

La biología es, sin duda, la ciencia que marcará este siglo, así como la física marcó el siglo XX. Los investigadores del instituto Salk (California) Juan Carlos Izpisúa Belmonte, Diego Rasskin y Ángel Raya ponen punto final a la serie con una reflexión sobre su trabajo a lo largo de estas últimas 10 semanas en las que han intentado despertar el interés del lector

## Y 10. EL FUTURO

# La lucha por desterrar la enfermedad



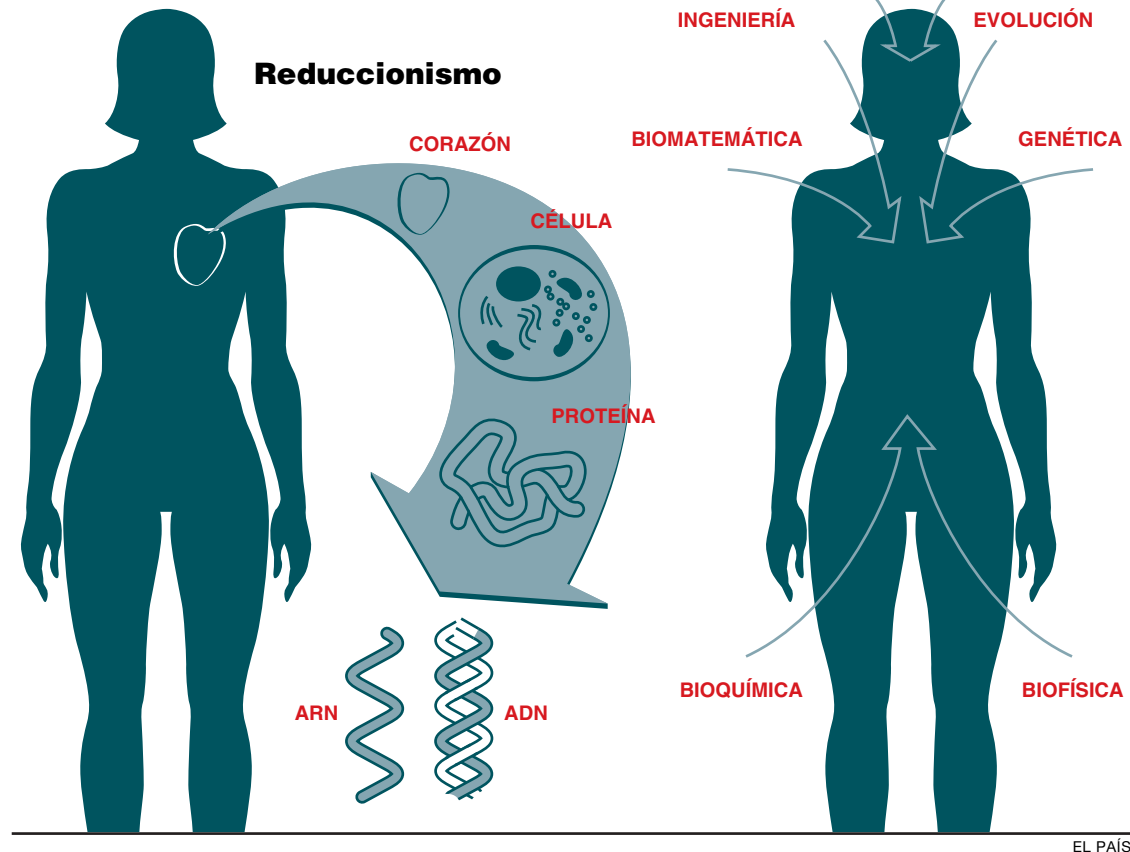
JUAN CARLOS IZPISÚA BELMONTE /  
DIEGO RASSKIN / ÁNGEL RAYA

Nos gustaría cerrar la serie con unas reflexiones acerca de nuestra ciencia y del panorama que empieza a dibujarse en la biología del siglo XXI. Hemos intentado acercarnos a aquellos lectores que se han atrevido a aceptar las propuestas, en ocasiones nada sencillas, que nos parecieron claves para transmitir nuestro mundo y el tipo de conceptos que manejamos. Estamos convencidos de que un público informado es más probable que apoye a la ciencia que un público que no lo está. El desafío ha sido grande, y esperamos haber estado a la altura de las circunstancias. Explicar los entresijos de la biología con palabras sencillas y sin entrar en detalles ha resultado francamente difícil y somos conscientes de que los contenidos, además de estar sesgados, han sido necesariamente incompletos. Pero creemos que tenían la consistencia necesaria como para haber despertado el interés y haber puesto al lector, por unos instantes, en la piel de un investigador. Nos gustaría ahora precisar el hilo común que han seguido todos los temas, para elaborar un mensaje más global que ayude a apreciar la continuidad existente en todos ellos.

Con los primeros capítulos intentamos sentar las bases de los procesos biológicos: todo ocurre dentro de las células y todo se elabora a partir del genoma. Pusimos mucho cuidado en identificar a las proteínas y a las células como las grandes protagonistas del fenómeno biológico. La clonación y las células madre fueron dos temas que

### Reduccionismo e integración

Son dos vertientes necesarias para la ciencia. En la estrategia reduccionista, las partes componentes del sistema se separan y descomponen en sus elementos más simples, hasta llegar a las moléculas. Se estudia cada parte del rompecabezas por separado con la esperanza de que nos permita comprender el funcionamiento de todo el *puzzle*. La biología del siglo XXI tenderá a la integración de la enorme cantidad de datos proporcionados por las estrategias experimentales reduccionistas con el concierto de otras ciencias y al estudio del organismo en su conjunto y su relación con el entorno natural y social.



