

## Revisión

## Medicina P4: el futuro a la vuelta de la esquina

Patricia Sobradillo<sup>a,b,c,\*</sup>, Francisco Pozo<sup>a,d</sup> y Álar Agostí<sup>a,b,c,e</sup><sup>a</sup> Ciber en Enfermedades Respiratorias (CIBERES), Barcelona, España<sup>b</sup> Instituto del Tórax, Hospital Clinic, Universidad de Barcelona, España<sup>c</sup> Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, España<sup>d</sup> Hospital 12 de Octubre, Madrid, España<sup>e</sup> Fundación Caubet Címera, Mallorca, España

## INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

## Historia del artículo:

Recibido el 17 de agosto de 2010

Aceptado el 4 de septiembre de 2010

## Palabras clave:

Biología de sistemas

Genética

Investigación

Redes libres de escala

Sistemas complejos

## Keywords:

Complex systems

Human genetics

Investigation

Scale free networks

Systems biology

## RESUMEN

La práctica médica tradicional ha sido "reactiva" (el médico interviene cuando hay enfermedad). Los avances teóricos (redes libres de escala y sistemas complejos), tecnológicos (tecnologías "ómicas" de alta eficiencia) y conceptuales (biología de sistemas) habidos en la última década, permiten anticipar la transición hacia una medicina "anticipatoria", centrada en la salud (no en la enfermedad). Esta revisión establece las bases conceptuales fundamentales y discute los principales aspectos de esta nueva medicina, denominada "Medicina P4" por ser personalizada, predictiva, preventiva y participatoria.

© 2010 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

## P4 Medicine: the Future Around the Corner

## ABSTRACT

Traditional medical practice has been "reactive" (doctor takes part when disease appears). The theoretical (scale free networks and complex systems), technological (high efficiency "omic" technologies) and conceptual (biology systems) advances throughout the last decade, allow us to anticipate the transition to an "anticipatory" medicine, based on health (not on disease). This review establishes the conceptual bases and discusses the principal aspects of this new medicine, known as "P4 Medicine" standing for personalized, predictive, preventive and participatory.

© 2010 SEPAR. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

## Introducción

La práctica médica se encuentra al borde de un cambio trascendental. En los próximos años pasará progresivamente, de ser, una medicina reactiva, basada en la enfermedad, a una medicina personalizada, predictiva, preventiva y participatoria (Medicina P4) centrada en la salud. Este cambio será posible gracias a los avances alcanzados en el ámbito de la ciencia básica (por ejemplo, secuenciación completa del genoma humano)<sup>1</sup>, el desarrollo de herramientas informáticas (por ejemplo, Internet) y de imagen (TAC, RMN, PET), y el uso de conceptos de ingeniería-física (como

las redes libres de escala y los sistemas complejos). Esta revisión discute este nuevo paradigma. Para ello, se estructura en cuatro apartados que: 1) sitúan en una perspectiva histórica la evolución de la investigación biomédica; 2) presentan conceptos básicos sobre redes libres de escala y sistemas complejos necesarios para 3) entender las implicaciones de la biología de sistemas en la salud y la enfermedad humanas; y, finalmente, 4) discuten los requisitos y los potenciales riesgos y beneficios de la Medicina P4.

## Perspectiva histórica de la investigación médica

Debido a la enorme complejidad de la biología humana, la investigación médica ha obedecido históricamente a una estrategia *reduccionista*, que pretende explicar fenómenos complejos definiendo las propiedades funcionales de los elementos individuales

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: psobradillo@ciberes.org (P. Sobradillo).

que componen el sistema. Así, su foco de investigación pasó progresivamente desde el organismo en su conjunto (anatomía), al órgano (fisiología), la célula (biología celular) y, más recientemente, las moléculas (genes, proteínas, lípidos y metabolitos; biología molecular). Esta estrategia reduccionista asume que el mundo que nos rodea puede ser comprendido en términos de las propiedades de sus partes constituyentes; en descomponer la Naturaleza en sus partes y leyes más simples. Se podría definir este enfoque como "divide y vencerás" y se basa en asumir que los problemas complejos se pueden resolver dividiéndolos en problemas más pequeños y simples, y por tanto más tratables. El reduccionismo domina la Medicina y afecta a nuestra forma de diagnosticar, tratar y prevenir las enfermedades. Nuestra inclinación natural es la de aislar el factor individual responsable del comportamiento observado. De hecho, el nacimiento de las propias especialidades médicas es fruto de esta estrategia reduccionista.

Hay que admitir que esta estrategia ha sido extraordinariamente exitosa. No sólo ha permitido llegar a conocer la naturaleza íntima de la estructura celular y molecular de la biología humana, sino que ha resultado en un avance espectacular de la práctica clínica en todas sus especialidades. Sin embargo, el reduccionismo tiene un límite: no es capaz de explicar todos los fenómenos, especialmente aquellos que involucran más de una causa y requieren el funcionamiento coordinado de diversas estructuras (sistemas). Cada vez es más evidente que una función biológica sólo raramente se puede atribuir a una molécula individual. En cambio, la mayoría de los sistemas biológicos, tanto en la salud como en la enfermedad, surgen de interacciones complejas entre los numerosos componentes de la célula, como proteínas, ADN, ARN y pequeñas moléculas<sup>2</sup>. La investigación biológica de los últimos 40 años ha revelado la naturaleza y profundidad de la complejidad de los sistemas biológicos. El mayor reto de la biología del siglo XXI es hacer frente a esta complejidad<sup>3</sup>. Es evidente que esta complejidad no se puede entender estudiando genes y proteínas de forma aislada e individual. De hecho, los sistemas biológicos deben estudiarse como un todo integrado<sup>4</sup>.

