

Universidad Técnica Federico Santa María

Departamento de Matemáticas

INFORME FINAL DE PROYECTO MAT283

Análisis de un modelo matemático
de la diferenciación de queratinocitos
para identificar los factores que mantienen
la salud de la epidermis

Laboratorio de Modelación II

Benjamín Acuña

benjamin.acuna@sansano.usm.cl

Rol: 201710028 – 1

Gonzalo Ayancán

gonzalo.ayancan@usm.cl

Rol: 201904016 – 2

Nolberto Rivera

nolberto.rivera@usm.cl

Rol: 202010037 – 3

2 de julio de 2025

Índice

1. Introducción	2
1.1. Motivación	2
1.2. Antecedentes	2
2. Desarrollo	7
2.1. Construcción del Modelo	7
2.2. Calibración del Modelo	9
2.3. Exploración de los inputs de salud (Ca e Inf)	14
2.3.1. Modelación de los inputs	14
2.3.2. Variación de los factores dados por los inputs, uno por uno	15
2.3.3. Variación independiente de ambos factores dados por el input Ca	19
2.3.4. Variación simultánea de ambos factores dados por el input Ca	20
2.3.5. Variación de los inputs Ca e Inf	21
2.3.6. Análisis de Nulclinas	23
2.4. Exploración de los inputs de enfermedad (VPH e IL4)	23
2.4.1. Modelación de los inputs	23
2.4.2. Variación de IL4	24
2.4.3. Variación simultánea de ambos factores dados por el input VPH	25
2.4.4. Variación de los inputs VPH e IL4	26
2.4.5. Variación de las “Sábanas de la Salud” con respecto a VPH y a IL4, uno por uno	26
2.4.6. Variación en la cinética del sistema con respecto a IL4	28
3. Discusión y Conclusión	31
Referencias	33

1. Introducción

1.1. Motivación

El presente informe es el informe final del proyecto realizado durante este primer semestre del año 2025 en el contexto del ramo MAT283 (Laboratorio de Modelación II), bajo la dirección de la Dra. Elisa Domínguez-Hüttinger, *Investigadora Principal* del Grupo de investigación de Biología de Sistemas (SysBio) en el Instituto de Investigaciones Biomédicas de la UNAM, con sede en Ciudad Universitaria, CDMX, México.

La principal línea de investigación de aquel grupo es, precisamente, la Biología de Sistemas ([1]), que consiste en el abordaje de sistemas biológicos complejos mediante herramientas de modelamiento y análisis matemático-computacionales. Dicha entidad trabaja la Biología de Sistemas con un enfoque orientado a mejorar el entendimiento (y, con ello, informar la prevención y el tratamiento) de enfermedades complejas, tales como la dermatitis atópica, el asma y el cáncer, poniendo particular énfasis en el estudio de aquellas que atacan los epitelios. Para este fin, el grupo propone, analiza y valida modelos matemáticos para representar los procesos patológicos (como pudieran ser inflamación o diversas infecciones) que subyacen a la emergencia, progresión y remisión de dichas enfermedades complejas epiteliales.

Específicamente, construyen y analizan modelos matemáticos, que usualmente consisten en sistemas dinámicos no lineales, a partir de la integración y análisis de datos experimentales y clínicos provenientes de varios colaboradores internacionales, con la finalidad de entender la emergencia de fenotipos saludables o patológicos a partir de redes de regulación celular (*cell signaling pathways*) y, así, analizar las diferentes fases que describen la transición entre un organismo sano y uno enfermo.

Nuestro proyecto se enfocó en desarrollar un tal modelo para un epitelio en particular: la epidermis.

1.2. Antecedentes

La epidermis (la porción más superficial de la piel) corresponde a un tejido formado por capas de *queratinocitos*, cuyo nivel de diferenciación aumenta desde las capas más profundas a las más superficiales. La última capa de piel, compuesta por queratinocitos completamente diferenciados es denominada la *barrera cutánea*. Su función es proteger el cuerpo de agresores externos, y es mantenida por la diferenciación de queratinocitos, que es fomentada cada vez que la barrera se daña.

Sobre la tasa de diferenciación influyen también las infecciones bacterianas, una medida de las cuales es el complejo proteico *Factor Nuclear kappa B* (NFkB); mientras que el daño de la barrera se ve mediado por los niveles de calcio (Ca) presentes. Por su parte, la diferenciación de los queratinocitos es medida según la concentración de *Marcadores de Diferenciación Terminal* (TDM).

Era de interés para el grupo SysBio entender la relación entre la diferenciación de queratinocitos, el daño a la barrera cutánea y las infecciones bacterianas (lo cual llevaron a cabo en el artículo por publicar *History-dependent switch-like differentiation of keratinocytes in*

response to skin barrier damage [2]). Así, construyeron (integrando datos de la literatura relevante) una red regulatoria para la diferenciación de los queratinocitos, a fin de comprender cómo distintos *microambientes* (niveles de calcio o de NFkB) influían en la diferenciación. Dicha red (**Fig. 1**) toma la forma de un multigrafo dirigido donde los nodos representan sustancias que regulan el proceso de diferenciación celular, mientras que las flechas entre ellos representan el efecto de unas sustancias sobre otras (el modelo pretende representar lo que ocurre para las células en promedio; no tiene una componente espacial de profundidad).