elegimos por su actualidad y por ser objeto de estudio diario en nuestro laboratorio, así como por su gran importancia para el futuro de la biomedicina. El capítulo del desarrollo ilustró las claves de la formación embrionaria y nos dio también la oportunidad para hablar de algunos detalles de nuestras investigaciones. El sexo y la nutrición son temas fundamentales de acercamiento entre biología y sociedad, y nos pareció que introducir la dimensión biológica contribuiría a aproximar ambas vertientes. Llegamos así a los dos últimos capítulos, el cerebro y la evolución. El primero nos permitió adentrarnos en aquello que nos hace más humanos, la mente y la con-

ciencia, no para reducirlas a principios biológicos, sino para acercarnos a su contexto natural dentro de un marco científico, porque creemos firmemente que sabernos parte del mundo natural nos permite sentirnos aún más humanos. El último capítulo se dedicó a la evolución, hilo conductor de la vida y sustancia que nos amalgama y une como parte de un todo complejo al resto de los seres vivos. La evolución da la razón de ser a la vida y nos explica los mecanismos que originan la diversidad de los ecosistemas del planeta.

Todos estos temas forman parte de una idea común, la biología como ciencia que se instala firmemente en las distintas esferas so-

El reduccionismo en ciencia parte de la idea de que sólo puede entenderse el comportamiento de los sistemas complejos mediante el estudio de sus partes más simples

ciales con una meta integradora, que explora el mundo desde el prisma de lo natural y lo incorpora —lo vuelve a traer— a la experiencia diaria de nuestra sociedad. La biología es, sin duda, la ciencia que marcará a este siglo, así como la física marcó al siglo XX. Es una disciplina del conocimiento que propondrá —ya lo está haciendo— conductas y opiniones y que presenta la esperanza de un mundo donde la palabra enfermedad se encuentre desterrada, donde el concepto de hambre pase a ser historia y donde podamos conocernos a nosotros mismos en la medida en que nos independicemos de la ignorancia y las supersticiones. La biología está llamada a ser parte integral de la política científica del futuro y consejera de excepción de las políticas sociales.

