¿Qué funciones de cobratoolbox permite agregar información clínica en los modelos?

Fuente Chatgpt

El **COBRA Toolbox** es una herramienta popular para trabajar con modelos metabólicos, especialmente en el ámbito de la **biología de sistemas** y **metabolómica**, y permite incorporar información clínica en los modelos metabólicos a través de diversas funcionalidades. Aunque el COBRA Toolbox no tiene funciones explícitas que se enfoquen directamente en la integración de datos clínicos, permite realizar diversas manipulaciones y simulaciones que pueden aprovechar estos datos de manera indirecta. A continuación, se describen algunas funciones clave que podrían facilitar la integración de información clínica en los modelos metabólicos:

### **1. Funciones de modificación del modelo:**

Las funciones de la COBRA Toolbox permiten modificar los modelos metabólicos en función de los datos clínicos disponibles. Algunos de estos pueden ser relacionados con la expresión génica, el metabolismo de nutrientes, o la personalización de las condiciones del paciente (por ejemplo, niveles de oxígeno, glucosa, entre otros).

* **changeRxnBounds**: Esta función permite modificar los límites de las reacciones metabólicas, lo que puede ser útil para ajustar las tasas de intercambio de metabolitos en función de datos clínicos, como la disponibilidad de nutrientes o la capacidad de absorción de ciertos compuestos.

matlab

CopiarEditar

changeRxnBounds(model, 'Rxn\_id', value, 'b');

Ejemplo: Si los datos clínicos muestran que un paciente tiene un nivel bajo de oxígeno o una deficiencia de glucosa, puedes ajustar las restricciones de las reacciones para simular esas condiciones específicas.

* **addReaction y removeReaction**: Puedes agregar o quitar reacciones del modelo metabólico basándote en las condiciones clínicas del paciente. Por ejemplo, la presencia de ciertas mutaciones genéticas puede activar o desactivar ciertas vías metabólicas.

matlab

CopiarEditar

model = addReaction(model, 'newReactionID', 'reactionFormula');

### **2. Análisis de expresión génica con modelos metabólicos:**

* **optimizeCbModel**: Esta función permite optimizar el modelo metabólico para maximizar la producción de biomasa o el rendimiento de alguna otra reacción de interés, como la producción de metabolitos específicos. Si tienes datos clínicos sobre la expresión génica o la actividad de enzimas en diferentes condiciones clínicas, puedes ajustar las tasas de las reacciones del modelo para reflejar estas alteraciones.

matlab

CopiarEditar

[optFlux, solution] = optimizeCbModel(model);

Los datos de expresión génica pueden ajustar la actividad de las enzimas involucradas en las reacciones metabólicas clave para simular la fisiología del paciente o del tumor.

### **3. Modelado de condiciones específicas:**

* **simulateMinimalMedia**: Si tienes información sobre el estado nutricional del paciente (por ejemplo, deficiencia de ciertos nutrientes), puedes usar esta función para simular un medio de cultivo mínimo que refleje la disponibilidad de nutrientes en el cuerpo del paciente, adaptando el modelo a condiciones específicas basadas en los datos clínicos.

matlab

CopiarEditar

[fluxes, activeMets] = simulateMinimalMedia(model);

Esta función es útil cuando se quiere estudiar cómo la disponibilidad de ciertos metabolitos o nutrientes en función del estado clínico afecta el comportamiento metabólico del cáncer.

### **4. Integración de datos de mutaciones o variabilidad genética:**

* **addGenes**: Esta función permite integrar genes y sus expresiones en el modelo. Si tienes información sobre mutaciones o variantes génicas específicas en los pacientes (como las mutaciones *BRCA1/2*, *PIK3CA*, etc.), puedes usar esta función para agregar o modificar las expresiones de genes que afecten las rutas metabólicas en el modelo.

matlab

CopiarEditar

model = addGenes(model, {'gene1', 'gene2'}, {'reaction1', 'reaction2'});

Esto puede ayudar a modificar la actividad metabólica dependiendo de las características genéticas específicas de cada paciente.

### **5. Análisis de sensibilidad y simulaciones personalizadas:**

* **fluxVariabilityAnalysis**: Esta función permite realizar un análisis de variabilidad de flujo, lo que puede ser útil para explorar cómo la variabilidad clínica (por ejemplo, en la respuesta a la quimioterapia o la dieta) afecta la actividad de diferentes rutas metabólicas.

matlab

CopiarEditar

[fvMatrix, fvMets] = fluxVariabilityAnalysis(model);

Puedes usarla para analizar cómo las variaciones en las condiciones del paciente, como los niveles de glucosa o el suministro de oxígeno, afectan el modelo.