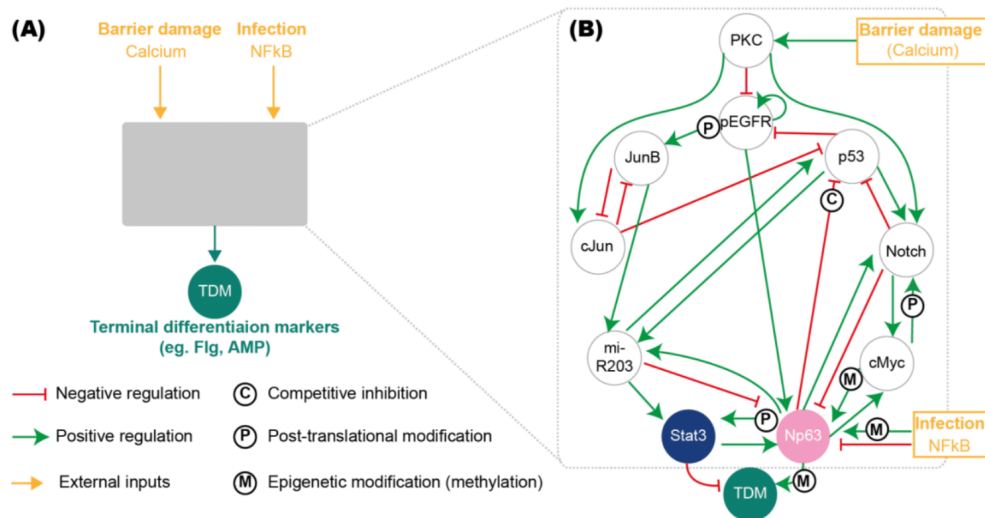
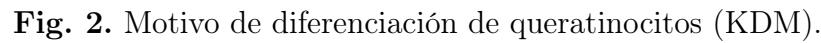


Fig. 1. Las flechas terminadas en punta (aquí en verde) indican una interacción de signo positivo (el origen fomenta la producción del destino); las terminadas en T (aquí en rojo), negativo. Las letras (o su ausencia) indican distintas naturalezas biológicas (distintos mecanismos biológicos de interacción).

Notemos que, en el modelo, Ca y NFkB son inputs (no dependen de otros nodos), con lo que podemos fijar su comportamiento con libertad; mientras que TDM es un output (ningún otro nodo depende de él), de modo que podemos obviarlo en nuestro análisis posterior, pues su comportamiento vendrá dado por aquel de los demás nodos.

Para hacer la red más tratable, se redujo, en dicho *paper*, la cantidad de nodos ocupando la *metodología de reducción de kernel*, que elimina nodos menos “significativos”, introduciendo nuevas flechas que representan los efectos indirectos de los cuales eran intermediarios los nodos eliminados. El resultado final de sucesivas iteraciones de dicha metodología (colapsando, finalmente, interacciones con iguales origen, destino, signo y naturaleza biológica) fue el siguiente multigrafo dirigido (**Fig. 2**), denominado *motivo de diferenciación de queratinocitos* (KDM), con sólo dos nodos que no son output ni input.



Lamentablemente, al aplicar la metodología hasta llegar al KDM se acaban eliminando los nodos que se ven afectados por los procesos de inflamación, representados por la concentración de Interleukina 4 (IL-4) —en particular, Stat3—, un estímulo (input) cuyo influjo sobre la diferenciación de los queratinocitos es de interés estudiar para SysBio. Asimismo es de interés para SysBio estudiar el influjo de otro input: el Virus del Papiloma Humano (HPV), que afecta a p53, pero no está considerado en KDM.

Por esto, la Tesista Shamari Vázquez (vinculada a SysBio), en su tesis *Un modelo matemático de la diferenciación de queratinocitos para estudiar la pérdida de la homeostasis de la barrera cutánea en dermatitis atópica* [3], construyó una red (**Fig. 3**) que, básicamente, es el resultado de menos iteraciones de la metodología de reducción de kernel sobre la red original (salvo por algunos detalles que fueron cambiados, previa revisión de la literatura implicada).