### Adónde va la biología

Un tema común que ha caracterizado a la ciencia del siglo XX, y muy especialmente a la biología, es, sin lugar a dudas, su abuso de un reduccionismo práctico y materialista. El reduccionismo en ciencia parte de la idea de que sólo puede entenderse el comportamiento de los sistemas complejos mediante el estudio de sus partes más simples. En biología, esto significa que, en vez de estudiar el organismo en su conjunto, se estudian los componentes más elementales, las moléculas orgánicas (ver gráfico). La razón del éxito del reduccionismo es simple: funciona. Los métodos reduccionistas han permitido desentrañar la composición íntima de la materia viva y nos ha proporcionado las claves necesarias para luchar contra numerosas enfermedades. Son estos resultados tangibles los que permiten a la mayoría de los grupos de investigación conseguir financiación. Un ejemplo muy característico de una iniciativa de este tipo ha sido el Proyecto Genoma Humano. Miles de horas de esfuerzo y millones de dólares han alimentado y alimentan un programa de investigación que ha colmado de promesas el futuro diagnóstico y terapéutico de las enfermedades humanas.

¿Qué cabe esperar de los re-

## Opiniones sobre la integración y la complejidad

LA IDEA DE LA INTEGRACIÓN, de escapar del reduccionismo, encontró eco también en algunas de las respuestas de nuestros entrevistados, a los que les propusimos preguntas acerca del uso de otras disciplinas para enriquecer la esfera de la biología. Reconocer que el funcionamiento o la estructura de cualquier parte del cuerpo responde a una gran complejidad forma parte también del espíritu de este debate. He aquí extractos de las respuestas de algunos de ellos:

**Francis J. Crick:** En la biología no hay leyes en el sentido ordinario que se tiene en la física... Esto es así porque ha evolucionado por medio de la selección natural. Lo que tenemos en biología es una serie de mecanismos y a menudo hay excepciones a esos mecanismos.

**Renato Dulbecco:** La física, las matemáticas

y la informática son cada vez más importantes para la biología. Eran importantes también en el pasado, cuando no había métodos directos para estudiar los genes. Se requieren muchos métodos basados en modelos físicos y matemáticos para recoger los datos y también para interpretarlos, usando programas informáticos avanzados. El otro aspecto en el que estas disciplinas tienen impacto es en el desarrollo de drogas. El desarrollo moderno de la biología del cáncer sin estas disciplinas no podría realizarse.

**Rusti Gage:** La diferencia entre células madre nerviosas estriba en el ambiente local en el que se encuentran y que no les permite comportarse como tales. Si se las cultiva *in vitro* pueden dar lugar a cualquier tipo celular nervioso.

**Antonio García Bellido:** La comparación

entre especies cercanas o alejadas nos permitirá distinguir las operaciones génicas invariantes de las accesorias o coyunturales de una especie en particular. La utilidad de la biología evolutiva es teórica, es la que permite entender los principios biológicos.

**Wylie Vale:** El sistema neuroendocrino del hipotálamo comprende numerosas clases de células y una gran diversidad de señales químicas. Las funciones clave, como la regulación de la alimentación, presentan una redundancia considerable, con docenas de transmisores y hormonas que estimulan, e incluso muchas más que suprimen la alimentación. El uso combinado de estas señales múltiples proporciona un modo de amortiguar y elegir con precisión las respuestas.

**Chuck Stevens:** Lo único que realmente diferencia nuestro cerebro del de otros primates, además del tamaño, es nuestra habilidad para el lenguaje. Y no conozco nada más que sea especial en nuestra especie; el 99% de nuestro ADN es el mismo que el de un chimpancé, y nuestro cerebro bajo el microscopio es como el de un chimpancé. No será un único gen el responsable del lenguaje, sino alguna propiedad compleja emergente de la red genética que lo hace posible.

**José L. Sanz:** La biología evolutiva es la única rama de la ciencia que posee los conceptos y los métodos para analizar cómo se ha organizado la materia viva y qué mecanismos han generado la biodiversidad actual.

sultados de este proyecto para la investigación de la biología del futuro? Como apuntábamos en el primer capítulo, sólo tenemos las letras de la gran biblioteca del genoma. No sabemos dónde empiezan, dónde acaban ni dónde están colocados los libros de esta biblioteca. Y cuando lo sepamos, aún quedará saber qué pasa con las proteínas codificadas por cada gen, con quién interactúan y qué se deriva de esas interacciones, cómo dirigen el comportamiento celular para formar estructuras dinámicas que acaban generando los tejidos, los órganos y el propio individuo.

