

[dx.doi.org/10.17488/RMIB.40.1.9](https://doi.org/10.17488/RMIB.40.1.9)

E-LOCATION ID: e201808EE1

## Breve Descripción de la Biología Sintética y la Importancia de su Relación con otras Disciplinas

### Brief description of Synthetic Biology and the importance of its relationship with other disciplines

*L. A. Muñoz-Miranda<sup>1</sup>, I. Higuera-Ciapara<sup>1</sup>, A. C. Gschaedler-Mathis<sup>1</sup>, L. C. Rodríguez-Zapata<sup>2</sup>, A. Pereira-Santana<sup>1</sup>, L. J. Figueroa-Yáñez<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>Centro de Investigación y Asistencia en Tecnología y Diseño del Estado de Jalisco (CIATEJ)

<sup>2</sup>Centro de Investigación Científica de Yucatán, A. C. (CICY)

#### RESUMEN

La biología sintética (SynBio) es una disciplina de reciente aparición que sirve para diseñar o re-diseñar sistemas biológicos y otorgarles cualidades mejoradas o nuevas cualidades. En la SynBio el diseño de nuevos sistemas biológicos requiere de herramientas moleculares muy precisas, tales como: a) la bioinformática, b) la secuenciación NGS (Next Generation Sequencing), el ensamble y/o síntesis de ADN c) y la edición de genomas a través de CRISPR-Cas9. En la SynBio encontramos además otras disciplinas con un perfil más hacia el ámbito social, las cuales tocan aspectos éticos, legales, filosóficos y económicos, considerándose así una multidisciplina. La SynBio está propiciando el desarrollo de nuevas tecnologías (emergentes) partiendo de una óptica ingenieril. En la SynBio, al ADN se le entiende de forma práctica y abstracta como una serie de partes que se pueden ensamblar en cierto orden para obtener los productos deseados una vez que se conoce la funcionalidad de cada parte. La SynBio ha dado pie a una nueva concepción de la economía a nivel mundial y por consecuencia se ha tomado muy seriamente el término Bioeconomía como una nueva disciplina que transformará a las sociedades.

**PALABRAS CLAVE:** Biología Sintética; Edición de genomas; Bioeconomía

### ABSTRACT

Synthetic biology (SynBio) it is considered a very recent discipline. View as a tool serves to design or re-design biological systems, giving them improved qualities or new qualities. In the SynBio, the design of new biological systems requires very precise molecular tools, such as: a) bioinformatics, b) sequencing NGS (Next Generation Sequencing), assembly and synthesis of DNA c) and CRISPR-Cas9 genome editing. Within the SynBio there are other social profile disciplines which concerned to ethical, legal, philosophical, and economic, and for that reason it is considered a multidiscipline. The SynBio is promoting the development of new (emerging) technologies based on an engineering perspective. In SynBio, DNA is understood in a practical and abstract way as a series of parts that can be assembled in a certain order to obtain the desired products once the functionality of each part is known. The SynBio has given rise to a new conception of the economy worldwide and consequently the term Bioeconomy is already taken very seriously as a new discipline that will transform societies.

**KEYWORDS:** Synthetic Biology; Genome editing; Bioeconomy.

### Correspondencia

DESTINATARIO: Luis Joel Figueroa Yáñez  
INSTITUCIÓN: Centro de Investigación y Asistencia en  
Tecnología y Diseño del Estado de Jalisco (CIATEJ)  
DIRECCIÓN: Av. Normalistas #800, Colinas de La Normal,  
C, P. 44270, Guadalajara, Jalisco, México  
CORREO ELECTRÓNICO: lfigueroa@ciatej.mx