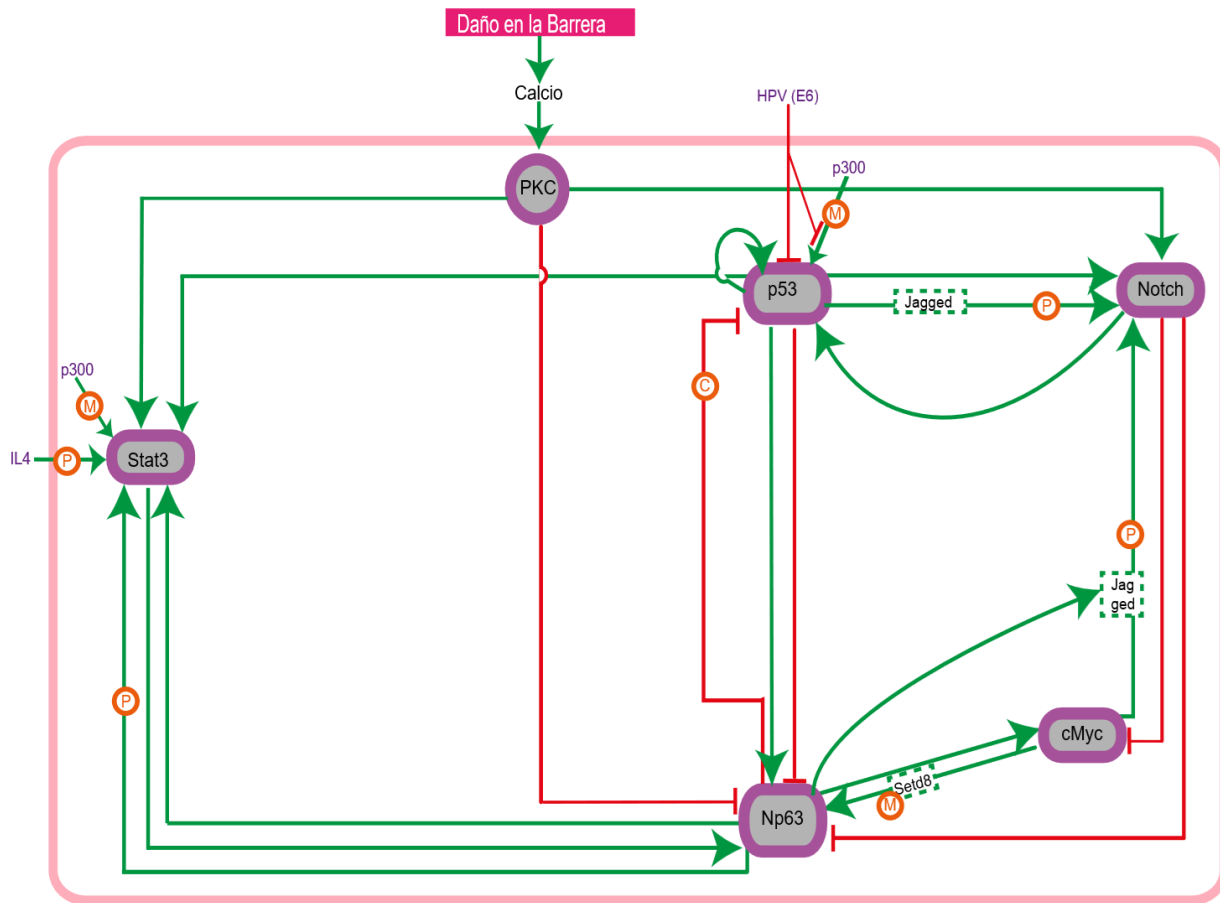


Fig. 3. Modelo construido por la Tesista Shamari Vázquez. Nótese que sí aparecen los inputs IL4 y HPV (no se explicita TDM).

Sin embargo, al aplicar las mismas heurísticas a esta nueva red, arribamos a una EDO (nolineal, de primer orden) en \mathbb{R}^9 , mucho menos tratable que el motivo de diferenciación de queratinocitos encontrado en el artículo original.

En resumidas cuentas, el problema que aquejaba al mandante (la Dra. Domínguez-Hüttinger) es que para modelar los efectos sobre la diferenciación de queratinocitos tanto del daño a la barrera cutánea (Ca) y las infecciones bacterianas (NFkB) como los efectos de HPV e inflamación, la opción de la que se dispone (el modelo de la Tesista Vázquez) es demasiado difícil de tratar; mientras que la segunda opción (KDM), siendo más simple, no permite representar el efecto de este último par de factores.

Fue la opinión experta de la Dra. Elisa Domínguez-Hüttinger que, en las sucesivas iteraciones de la metodología de reducción de kernel efectuadas en el *paper* arriba mencionado, la más “brusca” o “problemática” es la última, que elimina a Stat3.

Así, nuestros objetivos durante el proyecto fueron:

- definir la red obtenida al aplicar una iteración menos de dicha metodología,

- obtener un modelo (en la forma de una EDO, que resultará ser no lineal) partiendo de la base que dicho multigrafo brinda, y
- analizar, mediante herramientas computacionales, el comportamiento de dicho modelo, y el efecto de distintos inputs sobre dicho comportamiento.

2. Desarrollo

Teniendo como base el trabajo previo llevado a cabo por SysBio para modelar la presente situación de estudio (con los modelos expuestos en [Sección 1.2](#)) y los códigos desarrollados en MATLAB para su exploración en el curso de dicho trabajo previo, emprendimos la consecución de nuestros objetivos en sucesivas etapas.

En general, todos los códigos (que forman, junto con este informe, parte del entregable), generados durante el proyecto fueron realizados en MATLAB.

2.1. Construcción del Modelo

El penúltimo multigrafo dirigido (aquel inmediatamente interior a KDM) arrojado por sucesivas iteraciones de la metodología de reducción de kernel corresponde al siguiente, expuesto en la **Fig. 4**.