Para conseguir esto, la biología tendrá que dialogar cada vez más con la física, la química y las matemáticas para poder hacer frente a esta ingente cantidad de datos. En sintonía con esta preocupación se han propuesto diversas iniciativas analíticas de gran alcance, tales como la genómica, la proteómica, la metabolómica o la fisiómica. Todas ellas poseen en común el hecho de que se apoyan en herramientas de las ciencias de la información —uso intensivo de ordenadores, creación de algoritmos de búsqueda o modelado de los mecanismos biológicos— para analizar los datos obtenidos a gran escala mediante técnicas de última generación (técnicas *high-through-put*). Pero seguimos corriendo el peligro de caer en la misma estrategia reduccionista del siglo que hemos dejado atrás. Esta vez se trataría de un reduccionismo a gran escala. Donde antes se estudiaba un gen, ahora se estudiarán cientos de genes; donde antes se estudiaba una proteína, ahora se estudiarán miles de proteínas, y así sucesivamente.

### El paradigma genético

Tomemos como ejemplo el desarrollo embrionario y la relación entre genes y estructuras, entre genotipo y fenotipo. El problema no es la escala, la cantidad de información que manejemos, sino el concepto. La clave está en reconocer a los seres vivos como sistemas complejos y tratarlos como tales para su estudio. Desde el descubrimiento de la estructura del ADN, hace medio siglo, la biología del desarrollo ha utilizado el paradigma genético como marco general para la investigación, cayendo de lleno en la trampa reduccionista. En este paradigma, la idea fundamental está basada en la noción de que un gen o un conjunto de genes poseen funciones tales como la construcción de una extremidad, un órgano o un comportamiento determinado. El gen se convierte en el centro de atención de los programas de investigación y los esfuerzos se concentran en descubrir aquellos genes que supuestamente son responsables de generar estructuras o comportamientos específicos. Este salto entre genes y fenotipos no tiene en cuenta que un embrión pasa por múltiples etapas de desarrollo, con millones de reacciones moleculares y procesos celulares de forma coordinada para que cada órgano aparezca en un momento y un sitio oportuno, posea la forma apropiada y funcione adecuadamente.

Un ser vivo se desarrolla de un modo jerárquico, es decir, a medida que avanza en su desarrollo aparecen niveles de complejidad superiores que poseen elementos, estructuras y comportamientos emergentes. Esta jerarquía comienza con las moléculas precursoras y prosigue al crecer en complejidad con los genes, las proteínas, los corpúsculos celulares, las células, los tejidos y los órganos. Al pasar de un nivel de la jerar-

quía a otro hay un entramado de relaciones que genera niveles de organización que no pueden ser analizados desde los niveles inferiores. El ejemplo más radical lo proporciona el comportamiento humano: pretender, por ejemplo, que la existencia o no de determinada variante de un gen es responsable del comportamiento criminal sin prestar atención a los factores sociales es, simplemente, absurdo.

¿Cómo enfrentarse entonces a esta organización jerárquica de modo que se preserve la complejidad pero al mismo tiempo se puedan abstraer las propiedades más importantes de los sistemas de desarrollo biológicos? Se trata de llevar a cabo un programa de investigación en donde los métodos reduccionistas coexistan con la integración de sistemas. Así como la genómica y la proteómica precisan el uso de algoritmos matemáticos y la gestión de bases de datos masivas, la biología del desarrollo también deberá apoyarse mediante modelos matemáticos integradores y simulaciones por ordena-

dor. Un embrión en desarrollo es una red de redes donde las interacciones dentro de cada nivel, tales como molécula-molécula, célula-célula, etcétera, configuran un vasto sistema de relaciones dinámicas complejas.