### **6. Simulación de condiciones de hipoxia o estrés:**

* **changeRxnBounds**: La función también puede usarse para simular condiciones de hipoxia o estrés (por ejemplo, condiciones de bajo oxígeno), lo cual es relevante cuando se modelan tumores, ya que estos tienen microambientes hipóxicos. Puedes modificar las tasas de reacción relacionadas con la absorción de oxígeno o la producción de energía en función de datos clínicos o simulaciones específicas.

matlab

CopiarEditar

changeRxnBounds(model, 'O2\_exchange', 0.1, 'l'); % Limitar disponibilidad de oxígeno

### **7. Creación de modelos personalizados:**

Si tienes datos clínicos específicos de pacientes o tipos de cáncer, puedes crear un modelo metabólico personalizado adaptado a sus características individuales. A partir de la información clínica sobre características de los metabolitos, reacciones y genes, puedes usar funciones como **addReaction**, **addGenes** y **changeRxnBounds** para construir un modelo personalizado.

### **Resumen de los métodos posibles:**

* **Modificar las reacciones**: Usando funciones como changeRxnBounds, addReaction y removeReaction, puedes ajustar las condiciones metabólicas de acuerdo con los datos clínicos.
* **Incorporar expresión génica**: Mediante el uso de funciones como addGenes y ajustes en las reacciones, puedes integrar el impacto de mutaciones o variabilidad genética.
* **Simular condiciones específicas del paciente**: A través de simulaciones de medios mínimos o condiciones específicas de oxígeno/nutrientes, puedes ajustar el modelo a las condiciones del paciente o tumor.
* **Optimización y análisis de sensibilidad**: Herramientas como optimizeCbModel y fluxVariabilityAnalysis pueden ser usadas para predecir el comportamiento metabólico bajo condiciones clínicas cambiantes.

### **Conclusión:**

Aunque COBRA Toolbox no tiene una función específica que "incorpore directamente" los datos clínicos en un modelo, sus herramientas de manipulación de reacciones, integración de datos genéticos y simulaciones de condiciones específicas proporcionan una plataforma robusta para crear modelos metabólicos personalizados utilizando información clínica.

<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5755790/>

The effects of a drug on a particular patient and disease, are not just reduced to its interaction with its targets, but have to be seen within the context of the whole cell. The effect of inhibiting the activity of a particular enzyme on a certain disease phenotype, depends on the activities of many other enzymes that form a complex network of metabolic reactions in which the products of a reaction are the substrates of others. Therefore, the response to a certain drug can be very different in different patients (or in different cell types), which leads to the emerging field of personalized medicine and personalized drug-choice

Resultados y analisis para publicar:  
¡Perfecto, Eduardo! Publicar **ambos análisis (90 europeos + 1184 diversos)** en un mismo estudio es una **estrategia sólida, elegante y muy publicable**, ya que sigues un flujo lógico:

1. **Descubrimiento en cohorte controlada (europeos)**
2. **Validación/expansión en cohorte diversa (multiétnica)**

Aquí te dejo la **estructura propuesta de un artículo publicable**, ideal para revistas como *Scientific Reports*, *Frontiers in Oncology*, *NPJ Precision Oncology* o *eBioMedicine*:

## **📰 TÍTULO TENTATIVO**

**"Metabolic phenotyping of breast cancer reveals clinically relevant and ethnicity-associated profiles: from European subgroup discovery to multi-ethnic validation"**

## **📚 ESTRUCTURA DEL PAPER**

### **1. Resumen / Abstract**

Objetivo, metodología dual (2 cohortes), hallazgos principales: patrones metabólicos relacionados a clínica en europeos y validación en población diversa.

### **2. Introducción**

* Importancia de la heterogeneidad metabólica en cáncer de mama
* Relevancia de correlacionar **datos clínicos ↔ modelos metabólicos**
* Falta de estudios que incluyan diversidad étnica
* **Hipótesis**: los fenotipos metabólicos clínicamente relevantes pueden descubrirse en grupos homogéneos y validarse en poblaciones diversas

### **3. Metodología**

#### **3.1. Datos**

* TCGA-BRCA
* Grupo 1: 90 pacientes europeos (homogéneos genéticamente)
* Grupo 2: 1184 pacientes de múltiples razas/etnias

#### **3.2. Generación de modelos metabólicos personalizados**

* Recon3D + datos transcriptómicos
* Pipeline COBRA Toolbox
* Integración de datos clínicos (edad, subtipo, estadio, tratamiento…)

