundo de las imágenes.

Estos productos, medibles de manera directa o indirecta, son originados en nuestras células, a través de la compleja interacción de genes, péptidos pequeños reguladores de los anteriores, ribozimas (ARN enzimático), diversos receptores, otras macromoléculas como lípidos, azúcares, microelementos (iones), enzimas, así como productos metabólicos incluyendo radicales libres.

El mantener las reacciones bioquímicas propias de las células vivas, supone un flujo constante de materia y energía. En un ambiente perturbado por un agente tóxico, sea un virus, una bacteria, un estrés físico, químico, y aún psíquico, la concitación de señales sobre muchas moléculas solubles y células, generará verdaderas autopistas de información, tanto por vías directas (acciones relativamente sencillas, más o menos predecibles y hasta cierto punto conocidas de ciertas moléculas, como por ejemplo, las hormonas tróficas tipo ACTH), como por vías cruzadas (cross-talking). Predecir el efecto final de semejante tipo de interacciones, sólo será factible, quizá, a través del análisis de la **bioinformática**, nueva ciencia que combina biología de sistemas,

matemáticas y tecnología computacional (4). Más detalles, adelante.

Sucedan reacciones en cadena, acopladas, con formación de nuevas moléculas, a partir de **reactantes**, cuyas estructuras comparten alguna **complementariedad**. En este proceso, interviene la **maquinaria enzimática**, que permite, como sistema organizado, reducir la energía de activación de los reactantes. Hay participación de coenzimas o cofactores, que facilitan el transporte de electrones, determinantes del estado de oxidoreducción. Al final las enzimas salen indemnes, para continuar su papel catalizador. En cada tejido, la importancia de uno u otro sistema enzimático varía.

Los sistemas enzimáticos tienen varios mecanismos de control, para que la generación de energía no se detenga (entre ellos la eliminación de radicales libres, el efecto del balance NAD/NADH). Algunos de los productos tienen acciones inmediatas, muy sentidas, sobre tejidos u órganos, como ocurre con interleucinas 1 y 6, factor de necrosis tumoral, óxido nítrico, factor activador de plaquetas. Pero también se constituyen en **señal**, percibida por receptores en varias células. Como tal, a través de transducción, se generan cambios en el interior de la célula impactada. El efecto resultante, puede ser secreción, cambio en la concentración de calcio, contracción muscular, retracción endotelial o activación de genes para nuevos productos celulares (más citoquinas, proliferación celular), o sea que hay un cambio de fenotipo a partir del genotipo. Esto último requiere una complicada maquinaria transcripcional sensible, en muchos casos al balance NAD/NADH (5).

En general, a mayor ramificación o cargas eléctricas accesibles, mayor **información** portará una molécula y por lo tanto mayor será la perturbación ocasionada en el medio. Tomemos como ejemplo los radicales OH⁻ (hidroxilo), generados en procesos metabólicos al interactuar el H₂O₂ con Fe⁺⁺ (reacción de Fenton) o con O₂⁻ (reacción de Haber-Weiss). Este radical es neutralizado por el sistema de glutatión, vitamina C, betacarotenos y vitamina E, con lo que se limita su acción modificadora de macromoléculas, como nucleótidos, proteínas y lípidos (efectos

mutacionales, genotóxicos, desnaturalizantes de proteínas, peroxidación, etc) (5).

Consideraciones básicas:

El repositorio de la estructura y quehacer de las células se halla en el ADN (**genoma**). Va a ser copiado en ARN mensajero, si las células a cuyo tejido pertenecen, tienen la maquinaria para hacerlo (aparato transcripcional, compuesto de una serie de péptidos activadores y represores). Este paso se denomina transcripción, y el conjunto o cuerpo de transcriptos se llama **transcriptoma**, cuya vigencia es variable (de segundos a años), antes de ser degradado. Después de abandonar el núcleo, este ARNm migra y contacta el ribosoma, quien lee cada tripleta de nucleótidos como un aminoácido, los va ligando de manera sucesiva en enlaces peptídicos, resultando en un péptido de extensión variable en función del número de tripletas. Este proceso se llama **traducción**, y el producto se denomina **proteoma**. Estos nuevos péptidos se van plegando a medida que se forman, hasta adquirir estructuras secundarias, terciarias y cuaternarias, con **dominios** funcionales separados. Se le agregan modificaciones llamadas postraduccionales, antes de que el péptido parta a su destino final, ya sea un receptor anclado a la membrana como el caso de la insulina o un péptido de la cadena de citocromos para las mitocondrias. La vida útil de las proteínas es finita. La determina el sistema degradante ubiquitina-proteosoma, de localización ubicua (de ahí su nombre) y de estructura idéntica en humanos, otros vertebrados y la mosca de la fruta!!! (3). Esta degradación constituye el principal mecanismo de control de los productos de los genes.

El **genoma** nuestro contiene unos 35.000 genes. Se esperaban 100.000, al menos. Es claro que la mayor extensión del ADN la integran **elementos** de control, conocidas como secuencias nucleotídicas aumentadoras, supresoras, aisladoras etc. Estos se ligan a algunas proteínas pequeñas como parte del intrincado control de la expresión genética. Por otra parte, el estado físico químico de los genes varía en función de la activación celular: La **cromatina** es una

mezcla dispersa de ADN, proteínas (histonas) y poco ARNm, en células que no están en división. En células en **división activa**, la unidad funcional básica es el **nucleosoma**; aquí el ADN se halla en estrecho contacto con las histonas, que son proteínas básicas (de las cuales se conocen 5 clases) y que regulan su expresión por separado. Cada **nucleosoma**, consta de unos 146 nucleótidos de ADN enrollado a un complejo de 8 moléculas de **histona**. Separando los nucleosomas hay 54 nucleótidos: en micrografías electrónicas tiene el aspecto de **cuentas de rosario**. La expresión de nueva síntesis por la célula, requiere la permisión de desenrollamiento por las histonas: deben estas sufrir cambios en su carga eléctrica, forma, etc; dadas por metilación, fosforilación, acetilación del aminoácido **lisina** de las 4 histonas principales, intervenciones muy trajinadas en la práctica clínica con fines terapéuticos, y que por lo tanto pueden cambiar el estado celular, a través de regulación transcripcional (6,7). La posición de los nucleosomas, también modifican sus posibilidades de expresión genética: los conocidos **esteroides**, potentes reguladores transcripcionales, cambian la organización de la cromatina: rearrreglos de ADN sobre las histonas, haciendo accesibles secuencias que estaban “enterradas”, generando entonces una desinhibición de lo reprimido (5). De aquí resultará un vasta combinación de acciones con resultados difíciles de anticipar, dado el elevado número de genes, que tienen **secuencias** que responden a los esteroides (llamadas **secuencias consenso**, apelativo para segmentos de ADN que son atractivos por el orden sucesivo, estricto, de sus nucleótidos, específico para cada tipo de molécula que actúa en los llamados receptores nucleares). Vemos cómo estos fármacos tienen aplicación en entidades tan disímiles como por ejemplo autoinmunidad, algunas enfermedades infecciosas, alergias, etc. Son las llamadas acciones genómicas de los esteroides, en oposición a las acciones sobre productos ya formados (por ejemplo, citoquinas), lo cual se consigue con dosis suprafarmacológicas de los mismos.

Aspectos dinámicos

Lo anterior deja entrever las múltiples interrelaciones de productos y genes entre sí. El **inventario de genes**, aportado por el finalizado proyecto del genoma humano, sólo brinda información de las **piezas** que conforman el sistema, pero no aporta el “**manual del usuario**”. En otras palabras “es un mapa vial, con las posibles vías, en el mejor de los casos, sin poder decir mucho sobre el estado del tráfico”. O como lo afirmaba genialmente Polanyi: “Descifrar el fenotipo o comportamiento celular, con base en los componentes aislados, resulta tan utópico como predecir el final de una partida de ajedrez: **sólo conocemos las leyes que gobiernan los movimientos (posibles jugadas) pero desconocemos la estrategia del contrincante que limita nuestros propios movimientos**” (8).