El objetivo final de la biología del desarrollo es comprender los procesos morfogénicos, cómo se genera un órgano, qué tipo de fuerzas entran en juego para dar forma a un organismo, de qué modo la información lineal contenida en el ADN se traduce, reprocesa y se desenvuelve espacial y temporalmente para formar los numerosos componentes de un organismo y finalmente integrar los datos experimentales de todos los niveles de la organización biológica. Para que podamos llegar a esta ambiciosa meta habrá que emplear conceptos y técnicas derivadas de la ciencia de la complejidad. Los modelos y las simulaciones nos proporcionarán herramientas predictivas, arrojando nuevas ideas que podrán ser contrastadas en el laboratorio. Al alejarnos de un reduccionismo meto-

## INDER VERMA

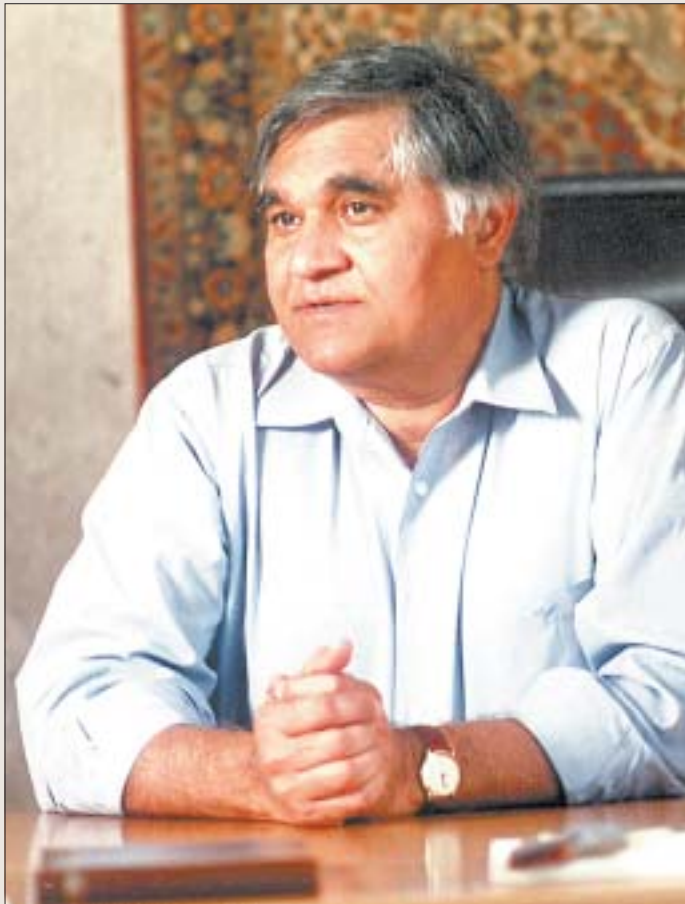
PROFESOR INVESTIGADOR DEL LABORATORIO DE GENÉTICA DEL INSTITUTO SALK

# “Disponemos de muchísima información y ahora tenemos que crear conocimiento”

Inder Verma lleva más de 25 años investigando sobre las bases moleculares del cáncer y el diseño de terapias génicas. Demostró por primera vez la existencia de una enzima capaz de sintetizar ADN a partir de ARN, las retrotranscriptasas. Más recientemente, su propuesta de utilizar el virus del sida como vehículo para introducir genes beneficiosos para la cura de enfermedades ha revolucionado el uso eficaz de las terapias génicas.

**Pregunta.** ¿Se han visto cumplidas las promesas de la terapia génica?

**Respuesta.** La terapia génica es una forma de medicina molecular que puede llegar a tener un gran impacto en la salud. Imagine un niño que ha nacido con 40.000 genes normales menos uno que no le deja coagular la sangre. Un corte o una caída provocará un hematoma que le producirá la muerte. ¿Qué se podía hacer hasta ahora? Se le suministra la proteína que le falta en la sangre o se le hacen transfusiones, con los riesgos de transmisión del sida y de hepatitis C. Ahora podemos introducir el gen que codifica esa proteína y el niño puede vivir una vida normal. El problema es cómo introducir esos genes. Lo que hemos hecho es usar el virus del sida, quitarle la parte nociva, dejarle la maquinaria para que se reproduzca e introducirle el gen para curar la hemofilia. No hay merma de la calidad de vida, porque no hay operaciones ni invasión del cuerpo para la curación. No me cabe duda de que en 5 o 10 años tendremos muchísimos ensayos clínicos que empezarán a arrojar resultados positivos. Hasta hoy, al menos seis niños viven una vida normal gracias a que se les introdujo



El investigador Inder Verma.

un gen que no les funcionaba en la médula ósea y ahora su sistema inmune es funcional.