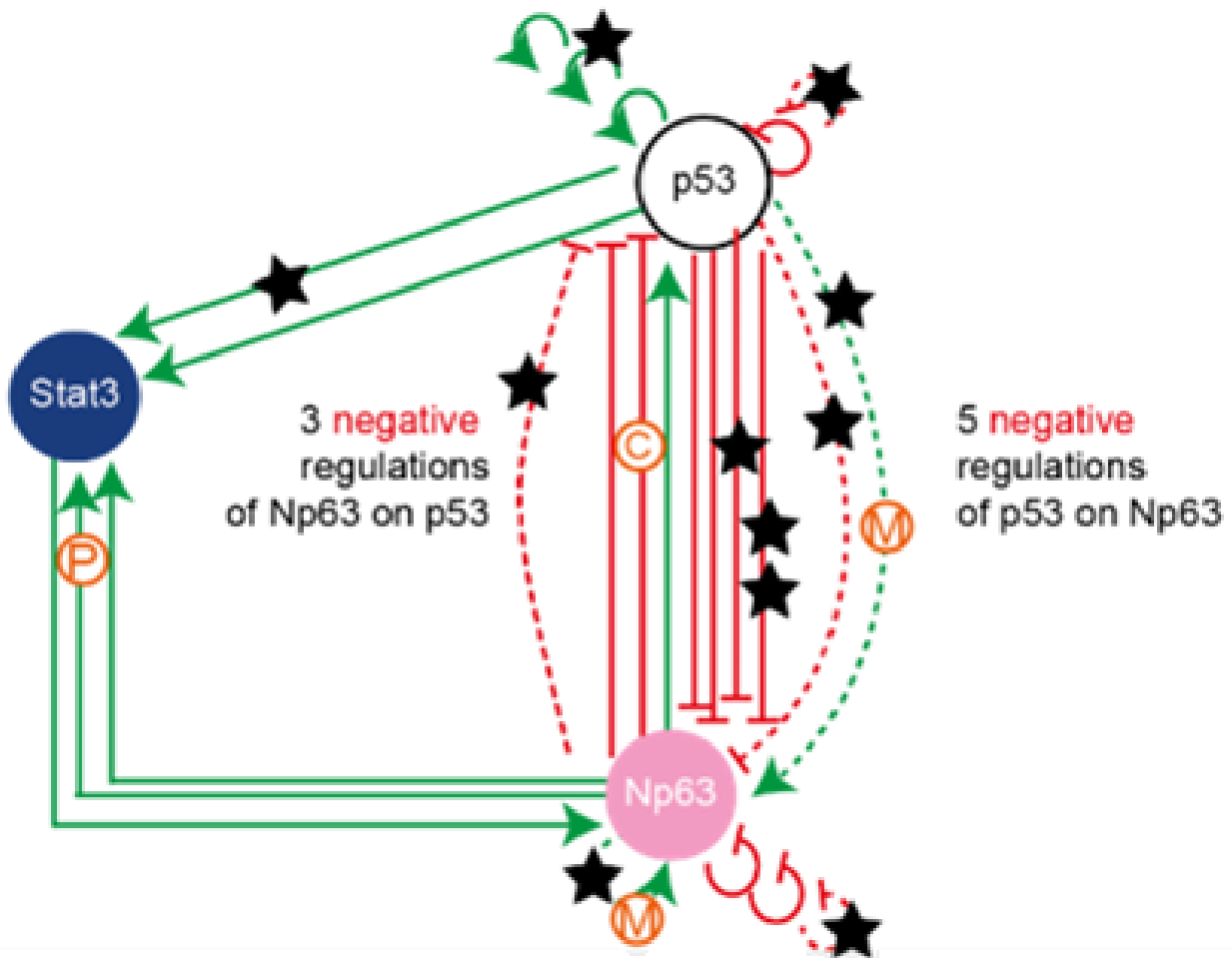


Fig. 4. Precursor del KDM (interacciones de distinta naturaleza sin colapsar).

Primero, en un análisis guiado por la Dra. Domínguez-Hüttinger, se debió depurar el anterior multigrafo, para lo cual:

- se desestimaron flechas con las etiquetas “M”, “P” o “C”, debido a que las interacciones que indican ocurren a escalas de tiempo diferentes respecto de aquella a la que ocurren las interacciones debidas a transcripción (sin etiquetas), y a que modelar una interacción del tipo C aumenta la dimensionalidad del problema;
- se consideraron retroalimentaciones netas, con un único signo, por cada nodo que poseía retroalimentaciones (esto también ayudó a simplificar el modelo); y
- se colapsaron flechas redundantes (flechas con iguales inicio, destino y signo).

Así, obtuvimos el multigrafo presentado en la **Fig. 5**.

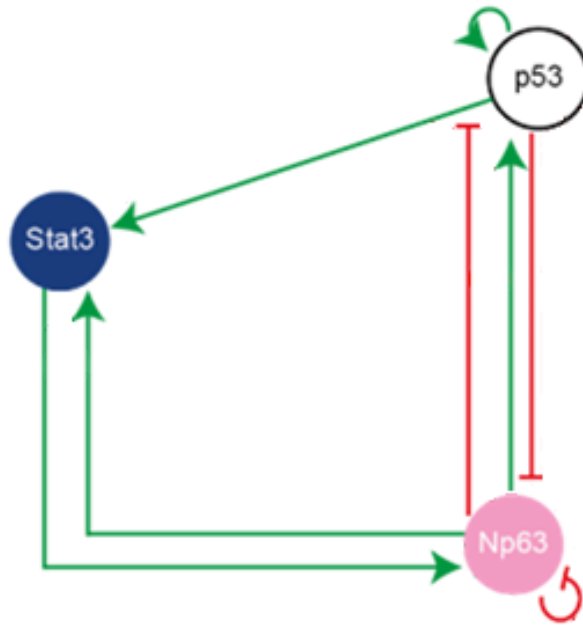


Fig. 5. Multigrafo anterior, depurado.

Luego, la información dada por este multigrafo se tradujo a un sistema no lineal de 3 EDOs mediante heurísticas detalladas en la literatura (en particular, por ejemplo, en la Tesis de Vásquez). Cada nodo del multigrafo aporta una variable al sistema, donde el miembro izquierdo de la EDO correspondiente es una resta entre una expresión de transcripción (aumento en concentración), multiplicada por factores que surgen de la interpretación biológica del multigrafo, y una expresión de degradación (descenso en concentración). Las heurísticas relevantes para determinar las ecuaciones específicas fueron:

- Toda variable X tiene un término de producción basal de grado 0 (término independiente) en su expresión de transcripción, de la forma p_X .
- Toda variable X tiene un término de degradación basal de grado 1 respecto a X en su expresión de degradación, de la forma $d_X \cdot X$.

