

# Memoria de Entrega

Juan Pedro López Marín

## 1 Datos empleados

Para la realización de esta entrega, he decidido trabajar con los siguientes modelos:

**Modelos de tejido sano:**

- Músculo (`muscle.xml`)
- Hígado (`liver.xml`)
- Sangre (`blood.xml`)

**Modelos de mieloma múltiple:**

- `HUNS1.xml`
- `JJN3.xml`
- `KMS20.xml`

## 2 Explicación del código y los resultados obtenidos

El script principal donde aparecen los cálculos referentes a la entrega se encuentra en el documento “*EntregaBS\_LopezMarinJuanPedro.ipynb*”, sin embargo, también se ha hecho uso de otro script almacenado en el archivo “*carga\_gCSs.ipynb*” para obtener los “cut-sets” (CS) de cada modelo utilizando la máquina “Ampere”. Con estos “cut-sets” lo que se obtiene son los targets específicos para cada modelo de mieloma múltiple y para cada modelo de tejido (“`livergMCS`”, “`bloodgMCS`”, “`KMS20gMCS`”, ...).

Por otro lado, para obtener los targets específicos de cada modelo, pero descartando aquellos genes que son genéricos, es decir, aquellos genes que son fundamentales dentro del modelo humano; se ha llevado a cabo la diferencia entre el CS de cada modelo y el CS del modelo “human” donde se encuentran todos estos genes genéricos. El resultado obtenido son targets o toxicidades que afectan a los diferentes modelos, pero sin incluir toxicidades genéricas (“`EspecificasSangre`”, “`EspecificasMusculo`”, “`EspecificasKMS20`”, ...).

Finalizado este análisis más general, se lleva a cabo un análisis más específico, donde se buscan posibles targets genéticos capaces de eliminar las células de mieloma múltiple, pero

sin afectar a ninguno de los tejidos sanos que se están estudiando. Dicho análisis dio como resultado los siguientes targets para las diferentes líneas de mieloma:

KMS20	HUNS1	JJN3
ENSG00000111726	ENSG00000134184	ENSG00000137700
ENSG00000137700	ENSG00000135437	ENSG00000156136
ENSG00000164414	ENSG00000137700	
	ENSG00000156136	
	ENSG00000173614	

Además, para cada línea de mieloma, se comprueba si realmente estos genes son targets específicos para cada modelo de mieloma. Para ello se lleva a cabo una simulación donde se eliminan los diferentes genes que parecen ser “targets”, y se comprueba la producción de biomasa en dicha simulación. En casi todos los casos se observa claramente como todos los genes obtenidos son realmente “targets genéticos” para cada línea de mieloma, ya que la producción de biomasa obtenida es igual a 0. Solo hay un caso común en los 3 modelos de mieloma donde se obtiene un error, y es con el gen “ENSG00000137700”. Este error se debe a que el gen no está presente en los diferentes modelos de tejidos sanos que estamos estudiando, lo cual puede ocurrir durante este tipo de estudios.

Dentro de cada línea de mieloma también se obtienen aquellos targets que no afectan a ningún gen genérico ni a ningún gen característico de la sangre (“KMS20\_Nivel\_2”, “HUNS1\_Nivel\_2” y “JJN3\_Nivel\_2”). Sin embargo, nos vamos a centrar principalmente en aquellos genes que directamente no afectan a ninguno de los 3 tejidos que tenemos en estudio, ya que dichos targets son más idóneos al asegurarnos una menor toxicidad en tejidos sanos.

### 3 Análisis de algunas de las mejores estrategias

En primer lugar, se analiza el target genético que es común para las 3 líneas de mieloma que están siendo estudiadas, el gen “ENSG00000137700”, también conocido como “SLC37A4”. Al observar las reacciones en las que participa dicho gen dentro de las células de mieloma, se observa que participa principalmente en 2 procesos según los datos presentes en los modelos:

- Transporte de Fosfato (Pi) desde el Retículo Endoplasmático al Citosol
- Transporte de Glucosa-6-Fosfato desde el Citosol al Retículo Endoplasmático

Buscando más información acerca de este gen en la bibliografía, se encuentra que dicho gen tiene asociada una “actividad de transporte transmembrana de glucosa-6-fosfato (G6P)” (1), una molécula muy importante en procesos tales como la glucólisis o la regulación del nivel de glucosa. Sin embargo, si tenemos en cuenta que en este caso es para transportar la G6P desde el Citosol hasta el Retículo Endoplasmático, el mal funcionamiento de este transportador puede dar lugar a problemas con el almacenamiento del glucógeno(2).

Con respecto a la relación entre este gen y los diferentes tipos de mieloma múltiple, si que es verdad que se ha observado como la presencia de algunas mutaciones en este gen están relacionadas con la aparición de diferentes tipos de cáncer(3), pero no de mieloma múltiple en concreto. Sin embargo, indagando un poco más en la literatura, se puede comprobar como este gen y si que ha sido tenido en cuenta para diferentes estudios relacionados con el

tratamiento de mieloma múltiple, principalmente por su relación con el almacenamiento de glucógeno.

