

PLANIFICACIÓN PROYECTO 3: ANÁLISIS DE PRECIOS SOMBRA EN LA POLARIZACIÓN DE MACRÓFAGOS (M1/M2) BAJO ESCASEZ DE RECURSOS

ELKIN NAVARRO (UNIVERSIDAD SIMÓN BOLÍVAR) & CLAUDIO
LÓPEZ-FERNÁNDEZ (UCHILE)

1. RESUMEN DEL PROBLEMA.

El *Flux Based Analysis* (FBA) estándar nos entrega información sobre condiciones óptimas que busca una célula para maximizar su biomasa. Para macrófagos es posible aplicarlo al estudiar su polarización (De M1 a M2). Sin embargo, los macrófagos en entornos hostiles (como el “Microambiente” Tumoral o tejidos isquémicos) no logran polarizarse correctamente, no porque carezcan de genes que se lo permitan, sino porque carecen del “presupuesto” proteómico para construir la maquinaria enzimática necesaria. Para modelar redes metabólicas utilizando información enzimática, se utiliza una alternativa al FBA, el modelo *Genome-scale model with Enzymatic Constraints using Kinetics and Omics* (GECKO). Al incluir esta información adicional, es posible construir un modelo mucho más realista. Al tratarse de un problema de optimización, es posible utilizar GECKO para encontrar los “Precios Sombra Proteómicos” λ_i . Éstos identificarían qué enzimas específicas, si su costo de síntesis aumentara incluso un 1%, causarían un colapso total del fenotipo M1, forzando una transición al estado M2. De esta forma podrían describirse de mejor manera el comportamiento de macrófagos bajo un “Estrés Global de Síntesis de Proteínas” dado por alguna enfermedad o tumor. El objetivo de este proyecto sería implementar algoritmos como GECKO en el contexto de macrófagos para así poder formar una red de enzimas y su sensibilidad para su polarización.

Es importante notar que ciertas condiciones pueden discapacitar, sin alterar los genes, la eficiencia enzimática de los macrófagos, como lo puede ser el lactato en un tumor. Un gran aporte al proyecto sería desarrollar un script de optimización bi-nivel, semejante a *OptKnock*, que identifique el conjunto mínimo de perturbaciones en el recambio enzimático necesarias para “atrapar” a un macrófago en un estado metabólico específico.

2. ENTREGABLES.

El practicante a cargo de este proyecto deberá entregar:

- Un repositorio de códigos comentados para la implementación del modelo. La idea es que pueda ser comprendido por personas ajenas al contexto matemático.
- Un pequeño informe en markdown que explique cómo usar el modelo, desde su instalación hasta su aplicación. Este sería parte del repositorio.
- Una presentación al equipo de inmunología del CICV, mostrando resultados y explicando el desarrollo proyecto.

3. DESGLOSE SEMANAL

El trabajo se dividirá en 4 semanas con reuniones con el supervisor cada 1 o 2 días. Cada semana, en función del avance, con el supervisor se definirán entregables para esa semana. Las semanas debiesen seguir la siguiente línea:

- **(Semana 1: Análisis del estado del arte.):** El practicante a cargo del proyecto deberá investigar sobre el algoritmo y cómo ha sido implementado, notando las dificultades y/o problemas que puedan ocurrir. También deberá investigar de qué forma se ha estudiado a los macrófagos/neutrófilos usando GECKO.
- **(Semana 2 y 3: Implementación.)** El practicante a cargo del proyecto dedicará 2 semanas a la implementación del algoritmo para el contexto deseado. Para que el proyecto funcione, se necesitará usar GECKO 3.0 para extraer datos proteómicos del Human Protein Atlas específicos para macrófagos y crear un modelo basal.
- **(Semana 4: Presentación.)** El practicante a cargo del proyecto deberá comentar todos sus códigos para la entrega final y preparar un informe markdown que explique su instalación, funcionamiento y aplicación. También deberá preparar una presentación al resto del equipo de inmunología del CICV, considerando las simplificaciones necesarias para un público ajeno al modelamiento matemático.

4. REFERENCIAS.

Para el desarrollo de este proyecto será útil consultar las siguientes referencias:

- Ma, Ruihua et al. *Tumor cell-derived microparticles polarize M2 tumor-associated macrophages for tumor progression*. Oncoimmunology vol. 5,4 e1118599. 18 Feb. 2016.
doi:10.1080/2162402X.2015.1118599
- Chen, Y., Gustafsson, J., Tafur Rangel, A. et al. *Reconstruction, simulation and analysis of enzyme-constrained metabolic models using GECKO Toolbox 3.0*. Nat Protoc 19, 629–667 (2024).
<https://doi.org/10.1038/s41596-023-00931-7>
- Repositorio de códigos, tutoriales de instalación y guías de uso de GECKO: <https://github.com/SysBioChalmers/GECKO>