- La retroalimentación positiva de X se modela como un término extra de la forma

$$\frac{X^{N_X}}{k_X^{N_X} + X^{N_X}},$$

i.e., una función de Hill de exponente N_X y constante de saturación k_X , en su expresión de transcripción.

- La transcripción positiva de X por otra variable distinta Y se modela como un término extra de la forma $d_{YX} \cdot Y$ en su expresión de transcripción.
- La transcripción negativa de X por Y (que puede ser la misma X) se modela como un factor

$$\frac{\xi_Y}{1 + d_{YX} \cdot Y}$$

que multiplica a la expresión de transcripción de X .

De este modo obtuvimos el siguiente sistema de EDOs base.

$$\begin{aligned} \frac{dP53}{dt} &= \left[P_{P53} + \alpha_{P53} \cdot \left(\frac{P53^{N_{P53}}}{k_{P53}^{N_{P53}} + P53^{N_{P53}}} \right) + \alpha_{NP63P53} \cdot NP63 \right] \cdot \left(\frac{\xi_{NP63}}{1 + d_{NP63P53} \cdot NP63} \right) \\ &\quad - d_{P53} \cdot P53 \\ \frac{dStat3}{dt} &= [p_{Stat3} + \alpha_{NP63Stat3} \cdot NP63 + \alpha_{P53Stat3} \cdot P53] \\ &\quad - d_{Stat3} \cdot Stat3 \\ \frac{dNP63}{dt} &= [p_{NP63} + \alpha_{Stat3NP63} \cdot Stat3] \cdot \left(\frac{\xi_{P53}}{1 + d_{P53NP63} \cdot P53} \right) \cdot \left(\frac{\xi_{NP63}}{1 + d_{NP63NP63} \cdot NP63} \right) \\ &\quad - d_{NP63} \cdot NP63 \end{aligned}$$

2.2. Calibración del Modelo

Del trabajo de la Tesista Shamari Vásquez, partimos de la base de un código de MATLAB capaz de integrar numéricamente nuestro sistema de ecuaciones, y comparar dicha integración (su cinética, su evolución en el tiempo) a datos experimentales discretos, provistos por colaboradores del grupo SysBio, mediante una función de costo. Tenemos un ejemplo en la **Fig. 6**.

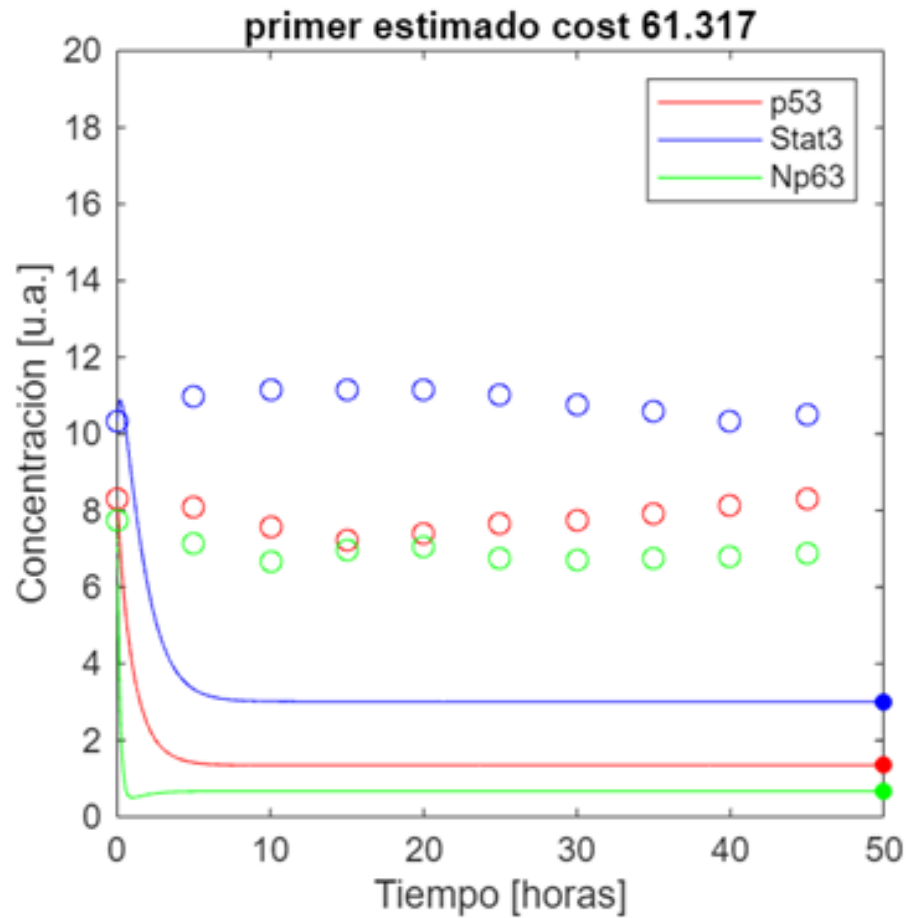


Fig. 6. Ejemplo de integración (todos los parámetros igualados a 1), graficada junto a datos experimentales.