Esta respuesta hay que buscarla en la biología computacional, analizada dentro de la lógica funcional de los sistemas (9). La manera como las partes interactúan en el sistema está dada por propiedades implícitas en la estructura de ellas. “El todo es mucho más que la suma de sus partes”(9). El organismo, como estado uniforme, exhibe notables características de **regulación**, evidentes en la **equifinalidad**. Si se alcanza el estado uniforme en un estado abierto, es independiente de las condiciones iniciales y determinado sólo por los parámetros del sistema a saber: las **velocidades de reacción** (aumentadas por las enzimas) y el **transporte** (9).

Pensemos que cada molécula originada en un escenario inflamatorio, por ejemplo, tiene oportunidad de interactuar con las que formen parte de su microambiente en ese momento; pero ninguna es estática, pues hay controles difíciles de medir, como ligandos agonistas, ligandos antagonistas, inhibidores directos, receptores solubles, degradadores, etc. A manera de ejemplo: en la enfermedad coronaria sólo la mitad de los casos tienen hipercolesterolemia bien demostrada (10), generando desconcierto en un mundo que reúne ya, 246 factores de riesgo (10). Sin embargo, se ha demostrado la inestabilidad del

colesterol, con alta tendencia a autooxidarse dentro y fuera de las mitocondrias. Los nuevos productos, **oxiesteroles**, son agregantes plaquetarios, prenilan proteínas, compiten por los receptores LDL, ligan receptores LXR, afectando así, la homeostasis del colesterol. Y no están incluidos en la medición del colesterol (11).

La tendencia de las moléculas a nuevas agrupaciones, obedece a las leyes generales de la termodinámica: posición más fácil de mantener, con menor costo energético. Es así como se dan las reacciones más fáciles, por afinidad y favorabilidad energética en un amplio menú de actores, que es lo característico en los abigarrados contextos fisiopatológicos vistos en el ser humano.

De este gran colectivo de nuevos productos, los que se dejan aislar y medir en fluidos o tejidos son los que representan los parámetros paraclínicos. A medida que se van conociendo y midiendo, con valores definidos como anormales comparativamente con individuos sanos, se constituyen en las mejores pruebas, fiel reflejo de la enfermedad; siempre en función de sensibilidad, especificidad y valor predictivo, pero realizadas en el momento y contexto oportunos. Como sistema biológico (abierto), nuestro organismo está en un continuo flujo de materia y energía, en intercambio con el medio ambiente, lo cual tiende a garantizar un estado de **uniformidad** hacia un fin único. Soportará entonces, por regla general, un número increíble de perturbaciones, sin darnos aviso de disfunción, gracias a la bondad de la maquinaria de reparación (sistemas enzimáticos, por ejemplo que barren radicales libres, cortan nucleótidos mal incorporados y los remplazan por los correctos). Pensemos, no más, en los compuestos aromáticos que contaminan el medio ambiente de todo el mundo, procedentes de la combustión; en la acción dañina de los rayos cósmicos sobre nucleótidos y ADN. No hablamos de equilibrio, por ser este, propio de sistemas cerrados. En estas reacciones, juegan papel fundamental los sistemas enzimáticos, ya que intervienen en la mayoría de reacciones bioquímicas. Inherente a la actividad metabólica por las redes enzimáticas, es la generación de

abundante cantidad de especies de oxígeno reactivas (radicales libres): 1% a 5% del oxígeno para respiración mitocondrial generan 2 kg de superóxido por año, y la superóxido dismutasa protege de su acumulación al convertirla en peróxido de hidrógeno y oxígeno (12).

Se consideran a las enzimas como sistemas **“robustos”** en virtud de: a) adaptación al ambiente, b) insensibilidad relativa a parámetros cinéticos específicos, c) degradación elegante, reflejando la lentitud en la degradación funcional postdaño, en lugar de falla catastrófica (13).

