



# Estudio *in silico* de la reprogramación metabólica durante la transición epitelio-mesénquima

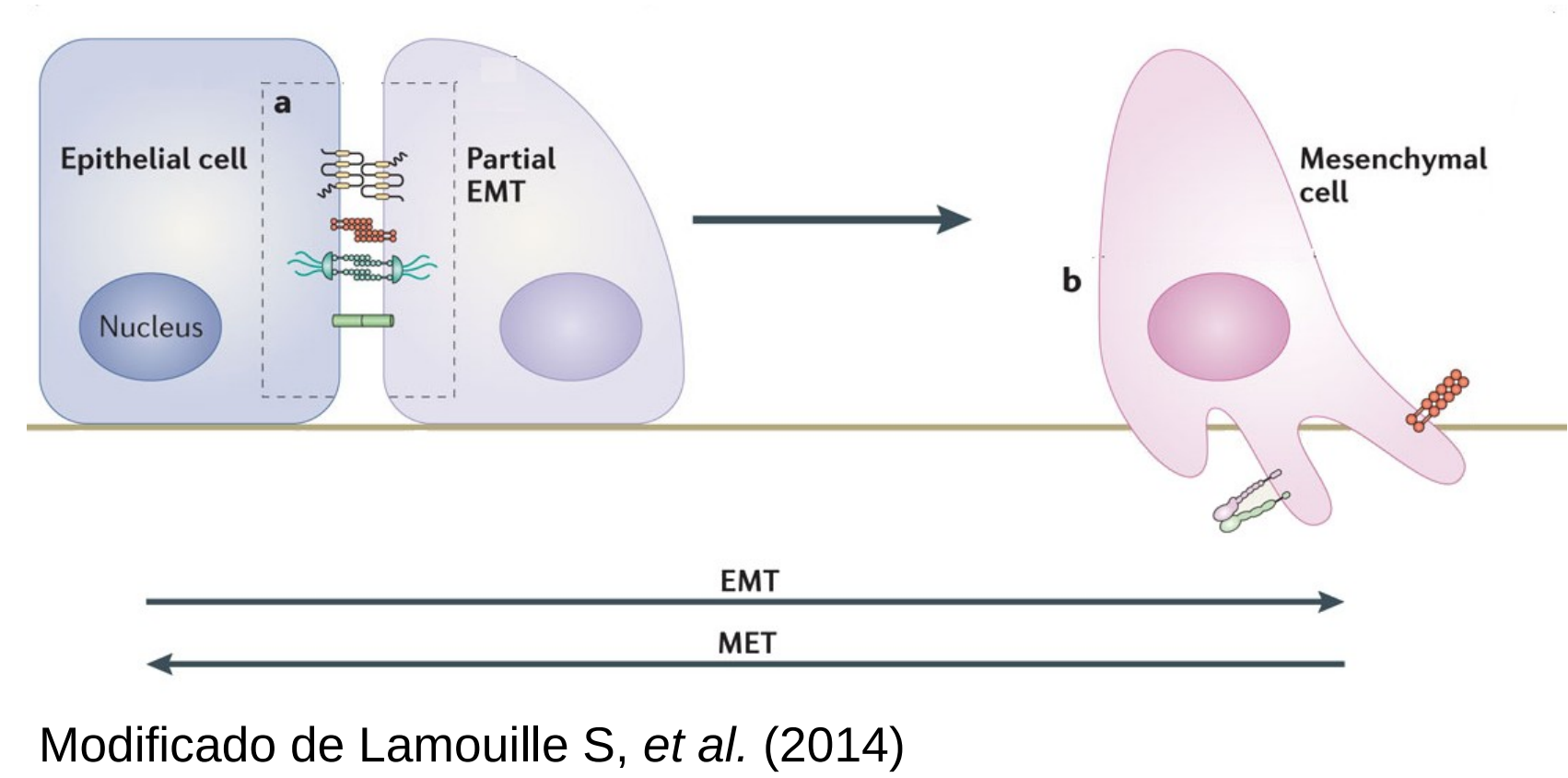
Matadamas G Meztli<sup>1</sup>, Rojas C Emilio<sup>2</sup>, Zazueta M Cecilia<sup>3</sup>, Resendis A Osbaldo<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Instituto Nacional de Medicina Genómica, <sup>2</sup>Instituto de Investigaciones Biomédicas, <sup>3</sup>Instituto Nacional de Cardiología