### Fecha de recepción:

29 de septiembre de 2018

### Fecha de aceptación:

11 de enero de 2019

## INTRODUCCIÓN

La conformación de toda sociedad humana es moldeada por un adecuado suministro de productos que suplan las necesidades básicas para su desarrollo presente y futuro. La demanda de dichas necesidades básicas, que van desde medicamentos, alimentos, materias primas, entre otros, han ido en constante aumento debido a la creciente población humana. Ante todo esto, la Biología Sintética (SynBio) ofrece nuevas alternativas sustentables para la adquisición de productos que suplan dichas necesidades. La SynBio es una disciplina que se ha desarrollado de manera gradual a partir del siglo pasado y para entenderla como concepto es útil situarle dentro de varios periodos históricos que involucran hitos importantes en el impulso del conocimiento científico [1]. Los acontecimientos científicos más relevantes que le han dado a la SynBio una presencia central dentro de esta revolución bio-industrial se encuentran los siguientes: el descubrimiento y los avances logrados en la regulación génica (e.g. el operón LacZ); el perfeccionamiento de las técnicas de ADN recombinante y la ingeniería genética; el lanzamiento del proyecto genoma; la secuenciación Sanger; el perfeccionamiento de la técnica de la Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR por sus siglas en inglés); la generación de bases de datos mundiales tales como NCBI, GeneBank y EMBL-net; la optimización de nuevas tecnologías de Secuenciación de Nueva Generación (NGS's) para la decodificación del ADN; el ensamble Gibson; el uso de la herramienta de edición de genomas CRISPR-Cas9, los modelos computacionales de célula completa; así como la reciente creación de la bacteria sintética *Mycoplasma mycoides* JCVI-syn 3.0 [1-3].

### Definición del concepto Biología Sintética

Para entender el concepto de SynBio es necesario que primero definamos un sistema biológico como el conjunto de partes similares que trabajan en armonía para cumplir alguna función fisiológica determinada. La

interacción de sistemas biológicos da lugar a una red de sistemas que, a su vez, pueden organizarse para dar lugar a procesos de mayor complejidad. El estudio de los sistemas biológicos ha dado lugar al desarrollo de nuevas técnicas y metodologías enfocadas al conocimiento de la adaptación, la evolución y la interacción entre organismos. Dichas herramientas han abierto el camino para el estudio de los organismos desde una nueva perspectiva: la generación de nuevos sistemas biológicos no existentes en la naturaleza para la obtención de productos de interés para el hombre.

La SynBio se puede definir entonces como una disciplina útil para diseñar y construir nuevas partes, mecanismos y sistemas biológicos, o re-diseñar sistemas biológicos existentes y otorgarles nuevas y mejores cualidades con un propósito definido. A partir de ella, es posible desarrollar nuevas metodologías para estudiar la funcionalidad de los propios sistemas biológicos. Los sistemas biológicos sintéticos deben reunir características muy específicas para ser considerados como tales, por ejemplo: a) ser computacionalmente predecibles, b) deben ser medibles, c) controlables y d) transformables (adicionar funciones y/o regular funciones existentes) [4, 5].

Dependiendo del nivel en el que se observa un sistema (ADN/ARN, proteínas, metabolitos, interacciones intracelulares y redes regulatorias) es posible conocer el perfil dinámico de un organismo. En conclusión, la SynBio ha evolucionado en una ciencia esencialmente interdisciplinaria que estudia las interacciones de los múltiples componentes y el comportamiento colectivo de una célula u organismo [6].

### La SynBio y su relación con otras disciplinas

El diseño de nuevos sistemas biológicos a través de la SynBio involucra la interacción de una gran variedad de disciplinas científicas tales como la química, la biología, la física, la ingeniería, las matemáticas, la esta-

dística, las ciencias computacionales, entre otras más. Por consecuencia, la SynBio se considera un campo necesariamente multidisciplinario el cual presenta un gran potencial tecnológico para el desarrollo de nuevos productos, entre los cuales podríamos destacar: medicamentos a bajos costos, biocombustibles, plásticos biodegradables, la implementación de la terapia génica y/o molecular, por mencionar algunos. Cabe señalar que especialidades aparentemente distantes como la bioseguridad y la bioética forman parte fundamental en la base del conocimiento de esta disciplina, aunque no pertenezcan al campo tecno-científico [4, 7].

En un esfuerzo por hacer asequible la concepción de los principales elementos que integran a la SynBio, Lee y colaboradores [4] proponen tres etapas para la construcción de un sistema biológico sintético: a) la decodificación y análisis de los genomas de los diferentes sistemas biológicos, b) la síntesis de las partes que integran un genoma y el ensamble de cada una de ellas, y por último c) el uso de las herramientas de edición de genomas. Entre los factores esenciales para el impulso de esta disciplina encontramos: las nuevas herramientas bioinformáticas que relacionan, almacenan y procesan grandes bases de datos; el desarrollo del súper-computo; así como el diseño de nuevos plásmidos mejorados que incluyen gARN's y Cas9. Sin embargo la utilización de la herramienta de edición de genomas CRISPR-Cas9 ha sido el detonador en el avance de ella debido al enorme potencial que tiene en la generación del conocimiento básico y aplicado de genes funcionales y su regulación [4, 8].