Dos rasgos de los sistemas biológicos, incluyendo las enzimas, las redes de genes y las redes neuronales son: **redundancia** y **degeneración**. La primera, se refiere a realizar la **misma** función por parte de **elementos idénticos**. La segunda, a elementos de **distinta estructura**, que pueden hacer la **misma o diferentes funciones**, dependiendo del contexto en el cual se expresen. Estas son propiedades ligadas a la evolución y entran a formar parte esencial de la **complejidad**. A guisa de ejemplo: algunas personas sanas, que carecen en absoluto de albúmina en plasma. Quién realizará las funciones, tan vitales, que le atribuimos a la albúmina?

El sistema inmune es un ejemplo soberbio de redundancia: citoquinas que compiten por realizar la misma función. Y son fundamentales en mediar los molestos síntomas iniciales de los cuadros infecciosos. Anticuerpos en versiones IgG e IgM. El cerebro humano: 1 billón de neuronas con 1000 billones de sinapsis, cuántas funciones? (4,14). Imaginemos, ahora la tormenta molecular generada cuando se excita el llamado eje psico-neuro-inmune-endocrino. El neuroeje es fuente y blanco de interleukinas (IL-6), así como de catecolaminas, que al ser recibidas por macrófagos, le hacen producir IL-10, citokina esta con marcadas propiedades antiinflamatorias. Como vemos, las comunicaciones son ricas y los efectos impredecibles, con el análisis basado en molécula aisladas. En fin, la redundancia es un tema recurrente, que en biología asoma por doquier.

Otro aspecto del metabolismo, que propende por

un resultado uniforme, integrador de sistemas biológicos, es la calidad de control: los complejos multienzimáticos exhiben **distribución del control** y **organización supramolecular** (8). Que la afectación de una enzima provoque la respuesta de otra que asuma su trabajo, para reponer un substrato esencial, es ejemplo de **degeneración adaptativa, eficiencia** y **conectividad**. Son las llamadas reacciones **anapleróticas**. Conducen a restituir por ejemplo, una vía bloqueada. Esto supone una ventaja terapéutica, en casos como la enfermedad de Alzheimer, donde un bloqueo demostrado en el ciclo de Krebs, por fosforilación inactivante de la enzima **piruvato deshidrogenasa** (PDH), redundante en una dramática caída en acetilcolina, concordante con la fallas cognitivas tempranas de la enfermedad. Esto se ha visto de manera convincente, en modelos celulares, ratones y en hombres, con los síntomas precoces referidos (15). Se pudo evidenciar el efecto sinaptotóxico del péptido 1-42, sin formar todavía los polímeros, situación revertida plenamente con cuerpos cetónicos (betahidroxiacetato y acetoacetato), al aportar los 2 carbonos necesarios para proseguir la vía del ácido cítrico, un paso más adelante de la PDH. Un modelo experimental de Enfermedad de Parkinson inducido por metil-fenilpiridinium (MPP), producto que inhibe la deshidrogenasa de NADH llevando a acúmulo de radicales libres y muerte celular; también revirtió con dieta cetogénica. Esto no podría aplicarse impunemente en adultos por los riesgos creados por la hiperlipidemia, pero llama la atención como vía de intervención farmacológica futura (16).

Por lo tanto, son muchos los determinantes de presencia o ausencia de síntomas, gravedad de los cuadros clínicos, sin mencionar por ejemplo, los polimorfismos genéticos, que confieren susceptibilidad variable frente a un elevado número de enfermedades o reacciones adversas a drogas.

Los PPAR (**R**eceptores **A**ctivados por **P**roliferador de **P**eroxisoma), comenzaron a caracterizarse desde hace 10 años. Son los llamados receptores huérfanos, en espera de ser adoptados por diversas moléculas lipídicas (AGL) y fármacos (fibratos) actuando como agonistas. Se ha identificado la friolera de 81 genes como dependientes de esta