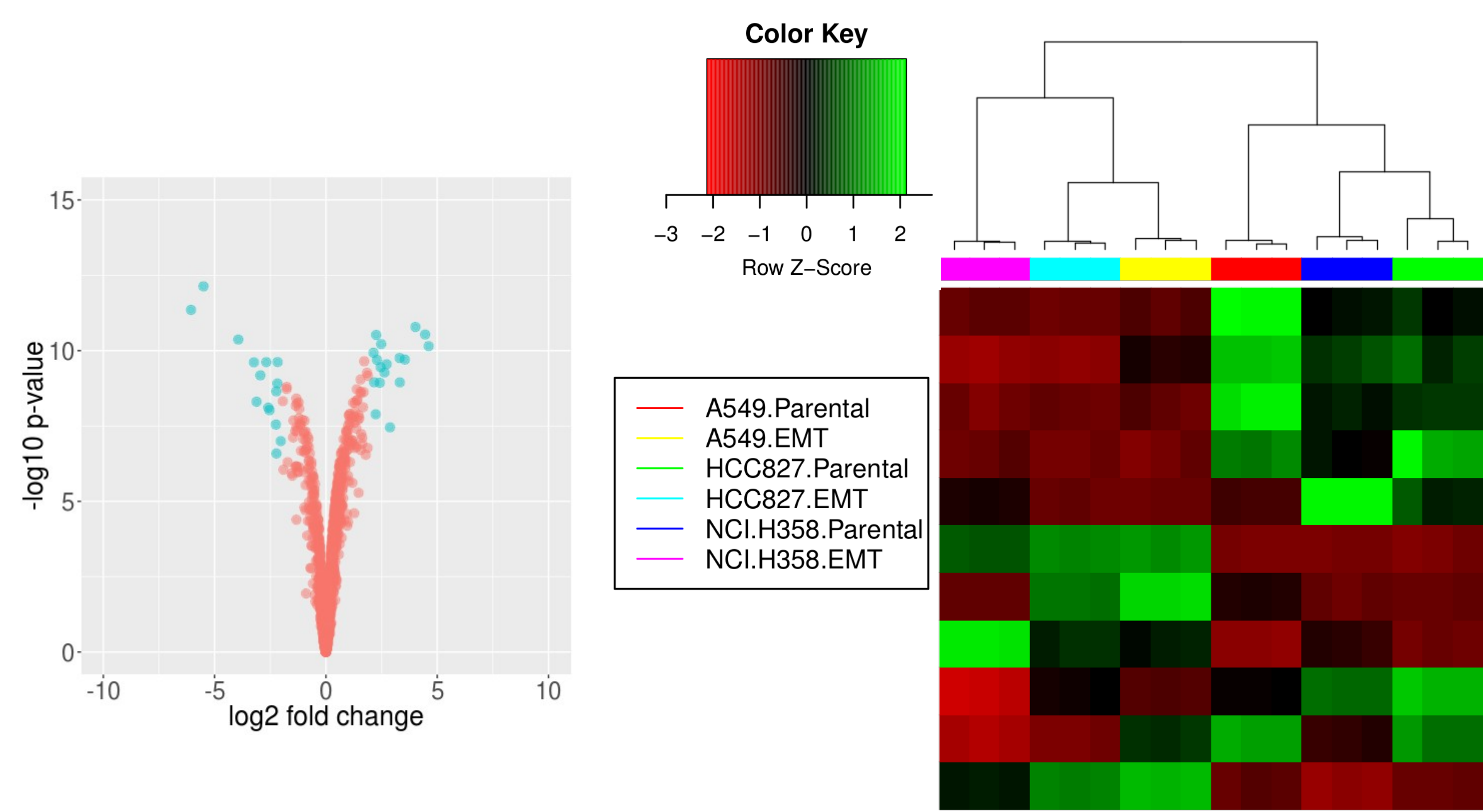
## Introducción

Uno de los mecanismos fundamentales para que se desarrolle la metástasis es la transición epitelio-mesénquima (EMT). Durante la transición las células pierden sus uniones celulares, su polaridad apical basal y reorganizan su citoesqueleto, lo que les permite migrar a otros tejidos y resistir apoptosis<sup>1</sup>. Existe evidencias de que ocurre una reprogramación metabólica durante este fenómeno. Recientemente se han producido datos masivos<sup>2</sup> que permiten explorar las alteraciones, a nivel global en varias rutas metabólicas y de señalización. La biología de sistemas es idónea para explorar de forma sistémica la reprogramación metabólica que subyace la transición epitelio-mesénquima. Con este propósito proponemos desarrollar una plataforma computacional capaz de representar e identificar los flujos metabólicos y sus alteraciones antes y después de la EMT. Su desarrollo será crucial para formar un esquema conceptual que coadyuve en el planteamiento de nuevas hipótesis que permitan entender los mecanismos metabólicos que regulan la EMT.