Como alternativa al enfoque reduccionista surge la perspectiva basada en el "sistema", entendido como un conjunto de elementos individuales que posee propiedades "emergentes" no atribuibles a ninguno de ellos por separado. Un ejemplo de "sistema" es un avión. La "propiedad emergente" que caracteriza al avión es su capacidad de volar, pero esta capacidad no depende de ninguno de sus elementos por separado (alas, motores, pilotos, etc.), sino del funcionamiento "integrado" de todos ellos. En otras palabras, el nuevo enfoque admite que el bosque no puede entenderse estudiando los árboles de forma individual.

La Biología de Sistemas es un nuevo campo de investigación interdisciplinaria en el que las interacciones de los elementos, internos y externos, que influyen en el proceso biológico se formulan con expresiones matemáticas. La biología de sistemas fue concebida para abordar de forma cuantitativa y modelizada la complejidad observada en los sistemas biológicos. Este enfoque "holístico" o "global" permite comprender el funcionamiento de los sistemas (procesos) biológicos y profundizar en la investigación de cómo sus interacciones tanto internas como con otros sistemas conllevan la aparición de nuevas propiedades emergentes. Prácticamente cualquier proceso biológico puede ser objeto de estudio a partir de esta estrategia de biología de sistemas, como por ejemplo, el crecimiento de una célula, la interacción entre dos bacterias o la circulación sanguínea en un organismo. Para desarrollar esta estrategia es necesario incorporar conocimientos aportados por la ingeniería de sistemas que comenzó con los "cybernetics" de Norbert Wiener en 1948 y la "Teoría general de Sistemas" de Ludwig von Bertalanffy en 1969. Los campos en desarrollo de la teoría del caos, la dinámica no lineal y la ciencia de sistemas complejos, junto con la ciencia computacional, las matemáticas y la física, también

han contribuido al armamento analítico utilizado para el análisis de sistemas. A continuación se describen brevemente las principales características de los sistemas complejos y las redes libres de escala.

### Sistemas complejos y redes libres de escala

Un Sistema Complejo es un conjunto de elementos *interconectados* cuyos vínculos contienen información adicional y oculta al observador y de cuya interacción surgen propiedades nuevas (emergentes) que no pueden explicarse a partir de las propiedades de cada uno de los elementos aislados. La célula es un ejemplo típico de sistema complejo, ya que está compuesta por muchos elementos individuales (ribosomas, mitocondrias, núcleo, membrana, retículo endoplasmático, proteínas, ADN, ARN, etc.), cada uno de los cuales se encarga de realizar una función específica. Estos elementos responden de forma no lineal ante perturbaciones externas. Por ejemplo, algunas veces una mutación en el ADN no tiene ningún efecto en la supervivencia de la célula, mientras que otras veces una sola mutación puede ser fatal<sup>2</sup>. Además, la célula presenta propiedades emergentes que no pueden explicarse en términos de las propiedades de sus elementos individuales.

El comportamiento de la mayoría de los sistemas complejos, desde la célula hasta Internet, surge a partir de la actividad orquestada de muchos componentes que interactúan entre ellos por medio de interacciones pareadas. Así, los componentes de un sistema (o red) se pueden representar como una serie de nodos (o vértices, o links) que están conectados entre ellos por enlaces (o aristas), en el que cada enlace representa una interacción entre dos componentes. Los nodos y los enlaces juntos forman una red, o en un lenguaje matemático más formal, un grafo<sup>5</sup>.

En la naturaleza se pueden encontrar diversos tipos de redes, en función del número y tipo de nodos y enlaces. Por ejemplo, en una red social los nodos son las personas y las conexiones pueden ser los lazos de amistad que existan entre ellas: dos personas están conectadas si son amigos. Otros ejemplos de red incluyen las enfermedades (conectadas por genes o proteínas compartidos), la economía (bancos conectados por inversiones compartidas), Internet, la red eléctrica, y muchas más. De hecho, lo raro es no encontrar una red que dé soporte a la gran mayoría de actividades, biológicas o no, en el mundo.

Tradicionalmente, para estudiar las propiedades de las redes se ha empleado la teoría de grafos. Esta teoría permite: a) reconocer links e identificar *hubs* (es decir, nodos con muchos links); b) ilustrar la estructura del conjunto de la red y de sus posibles subconjuntos; c) profundizar en la naturaleza de las relaciones entre los elementos de la red; d) aclarar las reglas que las gobiernan, y e) permitir establecer nuevos marcos (globales) de trabajo.