acción, entre ellos el de la piruvato deshidrogenasa kinasa, acción que inactivaría la PDH (17). Esto tiene profundas implicaciones metabólicas. Ya tenemos en uso clínico las glitazonas, pertenecientes a esta categoría, como hipoglicemiantes y atenuadores del síndrome de resistencia a la insulina. Y para corroborar el alto control supramolecular de las enzimas, tendientes a lograr el destino unifinal, aparecen algunas acciones no deseadas, como aumento de peso por inducir diferenciación adipocítica, así como el potencial de cálculos biliares debido a inhibición de la enzima 7 alfa-hidroxi-3-oxo-colesterol, determinante de los niveles de ácidos biliares. Estos mantienen la solubilidad del colesterol, el cual entonces se precipita en forma de cálculos. Tendrán algún efecto serio derivado de la acción sobre PDH?. La redundancia y la complejidad no permiten predecir nada todavía. Más bien, de observarse algo, sería información para construir parte de las redes de información.

Una última consideración. El factor nuclear NF_{κB} (factor transcripcional en linfocitos B, como fue descubierto, de ahí su nombre), regulador de numerosos genes que controlan señales intra y extracelulares como respuesta al estrés celular, crecimiento celular, supervivencia y apoptosis, ha sido desde hace poco considerado, ya no como una molécula más, sino como un **sistema biológico** que regula el comportamiento celular, a través del control de dinámica de sistemas (18). Este sistema, genéticamente reducido, facilitó el análisis computacional del **comportamiento complejo**, como un sistema redundante que permite funciones diferenciales, fisiológicamente relevantes. Opera reconociendo señales en espacio y tiempo (sistema inteligente): su inhibidor natural es I-κB en sus 3 isoformas: **alfa, beta** y **gamma**. Cómo elige el control de los genes?. Alfa, los apaga rápido. Beta y Gamma, para reducir el potencial oscilatorio de la célula y estabilizar respuesta. Recordemos que éste, ahora **sistema de transcripción**, juega papel preponderante en una multitud de enfermedades infecciosas, inflamatorias, tumorales, y es modificado por **corticosteroides**, los cuales ayudan a sintetizar su subunidad inhibidora; ahora preguntemos, en cuál subunidad actuará?. El mismo

complejo al ser activado, propicia su propia inhibición al aumentar la síntesis de sus inhibidores. Más parece entonces que es uno de los llamados sistemas descentralizados o autoorganizados, tan difundidos en los sistemas biológicos, que tiene subunidades con **altas habilidades cognitivas** (19).

Corolario

Los elementos clínicos en que se apoyan los diagnósticos, nos dicen poco de cómo funcionan nuestros sistemas biológicos.

Los esquemas fisiopatológicos, trazados para entender mecanismos de enfermedad, siguen haciendo parte de un enfoque muy reduccionista de las enfermedades. Son modelos muy simplificados para poder caminar, por vías todavía oscuras, y nos han servido de guía provisional, en espera de propuestas menos inciertas, con bases epistemológicas.

Más bien, las consecuencias del desafío al organismo por las noxas enfrentadas, se han visto de manera fragmentaria. Cada escuela de pensamiento defiende su propia hipótesis, basada en una y otra molécula. Pero estas siguen siendo sólo piezas **de un todo, que resulta ser mucho más complejo que la suma de sus partes.**

El volumen de información estructural aportado por **genoma, transcriptoma y proteoma**, superan de lejos la capacidad humana de entenderlos. Los elementos o partes originadas en el genoma no generan función. Esta nace de las interrelaciones entre sus partes (19).

Cómo entender, por enfoques simplificados, funciones superiores como habilidades artísticas, estética, pasión, amor, creatividad?. Sólo el enfoque en sistemas biológicos hará esto posible.

Las interacciones, resultantes en funciones medibles, ahora llamadas **fisioma** y **metaboloma**, son objeto de frenético interés por parte de investigadores en ciencias básicas.

El enfoque más prometedor, parece ser la integración de toda la información posible, basada

en estructuras y funciones de todas las especies vivientes estudiadas, con el fin de conocer, con mayor certeza, los determinantes de salud y enfermedad en la intimidad biológica

Según Sydney Brenner, cualquier parte integral del sistema, debe ser computada para conocer sus interacciones. Esto da resultados esperanzadores, como los obtenidos en biología computacional de corazón, precisando estructuras y funciones de canales de Na/Ca; así como las acciones buenas y malas de fármacos que allí actúan. Es importante señalar que, el 50% de drogas que han sido retiradas, se debe a que entorpecen estos delicados mecanismos de función cardiaca, hasta entonces desconocidos.