**P.** Desde la llegada de la genética, la biología se ha hecho más y más reduccionista. ¿Es el momento de comenzar iniciativas de integración?

**R.** Desde luego. Antes pensábamos de abajo a arriba (bottom-up). Cogíamos al organismo más sencillo, le sacábamos un gen y lo estudiábamos para ver qué actividad tenía en otros organismos y finalmente en los humanos. Pero ahora también pensamos de arriba a abajo (top-down). Realmente el paradigma ha cambiado. Antes era un gen, una proteína y ya está. Ahora

parece que lo sabemos todo acerca de los genes y tenemos que integrar los datos para comprender cómo ocurre todo a la vez. Los problemas en biología no pueden resolverse recogiendo datos solamente, sino integrándolos. Tenemos muchísima información y ahora tenemos que crear conocimiento, con el concierto de la química, la física y la informática.

**P.** ¿Por qué es tan importante la ciencia básica?

**R.** La ciencia aplicada puede funcionar sin un conocimiento básico. Muchos de los medicamentos que utilizamos no sabemos qué efectos producen. Pero para comprender-

los, para poder cambiarlos y mejorarlos, tenemos que comprender la ciencia básica. Cada gobierno debería fomentar la ciencia básica porque de ella emerge la fascinación por la investigación y, sin esta fascinación, no se llegaría a los grandes descubrimientos que serán útiles a la sociedad.

**P.** ¿Cuál es el compromiso ético del biólogo moderno.

**R.** Los científicos trabajan dentro y para la sociedad. El científico está obligado a hacer participar al resto de la sociedad, lo que significa que tiene que educarla. La sociedad siempre sospecha del progreso, porque significa cambio de ideas y modos de vivir y a menudo cambios en las creencias religiosas. La ciencia depende sólo de lo que digan los datos. La mejor hipótesis se va al traste si los datos no la apoyan. Sean cual sean los valores éticos del momento hay que trabajar dentro de esos límites.

**P.** En la primera mitad del siglo XX, la eugenesia fue una política generalizada en muchos países. ¿Corremos el peligro de caer de nuevo en esa trampa a raíz del Proyecto Genoma Humano?

**R.** Siempre existe esa posibilidad. Cuando se descubrió la electricidad lo único que se pensaba era en generar luz y ahora la usamos para ejecutar prisioneros o torturarlos. Creo que si se trabaja dentro del marco de la sociedad no crearemos un nuevo tipo de eugenesia. Pero hay que estar alerta. El mejor legado del Proyecto Genoma Humano es que ha estimulado la imaginación acerca de la biología. En los próximos 30 o 40 años nos habremos librado de la mayoría de las enfermedades y podremos preguntarnos las grandes cuestiones acerca de la naturaleza humana.

**Pretender que la existencia o no de determinada variante de un gen es responsable del comportamiento criminal sin prestar atención a los factores sociales, es, simplemente, absurdo**

**Al alejarnos de un reduccionismo metodológico ciego, nos acercaremos cada vez más a la posibilidad de comprender la maravillosa complejidad de la vida**

dológico ciego, nos acercaremos cada vez más a la posibilidad de comprender la maravillosa complejidad de la vida.

### Mensaje final

El mensaje final se llama integración. La necesidad de integrar el conocimiento básico para generar un conocimiento global. De fomentar un tipo de ciencia que sea capaz de descifrar los detalles más íntimos de las estructuras biológicas y al mismo tiempo comience a responder a las grandes preguntas acerca de la vida. La importancia que para el desarrollo de un país traerá el llevar a cabo iniciativas integradoras de este tipo en el ámbito de la biología es extraordinaria, ya que está en juego no sólo el conocimiento, de un valor incalculable, sino también la oportunidad de devolver a la sociedad réditos palpables a través de la mejora de los alimentos y la erradicación de enfermedades. España debe responder a este reto y no puede permitirse el lujo de quedarse descolgada de la élite de la investigación mundial.