## Resultados

Se utilizaron los datos de microarreglos y metaboloma de Sun, *et al.*, 2014. En el análisis diferencial de genes expresados identificamos 11 genes metabólicos que cambian sus niveles de expresión antes y después de la EMT. Con estos mismos datos, en conjunto con los del metaboloma se encontraron 20 rutas metabólicas donde han cambios significativos. Una de ellas es la Glucólisis/Glucóneogénesis, que sugiere un cambio de metabolismo catabólico a anabólico. Las demás rutas continúan en revisión.



## Conclusiones preliminares

Hemos observado cambios globales en algunas vías metabólicas importantes como Glicólisis y Ciclo de Krebs, tanto a nivel de transcriptoma como metaboloma. Es preciso hacer la reconstrucción de la red metabólica para poder modelar y observar las diferencias en los flujos metabólicos antes y después de la EMT inducida por TGF-beta.

## References

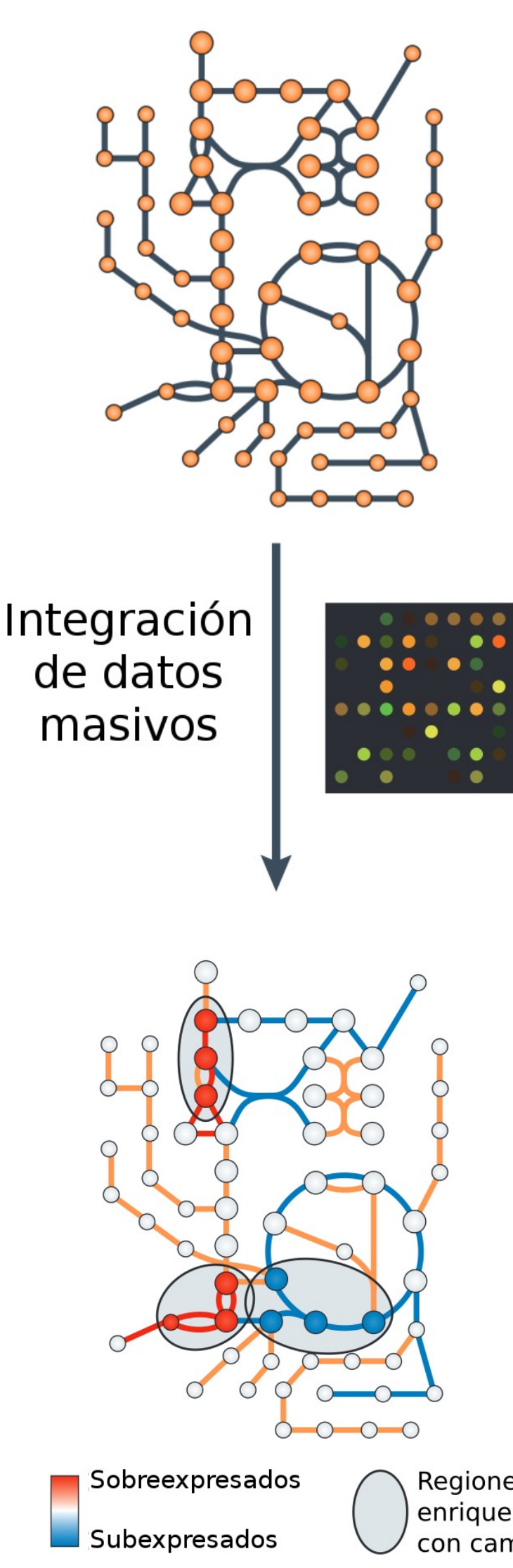
1. Lamouille S, *et al.* (2014) Molecular mechanisms of epithelial-mesenchymal transition, Nature reviews. Molecular cell biology, vol. 15 p. 178-96  
2. Y. Sun et al.,(2014) Metabolic and transcriptional profiling reveals pyruvate dehydrogenase kinase 4 as a mediator of epithelial- mesenchymal transition and drug resistance in tumor cells, Cancer & metabolism, vol. 2, p. 20.