Tal vez la propiedad más importante que caracteriza la estructura de una red compleja es la función de distribución de links  $P(k)$ , que informa sobre la probabilidad de que un nodo escogido al azar tenga  $k$  conexiones<sup>6</sup>. Se han descrito dos tipos fundamentales de distribuciones  $P(k)$ : Poisson (normal) y libre de escala (fig. 1). Las primeras son importantes principalmente por razones históricas, ya que dichas redes fueron las primeras que se analizaron matemáticamente. Este análisis lo llevaron a cabo los matemáticos húngaros Paul Erdős (1913-1996) y Alfréd Rényi (1921-1970) en la década de los 50. En las redes de Poisson todos los nodos tienen más o menos el mismo número de conexiones, es decir, las conexiones en una red de Poisson están distribuidas homogéneamente entre sus nodos. Por el contrario, la característica más importante de las redes libres de escala es su alta heterogeneidad, ya que existen nodos con muy pocas conexiones, nodos medianamente conectados y nodos extremadamente conectados (fig. 1). Los nodos altamente conectados se denominan núcleos o centros de la

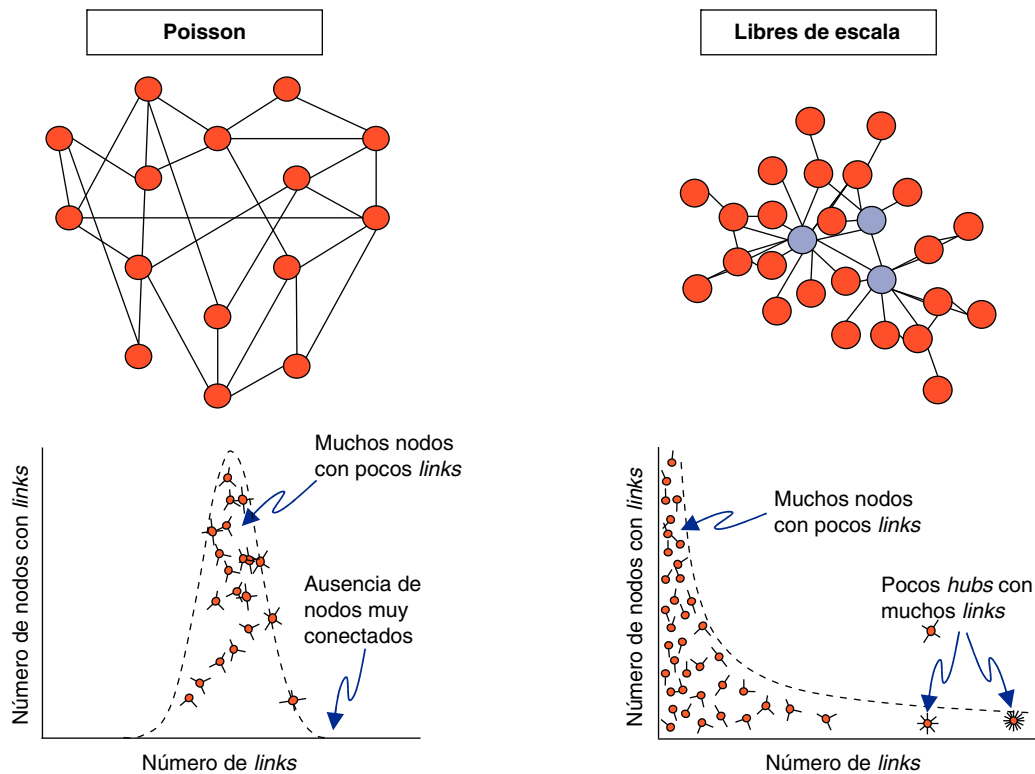


Figura 1. Distribución de Poisson o normal y distribución libre de escala Cortesía del Dr. M. Perpiñá.

red (*hubs*)<sup>3</sup>. Más allá de estas características lo realmente sorprendente es la ubicuidad de las redes libres de escala, que aparecen en ámbitos tan diversos como las pequeñas redes metabólicas dentro de la célula, hasta las grandes redes informáticas como la red Internet, pasando por las redes bancarias, la distribución de gas y electricidad o las redes terroristas.