Así, esta parte del análisis se hizo modificando el código anterior para nuestros fines: calibrar los parámetros del sistema a dichos datos experimentales. Para esto se realizó una optimización de la función de costo resultante de la integración, con respecto a los parámetros del sistema; dicha optimización se llevó a cabo mediante diversos algoritmos (uno de optimización local y dos de optimización global): **Figs. 7-9.**

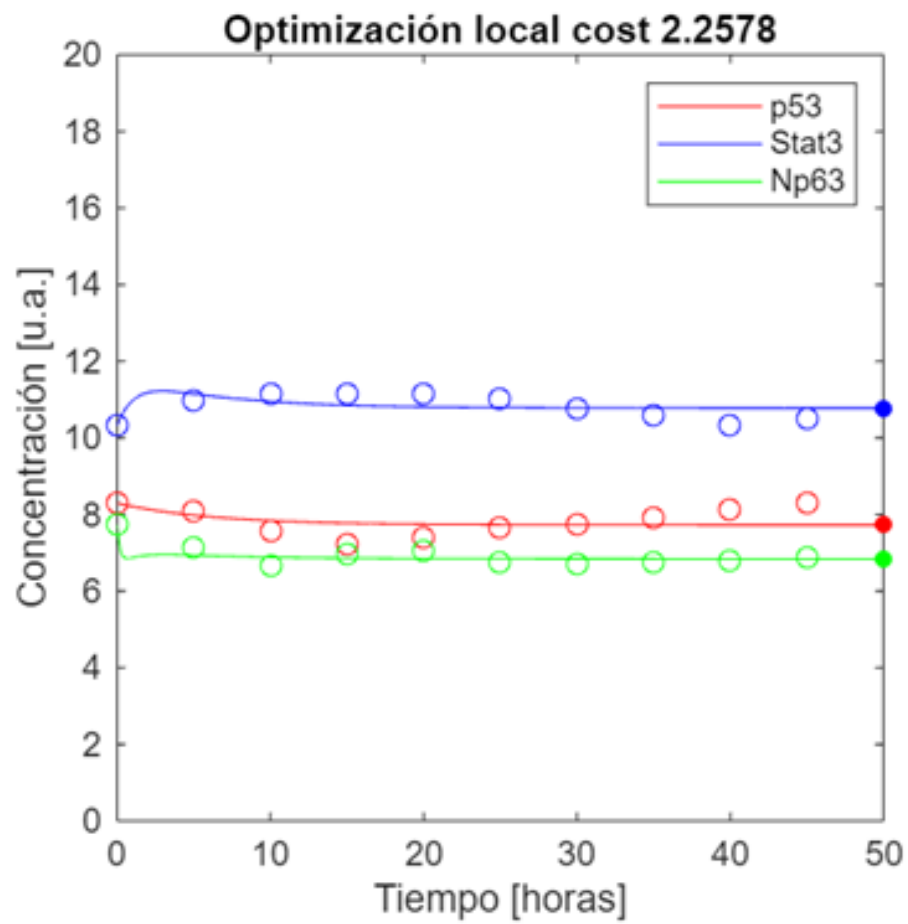


Fig. 7. Resultado de optimización local.

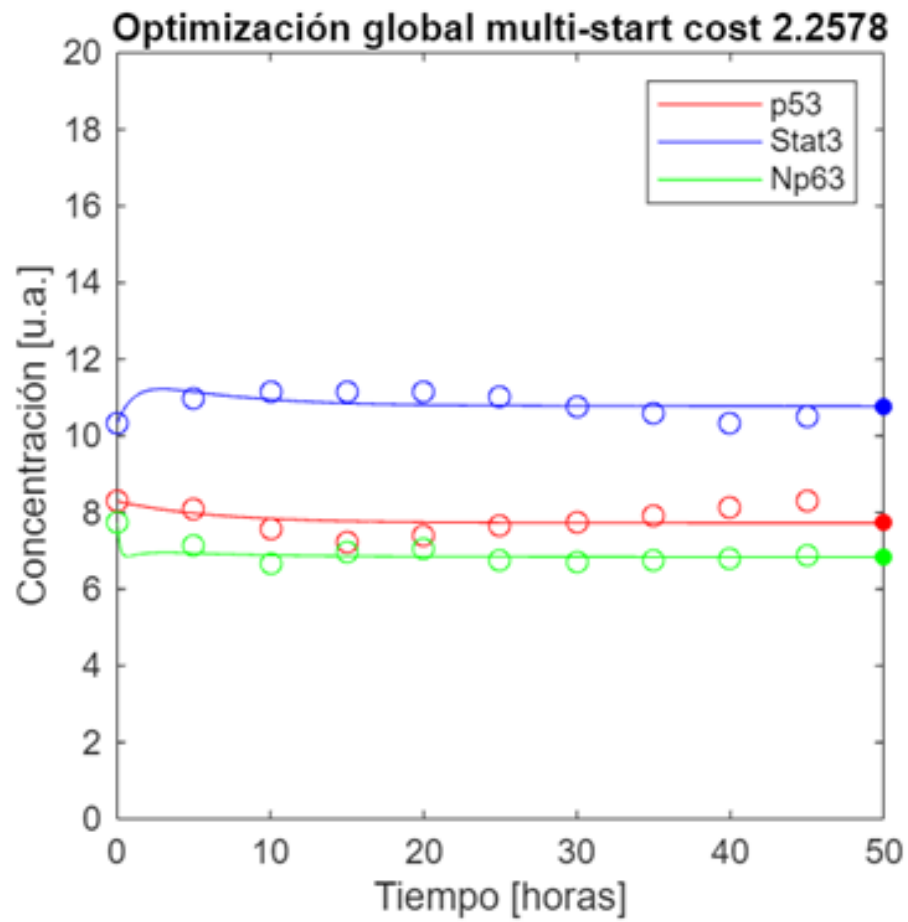


Fig. 8. Resultado de optimización con algoritmo global Multi-Start.