Mi opinión personal con respecto a este target es que a priori, con los modelos de tejidos sanos y de mieloma múltiple empleados en mi caso, me parece un buen candidato a estudiar más en profundidad, ya que no parece presentar una gran toxicidad a la vez que parece ser un target en la mayoría de líneas cancerosas. Sin embargo, aunque no presente una toxicidad total sobre los diferentes tejidos, viendo las funciones desempeñadas por las proteínas derivadas de este gen, me hace pensar que eliminar dicho gen como medida para combatir el mieloma múltiple puede tener graves consecuencias en diferentes órganos del cuerpo, ya que estamos hablando de un gen cuya actividad está relacionada con el transporte de glucosa, el almacenamiento de glucógeno, e incluso la síntesis de lípidos.

Otro de los genes que se han estudiado es el gen “ENSG00000156136”, gen que muestra toxicidad concretamente para las líneas de mieloma “HUNS1” y “JJN3”. Para este gen también se comprueba que realmente sea un target específico de ambas líneas de mieloma, realizando una simulación para ambos modelos eliminando dicho gen. Este gen también es conocido como “DCK” (“Deoxycytidine kinase”), según los modelos estudiados, participa en reacciones fosforilación de nucleótidos principalmente, y según la bibliografía, este gen está involucrado en procesos tales como la “biosíntesis de nucleósidos fosfato” o el “procesado metabólico de nucleótido pirimidínicos”(4).

Aunque en la literatura no aparecen relaciones directas entre este gen y la aparición o el tratamiento de mieloma múltiple, si que aparecen algunos artículos donde se menciona un posible uso de fármacos cuya diana sea este gen, con el fin de optimizar el efecto de diferentes agentes usados en quimioterapia gracias a su actividad de fosforilación(5). Pero para ello, lo que se hace es aumentar la actividad de este gen, no eliminarlo o suprimirlo; por lo tanto, la idea de eliminar este gen con el fin de acabar con las células de mieloma múltiple no parece ser una idea del todo ideal.

Finalmente, otro de los targets que se han analizado corresponde al gen “ENSG00000164414”, también conocido como “SLC35A1”. La proteína codificada por este gen se encuentra en la membrana del Aparato de Golgi, y se encarga principalmente del transporte de “azúcares nucleótidos” hacia el interior del Aparato de Golgi, concretamente, del transporte del “CMP-N-acetilneuraminato”(6).

Según algunos artículos de la literatura, un método de eliminación de células de mieloma múltiple puede ser crear una situación de estrés crítica en el Aparato de Golgi de dichas células. Y para ello, una de las maneras de lograr dicho estrés puede ser la alteración del gen SLC35A1, ya que se ha comprobado como por ejemplo la ausencia de dicho gen da lugar a problemas en la morfología y el tamaño del Aparato de Golgi(7).

Desde mi punto de vista, no termino de ver como es posible alterar el funcionamiento del Aparato de Golgi en células cancerosas sin alterar dicho funcionamiento en células sanas. Sin embargo, quizás con futuras investigaciones se pueda conseguir obtener dicha separación entre células enfermas y sanas, lo que daría un gran valor a este gen como target para combatir el mieloma múltiple.

## 4 Bibliografía

### References

- [1] Molecular Function Ontology for Gene ENSG00000137700. Recuperado el 08/01/2024, de [https://www.ensembl.org/Homo\\_sapiens/Gene/Ontologies/molecular\\_function?g=ENSG00000137700;r=11:119023751-119030906](https://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Gene/Ontologies/molecular_function?g=ENSG00000137700;r=11:119023751-119030906)
- [2] Chen, S. Y., Pan, C. J., Nandigama, K., Mansfield, B. C., Ambudkar, S. V., & Chou, J. Y. (2008). The glucose-6-phosphate transporter is a phosphate-linked antiporter deficient in glycogen storage disease type Ib and Ic. *FASEB journal: official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, 22(7), 2206–2213. <https://doi.org/10.1096/fj.07-104851>
- [3] Mahé, M., Rios-Fuller, T. J., Karolin, A., & Schneider, R. J. (2023). Genetics of enzymatic dysfunctions in metabolic disorders and cancer. *Frontiers in oncology*, 13, 1230934. <https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1230934>
- [4] Gene Matches for Gene ENSG00000156136. Recuperado el 08/01/2024 de [https://www.ensembl.org/Homo\\_sapiens/Gene/Matches?db=core;g=ENSG00000156136;r=4:70992538-71030914;t=ENST00000286648](https://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Gene/Matches?db=core;g=ENSG00000156136;r=4:70992538-71030914;t=ENST00000286648)
- [5] Hammam, K., Saez-Ayala, M., Rebuffet, E., et al. Dual protein kinase and nucleoside kinase modulators for rationally designed polypharmacology. *Nat Commun* 8, 1420 (2017). <https://doi.org/10.1038/s41467-017-01582-5>
- [6] SLC35A1 Protein Expression. Recuperado el 8 de enero de 2024, de <https://www.proteinatlas.org/ENSG00000164414-SLC35A1>
- [7] Eisenberg-Lerner, A., Benyair, R., Hizkiahou, N., et al. Golgi organization is regulated by proteasomal degradation. *Nat Commun* 11, 409 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41467-019-14038-9>