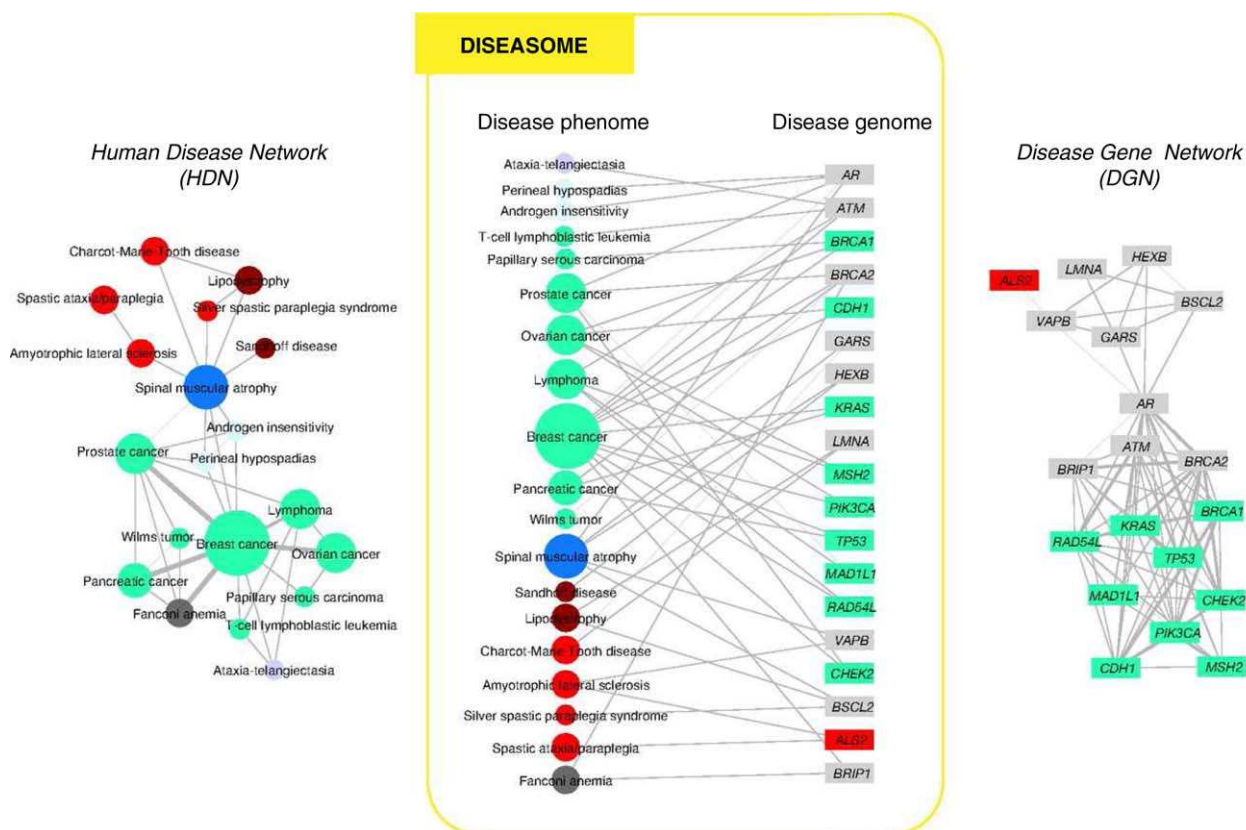
Otra característica fundamental de los sistemas complejos es su robustez, término que se refiere a la capacidad del sistema de responder a los cambios en las condiciones externas o en la organización interna sin afectar a su comportamiento normal. En este sentido, es importante señalar que las redes libres de escala son asombrosamente robustas frente a fallos accidentales. Esto se debe a que un fallo aleatorio afecta principalmente a los nodos de pequeño tamaño, cuya ausencia no perturba la integridad de la red. Por otro lado esta dependencia en los *hubs* provoca el efecto conocido como “vulnerabilidad al ataque”, que implica que la eliminación de unos pocos *hubs* clave escinde el sistema en racimos aislados de nodos pequeños<sup>6,7</sup>. Un claro ejemplo de esta característica de las redes libres de escala es la red de aeropuertos: existen muchos aeropuertos pequeños, con pocas conexiones y pocos aeropuertos grandes que están muy conectados (por ejemplo, el aeropuerto de Heathrow). La reciente crisis del tráfico aéreo en Europa debido a la nube de cenizas del volcán de Islandia se debió, al menos inicialmente, a que obligó a cerrar Heathrow, lo que ocasionó la caída de toda la red de aeropuertos en Europa. Si la nube volcánica hubiese afectado a un aeropuerto no-*hub*, Europa hubiese seguido volando. Este concepto puede aplicarse fácilmente a las redes moleculares y celulares que subyacen a la salud y la enfermedad humanas.

### Biología de sistemas, salud y enfermedad

El análisis de redes complejas se ha aplicado recientemente y de forma satisfactoria a la salud y la enfermedad humana, en ámbitos tan diversos como la caracterización de epidemias<sup>8,9</sup> y las formas de

controlarlas<sup>10,11</sup>, o la identificación de los mecanismos que influyen en la propensión metastásica y la letalidad del cáncer<sup>12</sup>. Un ejemplo aplicable a la medicina respiratoria fue el estudio de la respuesta alérgica en un modelo de asma experimental de Lu et al<sup>13</sup>, basado en que el asma es una enfermedad poligénica en la que existe interacción de muchos genes<sup>14</sup>. Para ello, los autores crearon una red de interacciones moleculares utilizando la base de datos del Biomolecular Object Network Databank sobre la que superpusieron los cambios observados en la expresión de los genes que cambiaban con la intervención experimental (exposición a ovoalbúmina). Un análisis topológico de los genes expresados en estas condiciones experimentales permitió determinar una relación inversa entre el cambio de expresión y la conectividad del gen. Es decir, genes con un cambio alto en el nivel de expresión se situaban más frecuentemente en la periferia de la red (baja conectividad), mientras que los *hubs* (nodos con alta conectividad) y *superhubs* (nodos que unen *hubs*) tendían a ser menos reactivos a la intervención experimental. Estas observaciones tienen implicaciones metodológicas y biológicas. En primer lugar, sugieren que genes con funciones biológicas importantes podrían no ser detectados si no se emplea este tipo de estrategia de investigación. Por otra parte, indican que, al menos algunas respuestas biológicas, como la respuesta alérgica inmune, son mediadas por cambios en nodos con baja conectividad.