## Objetivo

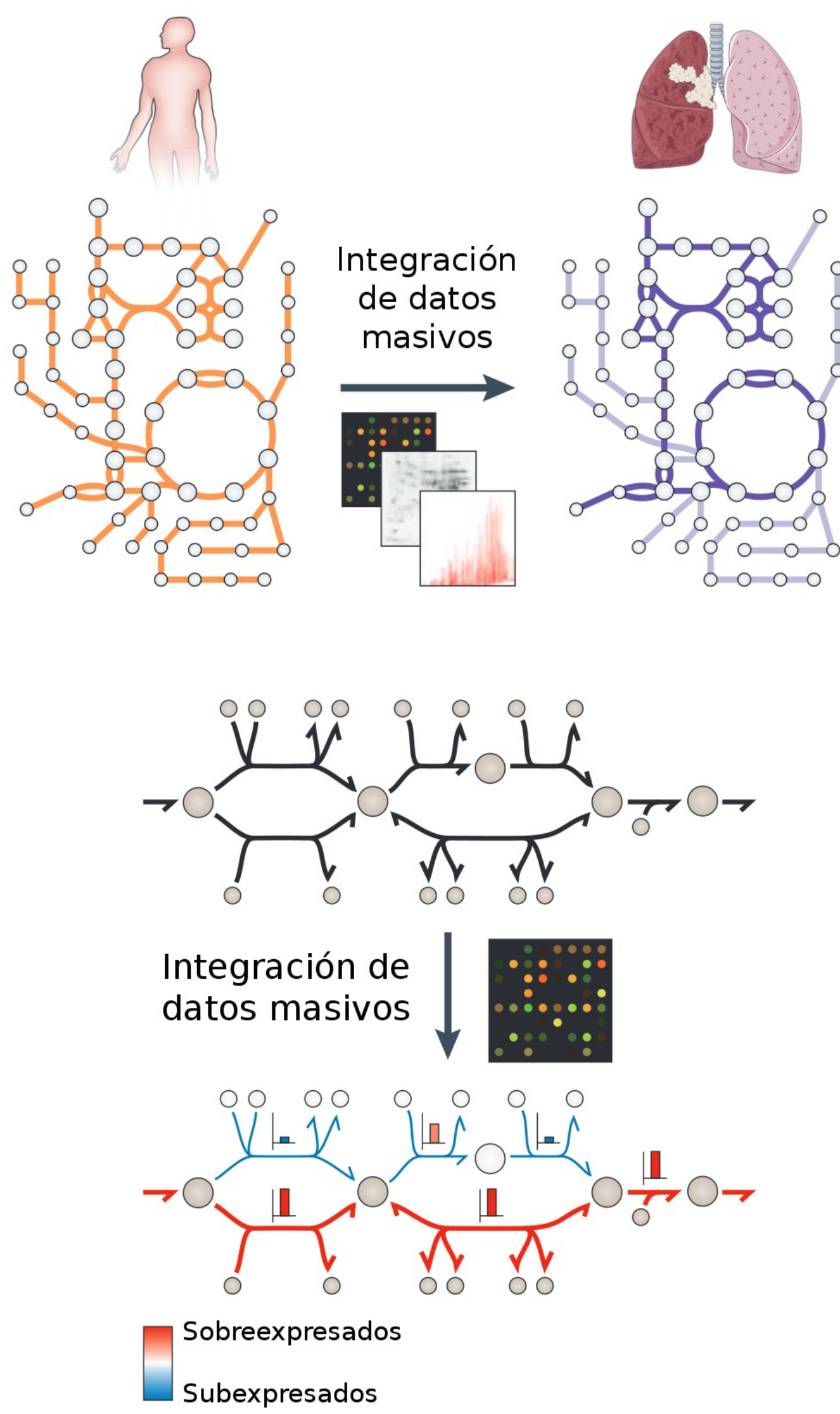
Identificar, con ayuda de un modelo computacional, los flujos metabólicos, sus alteraciones y los elementos claves que ayuden a entender la reprogramación metabólica anterior y posterior a la EMT, en líneas celulares de cáncer de pulmón.