### **Disciplinas sociales que impactan directamente a la SynBio**

Por la relevancia de los múltiples elementos antes mencionados que conforman a la SynBio, es importante hacer énfasis en otras disciplinas que involucran aspectos éticos, legales, filosóficos y económicos. De hecho, tal es la importancia de estas disciplinas que al día de hoy continua el debate sobre la adjudicación del

descubrimiento y las variantes ligadas a la herramienta CRISPR-Cas9 [8]. Un ejemplo de los muchos debates legales alrededor de CRISPR-Cas9 más recientes, es la revocación de una solicitud de patente otorgada inicialmente al Broad Institute del Massachusetts Institute of Technology de la Universidad de Harvard la cual ha sido rechazada por la oficina de patentes europea [9].

Es importante mencionar que los investigadores involucrados en el desarrollo de CRISPR-Cas9 es amplio; sin embargo, de manera ética y otorgando el debido reconocimiento, cabe mencionar algunos de los más influyentes: Yoshizumi Ishino, Francisco Mojica, Guadalupe Juez, Ruud Jansen, Eugene Koonin, Rodolphe Barrangou, Philippe Horvath, Jennifer Doudna, Blake Wiedenheft, Martin Jinek, Emmanuelle Charpentier, Krzysztof Chylinski, Feng Zhang, Karl Deisseroth, Edward Boyden, George Church, entre otros [10].

La SynBio es tema de un gran debate ético y filosófico a nivel mundial debido al impacto en su uso como herramienta. Al día de hoy existen diversas publicaciones referentes al tema ético de su aplicación tales como: *Synthetic Biology and Morality* de Kaebnick y Murray, *Synthetic Biology, Social and Ethical Challenges* de Balmer y Martin, *Synthetic Biology at the Limits of Science* de Nordmann, *Life by design: Philosophical perspectives on synthetic biology* de Bensaude.

### **El crecimiento exponencial de la SynBio en la solicitud de patentes**

Van Doren y col., [11] realizaron un estudio sobre la relación de la tendencia que han seguido las solicitudes de patente ligadas al tema de biología sintética desde 1990 al 2010 y observaron que: a) existe un aumento en la actividad anual de solicitudes, de acuerdo al desarrollo de la SynBio y con base en sus aplicaciones, b) cuando se observa por área de aplicación, las principales patentes parecen ser más relevan-

tes para los sectores médico, energético e industrial, c) entre los principales solicitantes se encuentren los EE.UU., Japón y detrás un considerable número de países europeos y d) las universidades así como las empresas son los principales sectores en la solicitud de distintos tipos de patentes. Las solicitudes de patente en el tema de la SynBio han incrementado principalmente en áreas como la biotecnología médica, industrial y energética promovidas especialmente por universidades e industrias.

### **Percepción de la SynBio en la sociedad como una herramienta biotecnológica**

La SynBio como concepto tiene una percepción tanto positiva como negativa en la sociedad a nivel mundial; sin embargo, es innegable el gran potencial que posee en áreas como el de la medicina. Posiblemente, es en este campo donde menor resistencia podría sufrir respecto a su uso ya que muy probablemente su percepción gane su total legitimidad debido a lo que esta representa en el área de la terapia génica, esto en comparación a la percepción que se tuvo desde un inicio durante su desarrollo y aplicación en los cultivos transgénicos. Finalmente, su estudio, aplicación y uso es de un enorme interés en el campo de la salud y la industria en general [12].