La metodología derivada de las redes libres de escala y sistemas complejos descritos anteriormente también se ha utilizado para evaluar el papel de los factores ambientales (“sociales”) en las enfermedades. Por ejemplo, Christakis y Fowler, en un artículo publicado en el *New England Journal of Medicine*<sup>15</sup>, estudiaron los efectos de las redes sociales sobre la prevalencia de obesidad. Para ello, construyeron una red a partir de los participantes del estudio Framingham, estableciendo lazos de unión entre amigos, vecinos, esposos y familiares. Observaron que el riesgo de desarrollar obesidad aumentaba un 40% si un individuo tenía un hermano obeso, pero era del 171% si dicho individuo tenía un amigo obeso, sugiriendo que esta red social tenía un peso en el riesgo de ser obeso



**Figura 2.** Construcción del "Diseasoma". Los círculos corresponden a enfermedades y los rectángulos a genes. Una enfermedad y un gen están unidos si mutaciones en dicho gen provocan dicha enfermedad. El tamaño del círculo es proporcional al número de genes que participan en dicha enfermedad. DGN: dos genes están conectados si están implicados en la misma enfermedad; HDN: dos enfermedades están conectadas si el mismo gen está implicado en ambas. Fuente: Goh K et al<sup>19</sup>. ©2007 by National Academy of Sciences.

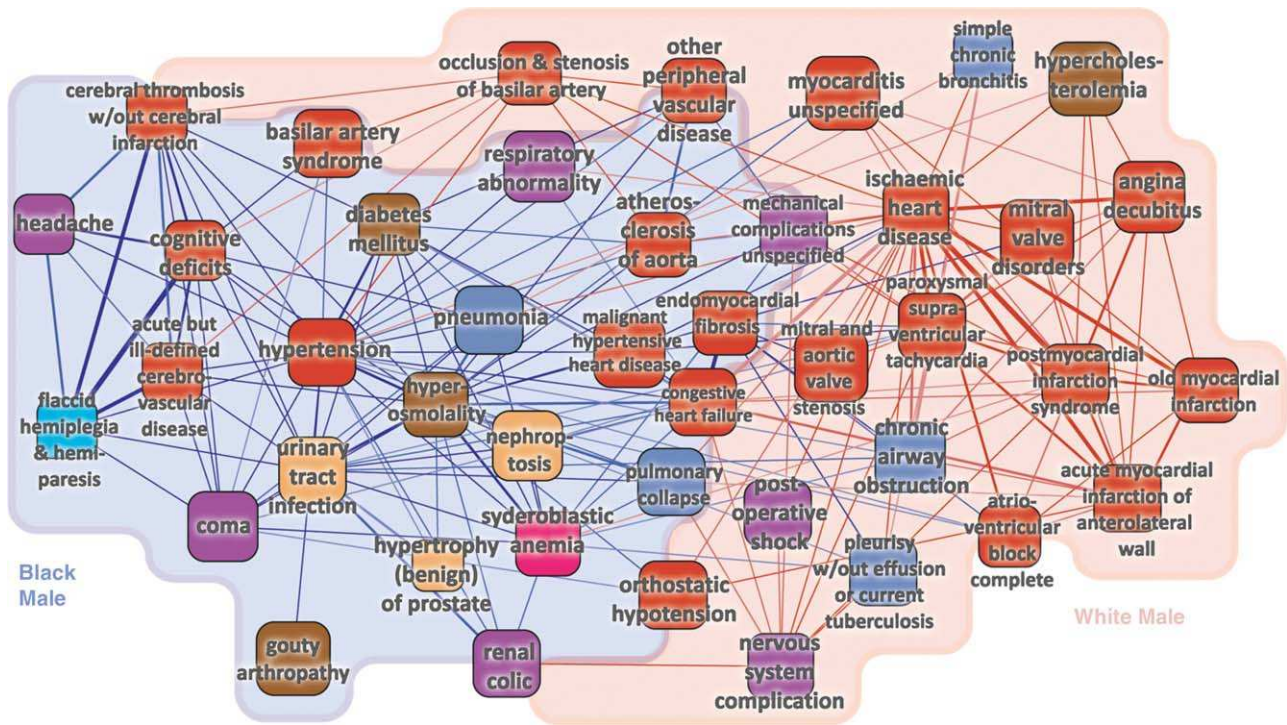
superior a la carga genética de los individuos. Los mismos autores también estudiaron, en la misma cohorte, la dinámica del cese del hábito tabáquico a lo largo de 29 años (de 1971 a 2000)<sup>16</sup>. Observaron que grupos enteros de gente conectada abandonaban el tabaco al mismo tiempo y que los fumadores aparecían progresivamente en la periferia de la red.