## Metodología

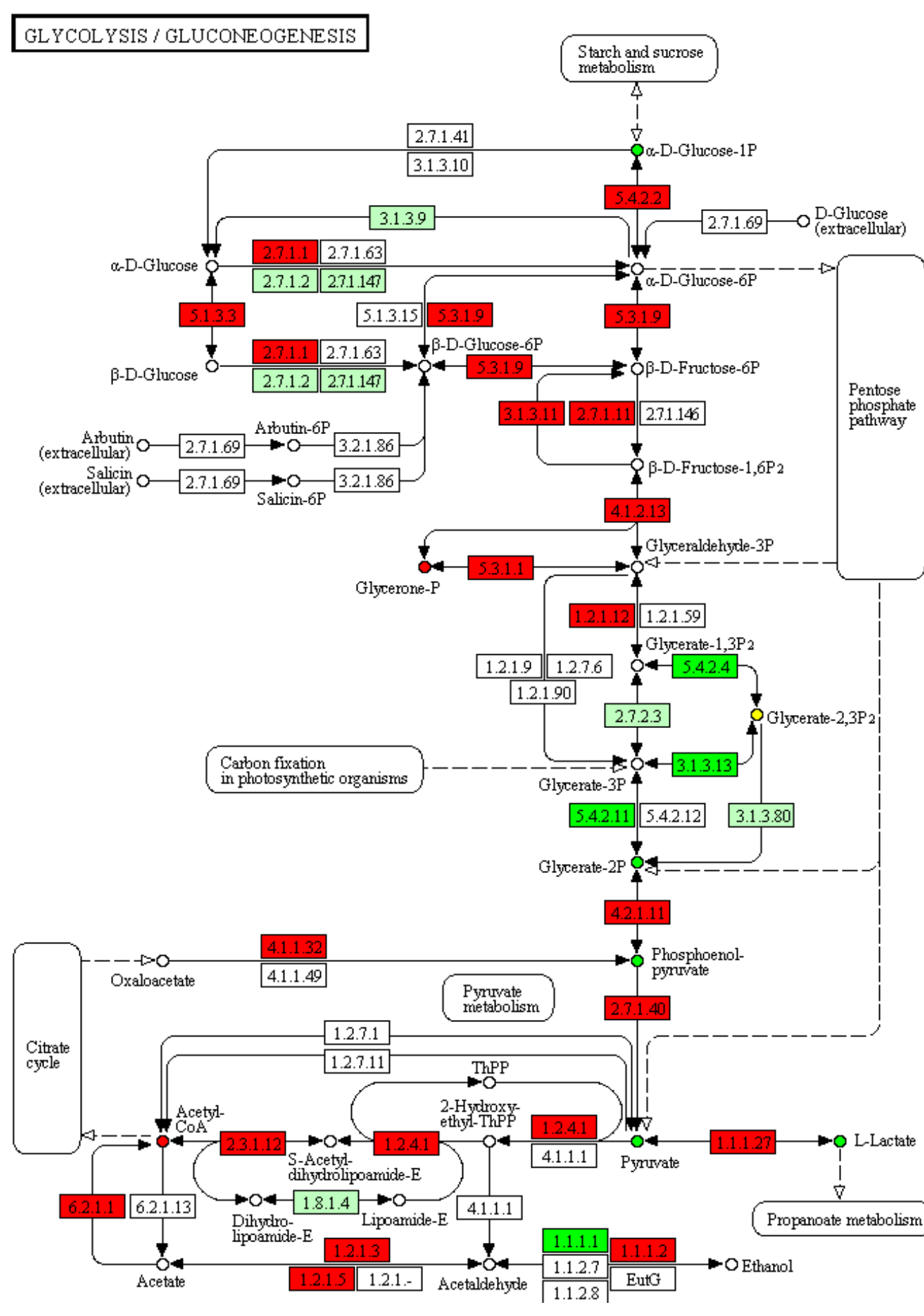
1. Análisis diferencial y Enriquecimiento de vías
2. Reconstrucción de la red metabólica y Análisis de balance de Flujos



Modificado de Bordbar A, et al. (2014)



Ruta metabólica	P-value
Metabolismo de Purinas	1.04E-08
Metabolismo de Pirimidinas	3.64E-06
Ciclo de Ácido Cítrico	2.79E-05
Metabolismo de Frutosa-Manosa	0.000137
Metabolismo de Piruvato	0.000416
Metabolismo de glicerolípidos	0.003229
Glucólisis / Glucóneogénesis	0.003258
Metabolismo de aminoácidos	0.00762



## Perspectivas

Es preciso modelar los flujos metabólicos utilizando FBA o cualquier otro enfoque, para comparar los estados metabólicos antes y después de la EMT. Con esto podremos encontrar rutas metabólicas, enzimas y metabolitos clave para el desarrollo de este fenómeno, y así poder sugerir blancos para nuevas terapias que ayuden a combatir la diseminación del cáncer.