

<b>Títol</b>	<b>Anàlisi computacional del metabolisme i la resistència farmacològica en càncer de colon</b>
<b>Title</b>	<b>Computational analysis of the metabolism and drug resistance in colon cancer</b>

<b>Director</b>	<b>Pere de Atauri / Francesc Mas</b>
<b>Departament</b>	<b>Ciència de Materials i Química Física Bioquímica i Biomedicina Molecular</b>
<b>Universitat</b>	<b>Universitat de Barcelona</b>
<b>Tutor<sup>1</sup></b>	

<b>Curs</b>	<b>2023-24</b>
-------------	----------------

## Summary<sup>2</sup>

The aim of the project is to apply computational techniques, based on the use of genome scale models of the metabolism (GSMM), to identify the different subtypes of tumours present in colon cancer based on their metabolic characteristics. Additionally, the project seeks to apply specific computational algorithms to recognize the metabolic adaptations that accompany the development of drug resistance. Ultimately, the objective is to pinpoint new therapeutic targets tailored to the different subtypes of colon tumours. The work will involve the use of a generic model of human metabolism on a genomic scale. This model will be integrated with gene expression data (transcriptomics) already obtained by the research group. This data corresponds to different cellular models of colon cancer and includes biopsy data available in public databases.

**Keywords<sup>3</sup>** Biochemistry, Metabolism, Computational Biochemistry, Systems Medicine, Cancer

## Breu descripció del projecte<sup>4</sup>

Dins del domini de la biologia i la bioquímica computacional, la utilització de models d'escala genòmica es la estratègia més desenvolupada quan l'objectiu es integrar dades a escales cel·lulars amb l'objectiu d'analitzar adaptacions metabòliques a canvis, identificant dianes i marcadors amb finalitats biotecnològiques i terapèutiques [1,2]. Aquesta estratègia pren avantatge de la infinitat de restriccions que es fan servir per descriure la estequiometria de tot el metabolisme a escala cel·lular, que es poden associar amb dades de metabolòmica, transcriptòmica i proteòmica. Amb aquests objectius s'han desenvolupat una multitud d'eines informàtiques sota entorns de treball com ara Cobrapy [2]. El projecte que s'ofereix s'inclou dins del treball de recerca del grup receptor, que busca identificar els diferents subtipus de tumor que hi ha en càncer de colon segons les seves característiques metabòliques, identificar les adaptacions metabòliques que acompanyen el desenvolupament de resistència a fàrmacs i, finalment, identificar noves dianes terapèutiques adaptades als diferents subtipus de tumors de còlon. El treball implicarà el desenvolupament de models computacionals específics del metabolisme de diferents línies cel·lulars de càncer de colon a escala genòmica. Aquets, es construiran integrant dades d'expressió gènica (transcriptòmica) i metabolòmica, ja obtingudes en el grup de recerca, i que corresponen a diferents models cel·lulars de càncer de colon i també a dades de biòpsies disponibles en bases de dades públiques. Com a base per desenvolupar els models metabòlics específics per a cada línia cel·lular es faran servir dos models genèrics del metabolisme humà a escala genòmica, Recon3D i Human1 [4], que són els models més complets disponibles, amb més de 13.000 reaccions i més de 3.000 gens. Els models es refinaran a nivell de metabolisme central, incloent la regulació postranscripcional d'enzims clau del metabolisme central, com per exemple la regulació de l'activitat de la piruvat deshidrogenasa per fosforilació/desfosforilació. En aquesta integració s'utilitzaran algorismes computacionals com ara GIM3E [5], IMAT [6] i Corda [7], que permeten construir mapes de distribucions de fluxos metabòlics. D'aquesta integració resultaran models metabòlics a escala genòmica que seran específics de cada subtipus de tumor i que permetran calcular la proliferació cel·lular en termes de generació de "biomassa". Aquesta es simularà a partir d'una funció matemàtica que inclou la suma ponderada de tots els metabòlits que es necessiten per generar biomassa. Els models computacionals obtinguts s'utilitzaran per predir quines reaccions metabòliques s'haurien d'inhibir per impedir la proliferació de les cèl·lules tumorals. El treball a fer en aquest projecte implica la aplicació de diferents tècniques de modelització de xarxes metabòliques en un entorn de treball interdisciplinari. En particular, utilitzarà l'entorn Cobrapy (<https://opencobra.github.io/cobrapy/>), un paquet basat en Python de modelització de models d'escala genòmica.