Estos y otros estudios han puesto de manifiesto un hecho frecuentemente ignorado: las redes dominan todos los aspectos de la salud y la enfermedad humanas. Para entender los mecanismos de enfermedad no es suficiente con conocer la lista de "genes de enfermedad"; se debe disponer del diagrama (mapa) de conexiones de los componentes celulares que son influenciados por estos genes y por los productos de dichos genes. Dada la situación cambiante (dinámica) de la salud/enfermedad humana, no es suficiente con disponer únicamente de una "foto" del sistema; se necesita un "vídeo" que capture la evolución de la complejidad biológica en condiciones normales (salud) y anormales (enfermedad), tanto antes como después de una intervención terapéutica.

La existencia de alteraciones específicas en las redes moleculares y genéticas suscita la posibilidad de que las enfermedades no sean tan independientes entre sí como generalmente se consideran. Existe un gran número de enfermedades que, a pesar de tener formas de expresión clínica diferentes, forman parte de una misma red<sup>17,18</sup>. De hecho, utilizando esta aproximación se ha descrito el "diseasoma" (fig. 2) como la red de enfermedades humanas que comparten elementos moleculares y genéticos comunes<sup>19</sup>. Esta aproximación ha revelado que existen muchas conexiones entre desórdenes individuales o agrupaciones de desórdenes, sugiriendo que el origen genético de la mayoría de enfermedades, en cierta medida, es compartido con otras enfermedades. Cáncer y enfermedades neurológicas representan las enfermedades con más

conexiones, contrastando con las metabólicas y esqueléticas, entre otras, que presentan heterogeneidad genética baja y están menos conectadas (fig. 2). De los 1.777 genes estudiados, 1.377 están conectados con otros genes y, aunque el número de genes compartidos por varias enfermedades decrece al aumentar el número de enfermedades, algunos otros genes, como el TP53 o el PAX6, se asocian hasta con 10 enfermedades, representando los mayores *hubs* en la red. Estas observaciones sugieren que la mayoría de genes asociados a enfermedad no son esenciales. En cambio, genes esenciales cuyos efectos frecuentemente son letales in útero o en la vida extrauterina temprana, tienden a codificar *hubs* y ocupar una posición central en la red. Finalmente, los autores observaron que las proteínas que están asociadas con la misma enfermedad muestran una tendencia diez veces mayor de interactuar entre ellas que aquellas que no están asociadas con la misma enfermedad. En conjunto, todas estas observaciones apoyan la existencia de "módulos" específicos para enfermedades concretas.

La clasificación contemporánea de las enfermedades se basa, fundamentalmente, en su presentación clínica (fenotipos). Loscalzo et al<sup>20</sup> proponen un nuevo abordaje en la clasificación de las enfermedades que se basa en cuatro redes diferentes que interactúan entre sí: 1) Anormalidad molecular principal (*genoma o proteoma primario*) asociada al fenotipo principal; 2) genes o proteínas modificadores del fenotipo principal (*genoma o proteoma secundario*); 3) polimorfismos o haplotipos (*fenotipo intermedio*) que influyen cada respuesta genética al estrés (inflamación, apoptosis, proliferación, reparación), y 4) determinantes ambientales. A partir de la constatación de la relevancia patofisiológica de estas cuatro redes, pueden plantearse nuevas alternativas para optimizar el abordaje terapéutico a la enfermedad<sup>21</sup>: para identificar nuevas dianas terapéuticas (por ejemplo, el receptor androgénico en el cáncer de próstata<sup>12</sup>),



**Figura 3.** Phenotypic Disease Network. Diferencias en raza y sexo. Los nodos identifican enfermedades. El color del nodo representa una categoría ICD9; enlaces azules indican comorbilidades que son más fuertes entre hombres de raza negra, mientras que los enlaces rojos indican comorbilidades que son más fuertes entre hombres de raza blanca. Para más información, consultar texto. Fuente: Hidalgo CA et al<sup>24</sup>.

para determinar la dosificación apropiada de un fármaco, basado en su perfil metabólico<sup>22</sup>, y para establecer las causas de resistencia a tratamientos o para mejorar la toxicidad de drogas<sup>23</sup>.

Hidalgo et al<sup>24</sup> han demostrado que la progresión de la enfermedad (el "vídeo" discutido anteriormente) también puede ser representada y estudiada a partir de la estrategia basada en redes. Estos autores han generado la red fenotípica de enfermedades (Phenotypic Disease Network, PDN) (fig. 3) a partir de la revisión de los registros electrónicos clínicos de más de 30 millones de pacientes (Medicare). El estudio de la PDN muestra que: 1) los pacientes desarrollan enfermedades que están próximas en la red; 2) la progresión de la enfermedad a lo largo de los enlaces de la red es diferente entre pacientes de distinto género y de distintas etnias; 3) pacientes diagnosticados de enfermedades que tienen muchas conexiones en la PDN tienden a fallecer antes que aquellos afectados por enfermedades menos conectadas, y 4) enfermedades que tienden a ser precedidas por otras en la PDN tienden a estar más conectadas que enfermedades que preceden a otras, y están asociadas con mayor tasa de mortalidad<sup>24</sup>.