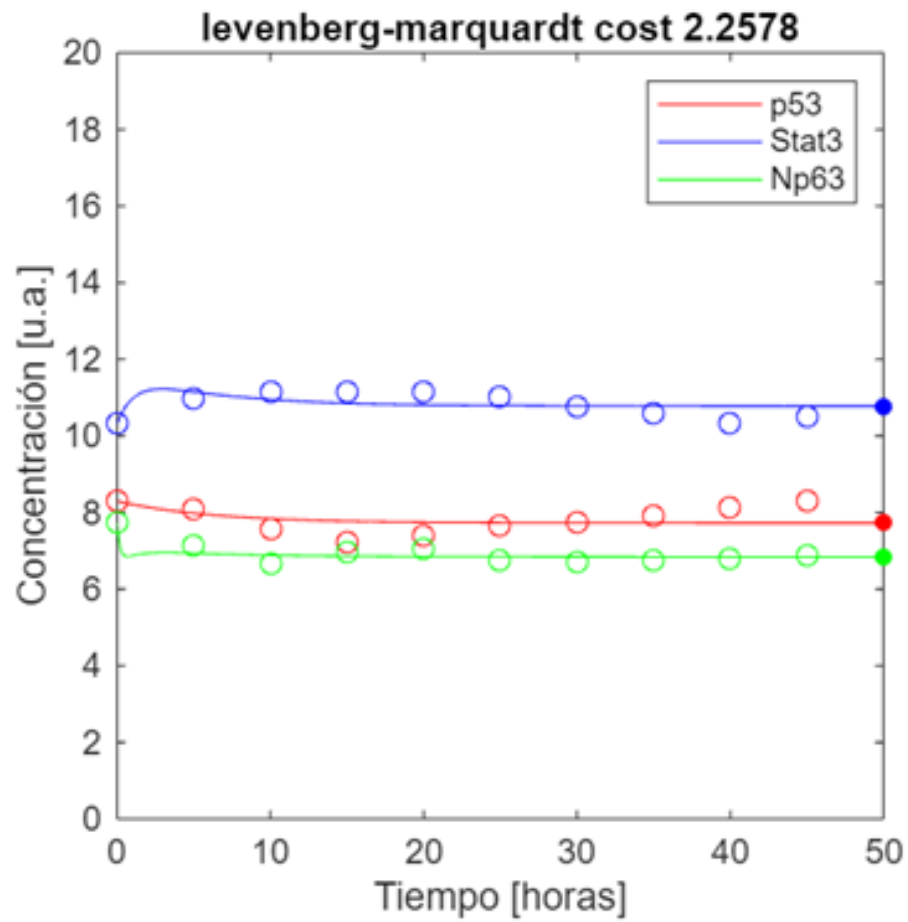


Fig. 9. Resultado de optimización con algoritmo global Levenberg-Marquard.

Los tres arrojaron el mismo vector de parámetros (**Fig. 10**).

```
% Parámetros fijos
Pp53 = 1.1380;
N = 0.6184;
k = 1.8558;
B = 1.6019;
ANp63p53 = 1.3864;
C1 = 0.8905;
dNp63p53 = 1.0944;
Dp53 = 0.1597;
Pstat3 = 0.9819;
ANp63s = 0.0053;
Ap53s = 1.1090;
Dstat3 = 0.8895;
PNp63 = 5.7201;
Astat3Np = 0.9350;
C2 = 1.2659;
dp53NP = 0.0000;
C3 = 2.8150;
dNp63Np63 = 0.2113;
DNp63 = 3.3663;
```

Fig. 10. Vector de parámetros arrojado por calibración.

2.3. Exploración de los inputs de salud (Ca e Inf)

2.3.1. Modelación de los inputs

Para modelar los efectos de los inputs daño a la barrera (Ca) e infección bacteriana (NFkB), se tomó inspiración del sistema de EDOs, expuesto en la **Fig. 11**, que similares heurísticas arrojaron para el multigrafo KDM en el *paper* donde dicho modelo se define.

$$\frac{dStat3(t)}{dt} = Ca + v_{Np63} \cdot Np63(t) - d_{Stat3} \cdot Stat3(t), \quad (1a)$$

$$\frac{dNp63(t)}{dt} = v_{ANp63} \cdot \frac{Np63(t)^{n_H}}{k_{Np63}^{n_H} + Np63(t)^{n_H}} + v_{Stat3} \cdot Stat3(t) + v_{NFkB} \cdot NFkB - Np63(t) \cdot (d_{Np63} + d_{Ca} \cdot Ca), \quad (1b)$$

Fig. 11. Modelo obtenido desde KDM.

Llegamos de esta manera al modelo

$$\begin{aligned}\frac{dP53}{dt} &= \left[P_{P53} + \alpha_{P53} \cdot \left(\frac{P53^{NP53}}{k_{P53}^{NP53} + P53^{NP53}} \right) + \alpha_{NP63P53} \cdot NP63 \right] \\ &\quad \cdot \left(\frac{\xi_{NP63}}{1 + d_{NP63P53} \cdot NP63} \right) - P_{53} \cdot d_{P53} \\ \frac{dStat3}{dt} &= [p_{Stat3} \cdot Ca_1 + \alpha_{NP63Stat3} \cdot NP63 + \alpha_{P53Stat3} \cdot P53] \\ &\quad - d_{Stat3} \cdot Stat3 \\ \frac{dNP63}{dt} &= [p_{NP63} \cdot Inf + \alpha_{Stat3NP63} \cdot Stat3] \cdot \left(\frac{\xi_{p53}}{1 + d_{P53NP63} \cdot P53} \right) \\ &\quad \cdot \left(\frac{\xi_{NP63}}{1 + d_{NP63NP63} \cdot NP63} \right) - d_{NP63} \cdot NP63 \cdot Ca_2\end{aligned}$$

Llamaremos a calcio (daño a la barrera) y NFkB (infección bacteriana) “inputs de salud”, dado que están naturalmente presentes en la epidermis, en cantidades variables. Por esto mismo, no podemos saber, *a priori*, cuál era su nivel en las muestras que se ocuparon para obtener los datos experimentales con que se calibró el modelo. De este modo, su valor base corresponde a $Ca_1 = Ca_2 = Inf = 1$, y su rango de valores posibles es $[0, +\infty)$.