En encuestas realizadas en los EE.UU sobre la percepción existente respecto a la SynBio, esta es catalogada como una disciplina peligrosa que tendría que ser sujeto de regulación; sin embargo muchos países alrededor del mundo aún están trabajando sobre los temas regulatorios [13]. Por otro lado, hoy en día se enfrenta la disyuntiva respecto a que, la SynBio debe ser un conocimiento científico abierto al público; en el aspecto ético y legal esto plantea un gran dilema debido al impacto que existe al modificar el genoma de los sistemas biológicos sin el conocimiento científico básico de la función de los genes. Diferentes agrupaciones a nivel mundial han surgido para “democratizar la SynBio”, tales como la ya extinta Glowing Plant, así

como las agrupaciones aún vigentes como iGEM y Biohackers DIYBIO [14, 15]. En México la legislación acerca del tema aún está en discusión, sin embargo, existe guías internacionales en donde podemos basarnos para el adecuado trabajo experimental relacionado a la SynBio [16].

### **Alcances y perspectivas de la SynBio**

En el 2009 Gibson y col., [17] perteneciente al grupo de Craig Venter, reportaron el diseño, síntesis y ensamble de un genoma completo. Sintetizaron 1.08 Mb del genoma de la bacteria *Mycoplasma mycoides* llamado JCVI-syn1.0 el cual iniciaron a partir de la información de la secuencia genómica digitalizada. Después trasplantaron el genoma químicamente sintetizado dentro de *Mycoplasma capriculum* (célula receptora) la cual fue controlada solo por el cromosoma sintético diseñado de *M. mycoides*. A raíz de estos grandes descubrimientos, la SynBio se ha convertido en un enorme campo de exploración y de oportunidades surgiendo así empresas como Human Longevity Incorporation y Caribou Biosciences, Inc. [18, 19].

En 2015, William C. Campbell, Satoshi Ōmura y Youyou Tu obtuvieron el premio Nobel de fisiología o medicina por haber logrado la síntesis de una droga antimalárica mediante la modificación de la regulación de la vía del mevalonato mediante la introducción de doce genes de *Artemisia annua* en la levadura *S. cerevisiae*. La SynBio al ser una herramienta molecular tan poderosa y por estar basada en tres grandes pilares de conocimiento: la bioinformática, el ensamble y síntesis de genomas y la edición de genomas, es objeto de atención mundial; a raíz del entendimiento de la funcionalidad de los genes, especialmente en humanos, el tema de la terapia génica, por ejemplo, se convierte en un tema muy relevante [20].

Existen tecnologías y/o herramientas emergentes que se basan en el uso del conocimiento generado por la SynBio, tales como: bioinformática de súper cómputo

cuántico; biobricks, para construir circuitos que generan nuevos diseños de plásmidos; ensamble de genes ssODN's; optogenética; silenciamiento, reemplazo y regulación de genes mediante herramientas de edición (ZNF, TALEN, CRISPR-Cas9); nanoingeniería; selex o aptámeros para hacer dispositivos para diagnóstico; dispositivos o simuladores metabólicos (órgano chips); terapia génica; *phantoms*, que simulan propiedades electromagnéticas de tejidos y órganos; teletransportador biológico para la colonización de planetas y almacenamiento de datos utilizando memoria de ácidos nucleicos (NAM) [21-28].

### **El surgimiento del término Bioeconomía en la SynBio**

Flores-Bueso y cols., [2] publicaron que a raíz del desarrollo de todas estas nuevas herramientas relacionadas a la SynBio, se está revolucionando la industria biotecnológica y abriendo nuevos mercados, conduciendo a una nueva área emergente que se ha denominado Bioeconomía. En su trabajo mencionan que las empresas relacionadas a la SynBio se han expandido a casi 40 países y casi 700 organizaciones, además de haberse fundado casi 530 nuevas agencias relacionadas al tema; por lo tanto, es evidente que esta área está impactando totalmente la demanda creciente relacionada con la alimentación, la salud, la energía, etc., además de ser vista como una herramienta biotecnológica que puede ser útil para aminorar los efectos del cambio climático.

La Biología Sintética tiene un mercado actual valuado en aproximadamente 3.9 billones de dólares y se espera que tenga un crecimiento de alrededor del 24.4% anual. Se predice que para el 2021 alcance los 11.4 billones de dólares. Si la SynBio toma las riendas

de la Bioeconomía, su contribución podría ser un fenómeno poco esperado, pues se cree que puede dar lugar al desarrollo social y de comunidades con base en las iniciativas de integración y aceptación de la industria, gobiernos y mercados.