## Medicina P4

El término "Medicina P4" (personalizada, predictiva, preventiva y participativa) se debe a David Galas y Leroy Hood, del Instituto de Biología de Sistemas de Seattle<sup>4,25</sup>. En dicho instituto se estudia la complejidad biológica a partir de tres premisas fundamentales: 1) existen dos tipos de información biológica: la información digital del genoma y la información ambiental, externa al genoma, que modifica dicha información digital; 2) la información biológica es capturada, procesada, integrada y traspasada por medio de redes biológicas -ARN, proteínas, regiones controladoras de los genes y pequeñas moléculas- a los sistemas moleculares que ejecutan las funciones vitales, y 3) la información biológica se codifica en una jerarquía multiescala: ADNA, ARN, proteínas, interacciones, redes

biológicas, tejidos tisulares y órganos, individuos y, finalmente, ecología. Es importante resaltar que el entorno afecta cada uno de los niveles de esta jerarquía y modula la obtención de la información digital desde el genoma.

Galas y Hood predicen que en los próximos 5 a 20 años, los avances tecnológicos y computacionales permitirán recoger, analizar y utilizar clínicamente toda esta complejidad y trasladarla a la atención sanitaria de la población (Medicina P4). En este contexto, se propone que la Medicina P4 será "personalizada" porque se basará en la información genética de cada individuo; será "predictiva" porque esta información personalizada permitirá determinar el riesgo de padecer determinadas enfermedades en cada individuo; será "preventiva" porque, a partir de la predicción de ese riesgo, se podrán establecer medidas profilácticas (bien sean de estilo de vida, bien terapéuticas) que lo disminuyan; y, finalmente, será "participativa" porque muchas de estas intervenciones profilácticas requerirán ineludiblemente la participación del paciente, con lo que desaparecerá uno de los aspectos más tradicionales (y posiblemente menos positivos) de la práctica clínica: el paternalismo médico-paciente.

Teóricamente, la Medicina P4 debe comportar un número importante de beneficios, tanto para el paciente como para el sistema sanitario, entre los que según Galas y Hood destacan<sup>25</sup>: 1) la posibilidad de adquirir y procesar billones de datos de cada individuo en particular; 2) la obtención y análisis de información longitudinal en cada individuo, lo que puede permitir la detección temprana de la enfermedad y la monitorización de la efectividad terapéutica de los tratamientos instaurados; 3) la estratificación de los pacientes en grupos de enfermedades en las que se define con mayor precisión el proceso patológico específico involucrado (fenotipos clínicos)<sup>26</sup>, lo que puede permitir el desarrollo de terapias alternativas específicamente dirigidas a estos fenotipos, consiguiendo, por tanto, mayores tasas de éxito, y 4) facilitación de todo el proceso de desarrollo de nuevos fármacos mediante la identificación de nuevas dianas terapéuticas (*hubs*), reducción de las

reacciones adversas a fármacos (genoma humano), reducción del tiempo, coste y tasa de fallos de los ensayos terapéuticos (ensayos clínicos *in silico*).

Para que todo ello sea posible, aunque la ciencia y la tecnología han avanzado enormemente en la última década, todavía serán necesarios nuevos avances, entre los que destacan los siguientes<sup>25</sup>: 1) desarrollo de métodos para determinar las estructuras de genomas individualizados (secuenciación del genoma personalizado); 2) técnicas microfluídicas, análisis de células individuales e imagen molecular; 3) identificación y validación de proteínas órgano específicas, micro ARN y otros biomarcadores moleculares, y 4) nuevos métodos matemáticos y computacionales como las redes dinámicas que permitan el estudio de las perturbaciones que producen los tratamientos en las redes biológicas.

Además, serán igualmente necesarios cambios significativos en la educación de pacientes y profesionales sanitarios sobre la Medicina P4. Los primeros deben estar bien informados sobre el significado de la información disponible y sus opciones personales, y los segundos deberán entender no solo los aspectos biológicos más complejos derivados de todo este nuevo abordaje de biomedicina de sistemas, sino también las implicaciones legales y éticas que se derivan de todo ello. Finalmente, todo el sector de la industria de la salud (desde compañías farmacéuticas a proveedores de atención sanitaria, compañías de seguros y diagnósticos médicos, etc.) también tendrá que transformarse en los próximos años favoreciendo, posiblemente, la creación de alianzas estratégicas globales entre la academia, la industria y la administración que faciliten y catalicen la llegada y desarrollo de la Medicina P4.