Ahora ha surgido la **Biología de sistemas**, como la mejor manera de identificar las estrategias de las redes dinámicas de proteínas, que responden por el cambio de genotipo a fenotipo, dentro de un comportamiento adaptativo celular, tisular y orgánico, en general, cuando el organismo está frente a un variado menú de noxas (8).

De acuerdo a L Hood (4), 6 paradigmas están por venir:

1. La biología es una ciencia de información.
2. Biología es **biología de sistemas**; y la bioinformática será: (a) Definir los elementos de los sistemas complejos, (b) Medir el flujo de información a través de sistemas complejos, (c) Especificar la naturaleza de los sistemas complejos y, (d) Predecir propiedades de los sistemas.
3. Herramientas globales acelerarán el poder descifrar la biología computacional.
4. Organismos modelo (bacterias, levaduras, nematodos, drosófila, ratones) ayudarán a descifrar la complejidad biológica en el organismo humano. La semejanza sobrepasa lo estructural; llega al concepto de redes.
5. Matemáticas aplicadas y ciencias computacionales, llegarán a ser herramientas críticas para manejar la información biológica.
6. Acercar la biología de sistemas a las enfermedades humanas, allanará el camino para la medicina del mañana.

Referencias Bibliográficas

1. Mark Daniel B. Decision-making in clinical medicine. Chapter 3, p8. Principles of Internal Medicine. 15th edition. Mc Graw Hill. 2001.
2. Riegelman Richard K. Studying a Study and Testing a Test. Chapter 17, p144-145. Fourth edition. Lippincott Williams & Wilkins. 2000.
3. Winkens Ron. Rational, cost effective use of investigations in clinical practice. *BMJ* 2002; 324:783-785.
4. Efferth T. Biotechnology has come of age. *J Mol Med* 1999; 77:635.392
5. Roskoski R. Bioenergetics and oxidation-reduction reactions. Chapter five, p73. First edition. Saunders. 1996.
6. Nelson D, Cox Michael. Genes and Chromosomes. Chapter 24, p907. In: Lehninger Principles of biochemistry. 2000.
7. Beato Miguel. Chromatin structure and the regulation of gene expression: remodeling at the MMTV promoter. *J Mol Med* 1996; 74:711-716.
8. Strohmman R. Maneuvering in the Complex Path from Genotype to Phenotype. *Science* 2002; 296(5568):701
9. Bertalanffy Ludwig Von. Teoría general de los sistemas. Fondo de cultura. México. 1968.
10. Mosca L. C-Reactive Protein. To screen or Not to screen?. *N Engl J Med* 2002; 347(20):1615.
11. Schroepfer G. Oxyesterols: Modulators of Cholesterol Metabolism and other processes. *Physiol Review* Jan2000; 80(1): 361-554.
12. Loft S., Poulsen H. E. Cancer risk and DNA damage in man. 1996; 74:299.
13. Kitano H. Systems in biology: A brief overview. *Science* 2002; 295:1662.
14. Edema G. Degeneracy and complexity in biological systems. *Proc Natl Acad Sci.* 2001; 98(24): 13763-13768.
15. Selkoe Dennis J. Alzheimer' disease is a synaptic failure. *Science* 2002; 298(5594):789.
16. Kashiwaya Y. D-B-Hydroxybutyrate protects neurons in models of Alzheimer and Parkinson's disease. *Proc Natl Acad Sci* 2000; 97(10): 5440-5444
17. Berger J., Moller D. The mechanisms of action of PPARs. *Ann Rev Med* 2002; 53:409-435.
18. Hoffman A. The I-KB=NFKB signaling module: Temporal control and SG activity. *Science* 2002; 298:124.
19. Biol. Bull 202: 314-318.2002
20. Noble Denis. *Science* 2002; 295:1678.