### **CONCLUSIONES**

La biología sintética continúa diariamente su desarrollo vertiginoso con un futuro muy prometedor. El conocimiento científico logrado en el siglo XX y parte del siglo XXI en materia de biología molecular y genética, ha permitido la conceptualización y aplicabilidad de nuevas tecnologías y disciplinas encaminadas a la salud, industria y energía.

La SynBio es una herramienta con altas expectativas y potencial socioeconómico. Es probable que su campo de acción crezca de manera exponencial en la próxima década con base a los nuevos desarrollos, patentes e industrias que se están creando y desarrollando. El traslado de los beneficios de esta tecnología del laboratorio al campo va de la mano con las regulaciones que aplican a la salud, al ambiente, a la seguridad alimentaria y la gobernabilidad, por mencionar algunas. Sin embargo, la falta de información y la manera de comunicar las ventajas y desventajas de esta tecnología es importante abordarse debido a que mucho del cuestionamiento social proviene de la falta de conocimiento o simplemente se debe a un entendimiento distinto en términos científicos básicos. La bioética como herramienta de certidumbre o de razón será finalmente una disciplina muy poderosa a la hora de responder sobre la pertinencia de la aplicabilidad de organismos diseñados o de la edición de genomas en humanos como parte de una terapia génica. Si la regulación y la aceptación social en la aplicación de estas tecnologías se articula será de mucho beneficio para la sociedad.