## Conclusiones

Los avances científicos (genómica y proteómica, fundamentalmente) y tecnológicos (bioinformática y técnicas de imagen, especialmente) ocurridos en las últimas décadas, junto con el nacimiento de la nueva ciencia de redes y sistemas complejos, permiten adelantar el nacimiento y desarrollo de una nueva forma de practicar la medicina: la Medicina P4. El texto que antecede justifica esta posibilidad y discute sus principales ventajas (y limitaciones actuales). Para aquellos lectores escépticos que consideren que todo lo anterior está todavía muy lejos y se circunscribe, casi, al terreno de la ciencia ficción, los autores quisieran recordar que hace apenas 15 años ninguno de nosotros tenía un teléfono móvil o acceso a Internet. Han pasado apenas unos pocos años y es difícil imaginar cómo podríamos realizar muchas de las actividades que realizamos en nuestro trabajo diario sin ninguno de ellos. Solo se precisa mirar alto y lejos para, al menos, aceptar la posibilidad de que el futuro (en forma de Medicina P4) está a la vuelta de la esquina!

## Financiación

Subvencionado, en parte, por Beca Mutual Médica 2009, Beca SEPAR 2010.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

- Venter JC, Adams MD, Myers EW, Li PW, Mural RJ, Sutton GG, et al. The sequence of the human genome. *Science*. 2001;291:1304-51.
- Hartwell LH, Hopfield JJ, Leibler S, Murray AW. From molecular to modular cell biology. *Nature*. 1999;402 Suppl:C47-52.
- Barabasi AL, Oltvai ZN. Network biology: understanding the cell's functional organization. *Nat Rev Genet*. 2004;5:101-13.
- Hood L, Rowen L, Galas DJ, Aitchison JD. Systems biology at the Institute for Systems Biology. *Brief Funct Genomic Proteomic*. 2008;7:239-48.
- Bollobás B. *Graph. Theory: an Introductory Course*. New York: Springer Verlag; 1979.
- Albert R, Barabasi AL. Statistical mechanics of complex networks. *Rev Mod Phys*. 2002;74:47-97.
- Barabasi AL. *Linked: How Everything Is Connected to Everything Else and What it Means for Business, Science, and Everyday Life*. Perseus Books, 2002.
- Pastor-Satorras R, Vespignani A. Epidemic spreading in scale-free networks. *Phys Rev Lett*. 2001;86:3200-3.
- Eubank S, Guclu H, Kumar VS, Marathe MV, Srinivasan A, Toroczkai Z, et al. Modelling disease outbreaks in realistic urban social networks. *Nature*. 2004;429:180-4.
- Pastor-Satorras R, Vespignani A. Immunization of complex networks. *Phys Rev E Stat Nonlin Soft Matter Phys*. 2002;65(3 Pt 2A):036104.
- Dezso Z, Barabasi AL. Halting viruses in scale-free networks. *Phys Rev E Stat Nonlin Soft Matter Phys*. 2002;65(5 Pt 2):055103.
- Ergun A, Lawrence CA, Kohanski MA, Brennan TA, Collins JJ. A network biology approach to prostate cancer. *Mol Syst Biol*. 2007;3:82.
- Lu X, Jain VV, Finn PW, Perkins DL. Hubs in biological interaction networks exhibit low changes in expression in experimental asthma. *Mol Syst Biol*. 2007;3:98.
- Alexis NE, Lay JC, Almond M, Peden DB. Inhalation of low-dose endotoxin favors local T(H)2 response and primes airway phagocytes *in vivo*. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114:1325-31.
- Christakis NA, Fowler JH. The spread of obesity in a large social network over 32 years. *N Engl J Med*. 2007;357:370-9.
- Christakis NA, Fowler JH. The collective dynamics of smoking in a large social network. *N Engl J Med*. 2008;358:2249-58.
- Barabasi AL. Network medicine—from obesity to the “diseasome”. *N Engl J Med*. 2007;357:404-7.
- Lim J, Hao T, Shaw C, Patel AJ, Szabo G, Rual JF, et al. A protein-protein interaction network for human inherited ataxias and disorders of Purkinje cell degeneration. *Cell*. 2006;125:801-14.
- Goh KI, Cusick ME, Valle D, Childs B, Vidal M, Barabasi AL. The human disease network. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104:8685-90.
- Loscalzo J, Kohane I, Barabasi AL. Human disease classification in the postgenomic era: a complex systems approach to human pathobiology. *Mol Syst Biol*. 2007;3:124.
- Morel NM, Holland JM, van der Greef J, Marple EW, Clish C, Loscalzo J, et al. Primer on medical genomics. Part XIV: Introduction to systems biology—a new approach to understanding disease and treatment. *Mayo Clin Proc*. 2004;79:651-8.
- Nicholson JK. Global systems biology, personalized medicine and molecular epidemiology. *Mol Syst Biol*. 2006;2:52.
- Kitano H. A robustness-based approach to systems-oriented drug design. *Nat Rev Drug Discov*. 2007;6:202-10.
- Hidalgo CA, Blumm N, Barabasi AL, Christakis NA. A dynamic network approach for the study of human phenotypes. *PLoS Comput Biol*. 2009;5:e1000353.
- Galas DJ, Hood L. Systems Biology and Emerging Technologies Will Catalyze the Transition from Reactive Medicine to Predictive, Personalized, Preventive and Participatory (P4) Medicine. *IBC*. 2009;1:1-4.
- Han MK, Agusti A, Calverley PM, Celli BR, Criner G, Curtis JL, et al. Chronic Obstructive Pulmonary Disease Phenotypes: The Future of COPD. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182:598-604.