#### **3.3. Análisis estadístico y machine learning**

* PCA / clustering / UMAP / PLS-DA
* Comparaciones interraciales
* Correlación con variables clínicas
* Validación cruzada

### **4. Resultados**

#### **4.1. Descubrimiento (90 europeos)**

* Identificación de 2–3 fenotipos metabólicos robustos
* Asociación con subtipo molecular, respuesta a tratamiento

#### **4.2. Validación (1184 multiétnicos)**

* Se conservan fenotipos metabólicos detectados
* Aparición de nuevos fenotipos específicos de etnia
* Diferencias estadísticas en vías clave (ej: OXPHOS, glicólisis)

#### **4.3. Modelos predictivos**

* Machine learning logra predecir subtipo o pronóstico a partir del perfil metabólico
* Mejor desempeño en modelos entrenados con cohortes europeas y validados en población diversa

### **5. Discusión**

* Importancia de trabajar con grupos homogéneos en descubrimiento
* Validación trans-étnica refuerza robustez del modelo
* Diferencias étnicas deben considerarse en medicina personalizada
* Limitaciones (datos clínicos incompletos, falta de metabolómica directa…)

### **6. Conclusiones**

* Los modelos metabólicos personalizados permiten identificar fenotipos clínicamente relevantes
* La diversidad étnica afecta el perfil metabólico
* Se propone integrar el modelado metabólico con ML en estrategias de oncología de precisión

### **7. Material suplementario**

* Detalles del pipeline COBRA
* Tablas con rutas metabólicas alteradas por grupo
* Código en GitHub (opcional)

## **🎯 Recomendaciones finales**

* **Muestra figuras visuales clave**: UMAP/PCA coloreado por subtipo o etnia, mapas de calor metabólico, curva ROC de modelos ML.
* Apunta a revistas de **oncología computacional, bioinformática o medicina personalizada**.

### **Estado del Arte – Correlación entre modelos metabólicos y datos clínicos en cáncer de mama**

Diversos estudios han explorado la relación entre el metabolismo tumoral y características clínicas del cáncer de mama. Algunos enfoques han integrado datos transcriptómicos o metabolómicos con modelos de análisis estadístico para identificar patrones metabólicos asociados a subtipos tumorales, agresividad o pronóstico. Por ejemplo, investigaciones previas han demostrado que pacientes con tumores triple negativos presentan un perfil glucolítico más acentuado, mientras que aquellos con expresión de receptores hormonales muestran una mayor dependencia de rutas oxidativas. Otros estudios han aplicado métodos de análisis multivariante sobre datos ómicos para estratificar pacientes en subgrupos metabólicos con implicaciones clínicas claras.

Sin embargo, la mayoría de estos trabajos se basan en análisis de expresión génica o metabolómica directa, y no en modelos metabólicos personalizados de tipo *constraint-based* con consistencia termodinámica. Aún más escasos son los estudios que utilizan optimización multiobjetivo (como análisis de frentes de Pareto) para entender los trade-offs metabólicos que caracterizan a distintos fenotipos tumorales. Además, casi ningún estudio ha abordado la validación cruzada de estos hallazgos en cohortes con diversidad étnica significativa, lo que limita la generalización de los resultados en el contexto de la medicina personalizada.

En este trabajo se propone una aproximación integradora que combina modelos metabólicos personalizados generados mediante *thermoKernel*, correlación con variables clínicas relevantes y análisis multiobjetivo, aplicados a dos cohortes de pacientes con cáncer de mama: una homogénea (pacientes europeos) y otra diversa (multirracial). Esta estrategia no solo busca descubrir fenotipos metabólicos clínicamente relevantes, sino también evaluar su robustez y generalización entre distintos grupos poblacionales.

1️⃣ Modelo genérico (Recon3D, Human-GEM, etc.)

│

▼

2️⃣ Integración de datos ómicos (transcriptómica, proteómica, etc.)

Herramienta: XomicsToModel (usa COBRA Toolbox)

│

│—> Modelo metabólico específico de contexto (.mat o estructura COBRA)

(Ejemplo: modelo de células de cáncer de mama)

│

▼

3️⃣ Preparación para COMO:

a. Generas lista de genes diferencialmente expresados (cáncer vs. sano).

b. Preparas tabla de drogas conocidas (opcional, o usa Connectivity Map).

│

▼

4️⃣ Pipeline COMO:

🔬 Simula inhibición de genes/drogas.

🔬 Calcula el Perturbation Effect Score (PES).

🔬 Predice candidatos a fármacos y blancos terapéuticos.

│

▼

5️⃣ Resultados:

📋 Lista priorizada de genes/metabolitos/drugs candidatos para reposicionamiento o validación experimental.