

O14

El modelado matemático en el estudio de mecanismos de señalización celular: Apoptosis inducida por interferón de tipo I

Irene Otero-Muras y Joerg Stelling

ETH Zürich, Biosystems Science and Engineering Department D-BSSE

irene.otero@bsse.ethz.ch

En el ámbito de la señalización celular, la biología de sistemas combina el uso de herramientas matemáticas/computacionales y el análisis experimental con objeto de desarrollar modelos mecanísticos con carácter predictivo [1]. Una vez generada una hipótesis sobre un mecanismo de señalización celular, esta puede estudiarse utilizando un modelo matemático, que permitirá saber si el mecanismo propuesto es coherente con las cinéticas observadas experimentalmente. El objetivo de este trabajo es el de contribuir, mediante modelos matemáticos, a la investigación de los mecanismos mediante los cuales el interferón de tipo I induce apoptosis en células tumorales.

Los interferones de tipo I regulan diferentes actividades celulares (incluyendo por ejemplo actividades antiproliferativa y inmunomodulatoria), siendo su capacidad de inducir apoptosis en las células un aspecto fundamental en su uso terapéutico. Sin embargo, el mecanismo exacto mediante el cual el interferon de tipo I induce apoptosis en células tumorales es todavía objeto de estudio [2]. Experimentos en células WISH realizados por el Laboratorio de Gideon Schreiber en el Weizmann Institute of Science muestran que, tras el tratamiento con interferon, los niveles de varias proteínas clave en la ruta apoptótica extrínseca se ven afectados (incluyendo el ligando de muerte TRAIL, la proteasa caspasa 8, y el inhibidor cFLIP), activando con una cinética característica la caspasa 3, ejecutora de la apoptosis. Las caspasas, que cortan sus sustratos después de un residuo de aspártico, se activan mediante proteólisis. A partir de estos datos experimentales, que incluyen las cinéticas de activación de las caspasas 3 y 8 tras el tratamiento con interferón, hemos desarrollado, en estrecha colaboración con el laboratorio de Gideon Schreiber, un modelo dinámico que describe los mecanismos mediante los cuales el interferón de tipo I induce apoptosis en células tumorales.

[1] Kuepfer L., Petter M., Sauer U. and J. Stelling, 2007, Ensemble modeling for analysis of cell signaling dynamics. *Nature Biotechnology*, 25: 1001-1006.

[2] Levin D., Harari D. and G. Schreiber, 2011, Stochastic Receptor Expression Determines Cell Fate upon Interferon Treatment. *Mol Cell Biol*, 31: 3252-66.