## REFERENCIAS

- [1] Cameron DE, Bashor CJ, Collins JJ. A brief history of synthetic biology. *Nat Rev Microbiol* 2014; 12: 381-390. DOI: [10.1038/nrmicro3239](https://doi.org/10.1038/nrmicro3239)
- [2] Flores Bueso Y, Tangney M. Synthetic Biology in the Driving Seat of the Bioeconomy. *Trends Biotechnol* 2017; 35: 373-378. DOI: [10.1016/j.tibtech.2017.02.002](https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2017.02.002)
- [3] Hughes RA, Ellington AD. Synthetic DNA synthesis and assembly: Putting the synthetic in synthetic biology. *Cold Spring Harb Perspect Biol*; 9. Epub ahead of print 2017. DOI: [10.1101/cshperspect.a023812](https://doi.org/10.1101/cshperspect.a023812)
- [4] Lee BR, Cho S, Song Y, et al. Emerging tools for synthetic genome design. *Mol Cells* 2013; 35: 359-370. DOI: [10.1007/s10059-013-0127-5](https://doi.org/10.1007/s10059-013-0127-5)
- [5] Li, Yinqing, Yun Jiang, He Chen, Weixi Liao, Zhihua Li, Ron Weiss and ZX. Modular construction of mammalian gene circuits using TALE transcriptional repressors. *Nat Chem Biol* 2015; 11: 207-213. DOI: [10.1038/nchembio.1736](https://doi.org/10.1038/nchembio.1736)
- [6] Liu D, Hoynes-O'Connor A, Zhang F. Bridging the gap between systems biology and synthetic biology. *Front Microbiol* 2013; 4: 1-8. DOI: [10.3389/fmicb.2013.00211](https://doi.org/10.3389/fmicb.2013.00211)
- [7] Pretorius IS. Synthetic genome engineering forging new frontiers for wine yeast. *Crit Rev Biotechnol*; 8551. Epub ahead of print 2016. DOI: [10.1080/07388551.2016.1214945](https://doi.org/10.1080/07388551.2016.1214945)
- [8] Doudna JA, Charpentier E. The new frontier of genome engineering with CRISPR-Cas9. *Science* (80- ) 2014; 346: 1258096-1258096. DOI: [10.1038/nj0503](https://doi.org/10.1038/nj0503)
- [9] Mitchell S. CRISPR-Cas9 - from gene editing to EPO patent law editing?, <https://www.udl.co.uk/insights/crispr-cas9-from-gene-editing-to-epo-patent-law-editing> (2018, accessed 28 September 2018)
- [10] Lander ES. The Heroes of CRISPR. *Cell* 2016; 164: 18-28. DOI: [10.1016/j.cell.2015.12.04](https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.12.04)
- [11] van Doren D, Koenigstein S, Reiss T. The development of synthetic biology: A patent analysis. *Syst Synth Biol* 2013; 7: 209-220. DOI: [10.1007/s11693-013-9121-7](https://doi.org/10.1007/s11693-013-9121-7)
- [12] Sha H, Wang D, Yan D, et al. Chimaeric antigen receptor T-cell therapy for tumour immunotherapy. *Biosci Rep* 2017; 37: BSR20160332. DOI: [10.1042/BSR20160332](https://doi.org/10.1042/BSR20160332)
- [13] Research Associates H. Awareness & Impressions Of Synthetic Biology, <https://www.cbd.int/doc/emerging-issues/emergingissues-2013-07-WilsonCenter-SynbioSurvey-en.pdf> (2013).
- [14] Goodman C. Engineering ingenuity at iGEM. *Nat Chem Biol* 2008; 4: 13. DOI: [10.1038/nchembio0108-13](https://doi.org/10.1038/nchembio0108-13)
- [15] Loera M. Biohacking en México: talento y visión - red synbioMX, <https://synbiomx.org/2017/07/08/biohacking-en-mexico-talento-y-vision/> (2017, accessed 19 September 2018).
- [16] Howard J, Murashov V, Schulte P. Synthetic biology and occupational risk. *J Occup Environ Hyg* 2017; 14: 224-236. DOI: [10.1080/15459624.2016.1237031](https://doi.org/10.1080/15459624.2016.1237031)
- [17] Gibson DG, Young L, Chuang RY, et al. Enzymatic assembly of DNA molecules up to several hundred kilobases. *Nat Methods* 2009; 6: 343-345. DOI: [10.1038/nmeth.1318](https://doi.org/10.1038/nmeth.1318)
- [18] Fleming N. Edit Your Future with a Career in CRISPR. *NatureJobs*. *NatureJobs*. DOI: [10.1038/nj0503](https://doi.org/10.1038/nj0503)
- [19] Kowalski H. Human Longevity, Inc. Completes \$220 Million Series B Financing - Human Longevity, Inc., <https://www.humanlongevity.com/human-longevity-inc-completes-220-million-series-b-financing/> (2016, accessed 19 September 2018).
- [20] Ro DK, Paradise EM, Quellet M, et al. Production of the antimalarial drug precursor artemisinic acid in engineered yeast. *Nature* 2006; 440: 940-943. DOI: [10.1038/nature04640](https://doi.org/10.1038/nature04640)
- [21] Deisseroth K. Optogenetics. *Nat Methods* 2011; 8: 26-29. DOI: [10.1038/nmeth.f.324](https://doi.org/10.1038/nmeth.f.324)
- [22] Church GM, Gao Y, Kosuri S. Next-generation digital information storage in DNA. *Science* (80- ) 2012; 337: 1628. DOI: [10.1126/science.1226355](https://doi.org/10.1126/science.1226355)
- [23] Gaj T, Gersbach CA, Barbas CF. ZFN, TALEN, and CRISPR/Cas-based methods for genome engineering. *Trends Biotechnol* 2013; 31: 397-405. DOI: [10.1016/j.tibtech.2013.04.004](https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2013.04.004)
- [24] Chao R, Yuan Y, Zhao H. Recent Advances in DNA Assembly Technologies. *FEMS Yeast Res* 2015; 15: 1-9. DOI: [10.1111/1567-1364.12171](https://doi.org/10.1111/1567-1364.12171)
- [25] Darmostuk M, Rimpelova S, Gbelcova H, et al. Current approaches in SELEX: An update to aptamer selection technology. *Biotechnol Adv* 2014; 33: 1141-1161. DOI: [10.1016/j.biotechadv.2015.02.008](https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2015.02.008)
- [26] MacDonald IC, Deans TL. Tools and applications in synthetic biology. *Adv Drug Deliv Rev* 2016; 105: 20-34. DOI: [10.1016/j.addr.2016.08.008](https://doi.org/10.1016/j.addr.2016.08.008)
- [27] Kitada T, DiAndreth B, Teague B, et al. Programming gene and engineered-cell therapies with synthetic biology. *Science* (80- ); 359. Epub ahead of print 2018. DOI: [10.1126/science.aad1067](https://doi.org/10.1126/science.aad1067)
- [28] Dietzel A. Microsystems for pharimatechnology: Manipulation of fluids, particles, droplets, and cells. 2016. Epub ahead of print 2016. DOI: [10.1007/978-3-319-26920-7](https://doi.org/10.1007/978-3-319-26920-7)