[1] X. Fang, C. J. Lloyd, B. O. Palsson (2020). Reconstructing organisms in silico: genome-scale models and their emerging applications. *Nature Reviews Microbiology*, 18, 731–743 (2020) (<https://doi.org/10.1038/s41579-020-00440-4>)

[2] A. Ebrahim, J. A. Lerman, B. O. Palsson, B. O., D. R. Hyduke. COBRApy: COntstraints-Based Reconstruction and Analysis for Python. *BMC Systems Biology*, 7, 74 (2013). (<https://doi.org/10.1186/1752-0509-7-74>)

[3] A. Nilsson, J. Nielsen. Genome scale metabolic modeling of cancer. *Metab Eng*, 43, 103-12 (2016) (<https://doi.org/10.1016/j.ymben.2016.10.022>)

[4] J. L. Robinson, P. Kocabas, H. Wang, P.-E. Cholley, et al. An atlas of human metabolism. *Sci. Signal*, 13, eaaz1482 (2020). (<https://doi.org/10.1126/scisignal.aaz1482>)

[5] B. J. Schmidt, A. Ebrahim, T. O. Metz, J. N. Adkins, B. Ø. Palsson, D. R. Hyduke. GIM3E: condition-specific models of cellular metabolism developed from metabolomics and expression data. *Bioinformatics* 29, 2900-8 (2013). (<https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btt493>)

[6] A. Schultz, A. A. Qutub. Reconstruction of Tissue-Specific Metabolic Networks Using CORDA. *PLoS Comput Biol*, 12, e1004808 (2016). (<https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1004808>)

[7] H. Zur, E. Rupp, T. Shlomi, iMAT: an integrative metabolic analysis tool, *Bioinformatics*, 26, 3140- 3142 (2010), (<https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btq602>)

<sup>1</sup>Si el director no és un professor de la UB o de la UPC, caldrà assignar un tutor del TFM que designarà la Comissió Coordinadora del Màster.

## Competències addicionals<sup>5</sup> (opcional)

Tasques a desenvolupar <sup>6</sup>		Cronograma (setmanes)																	
Tasca	Descripció	01	02	03	04	05	06	07	08	09	10	11	12	13	14	15	16	17	18
T01	Bibliografia (aprox. 50 h)	X	X							X	X					X	X	X	X
T02	Aprenentatge del programari (aprox. 50h)	X	X	X	X														
T03	Simulacions (aprox. 150h)			X	X	X	X	X	X	X	X	X							
T04	Anàlisi i racionalització dels resultats (aprox. 100h)									X	X	X	X	X					
T05	Redacció de la memòria i preparar l'exposició (aprox. 100h)														X	X	X	X	X
T07																			
T08																			
T09																			
T10																			

## Observacions i comentaris

Per a la realització del treball pròpiament dit es preveu una dedicació d'unes quatre hores diàries durant cinc dies a la setmana, amb la opció de modificació de l'horari per poder adaptar-se millor a l'horari acadèmic de l'estudiant.

Signatura: Pedro de Atauri  
(el director del TFM)

Signatura: Francesc Mas Pujadas  
(el codirector del TFM)

<sup>2</sup>Aquest "summary" és el que apareixerà a la futura pàgina web dedicada al TFM. Procureu que sigui concís i entenedor (máx. 10 línies).

<sup>3</sup>Aquestes "keywords" no només són les que apareixeran al web sinó que ajudaran la Comissió Coordinadora del Màster a **assignar el projecte a un àrea concreta**.

<sup>4</sup>Procureu ser concisos però proporcioneu prou informació per tal que l'estudiant i la Comissió Coordinadora del Màster es facin una idea prou acurada de en què consistirà el treball. **Indiqueu 3-6 publicacions de referència en la descripció del projecte per donar una idea dels fonament, metodologia, objectius, etc.**

<sup>5</sup>Enumereu breument qualsevol competència addicional a les competències genèriques enumerades en el Pla Docent del TFM (opcional).

<sup>6</sup>Feu servir només les línies que calgui. Escolliu-les de manera que donin una idea aproximada de en què consistirà el treball i la seva distribució temporal.