2.3.2. Variación de los factores dados por los inputs, uno por uno

Como los factores Ca_1 , Ca_2 e Inf afectan sólo a p_{p53} , d_{NP63} y p_{NP63} , respectivamente, variar el valor de cada uno de estos factores, aisladamente, es indistinto de variar el parámetro respectivo, en un rango desde 0 hasta infinito.

Así, exploratoriamente, hicimos tal, y calculamos, por cada parámetro, los equilibrios estables positivos del sistema en cada punto, que resultaron siempre ser uno solo.

(Esta situación no cambió para otras perturbaciones consideradas sobre el sistema, y se trata de explicar más adelante obteniendo las nulclinas del mismo. Así, en adelante, hablaremos simplemente de “el” equilibrio del sistema, para distintos vectores de parámetros).

Obtuvimos los gráficos correspondientes, que se muestran a continuación (**Figs. 12-20**).

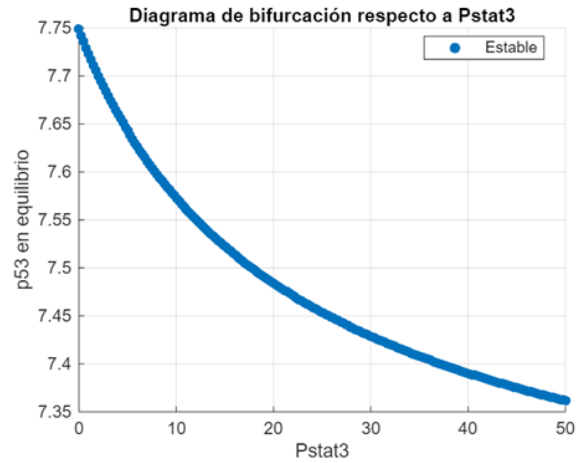


Fig. 12. p53 versus pStat3 ($Ca1$).

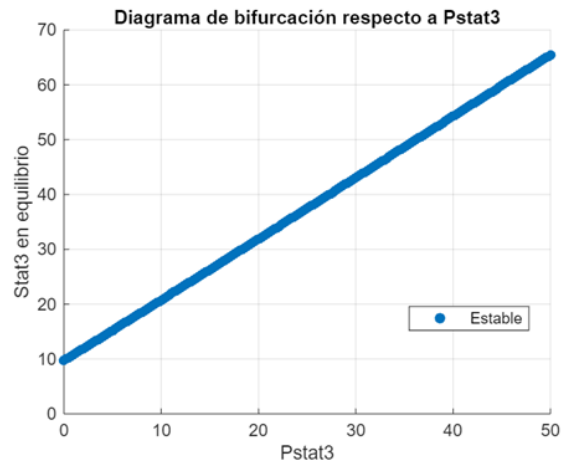


Fig. 13. Stat3 versus pStat3 ($Ca1$).

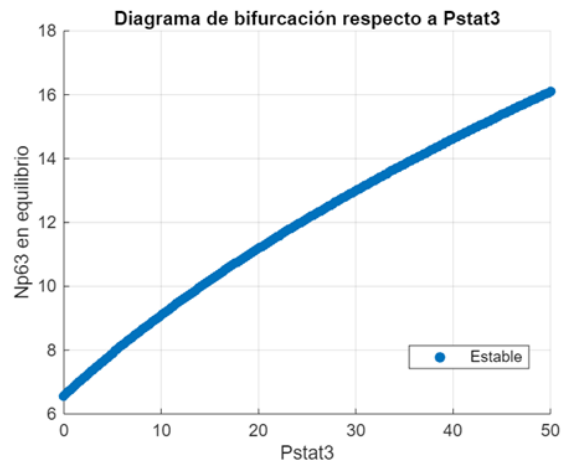


Fig. 14. Np63 versus pStat3 ($Ca1$).

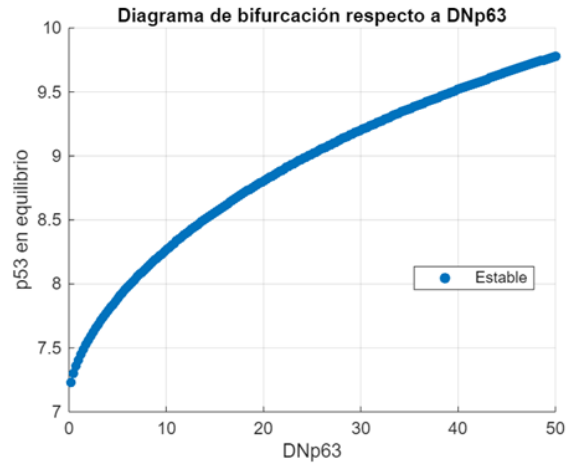


Fig. 15. p53 versus dNp63 (*Ca2*).

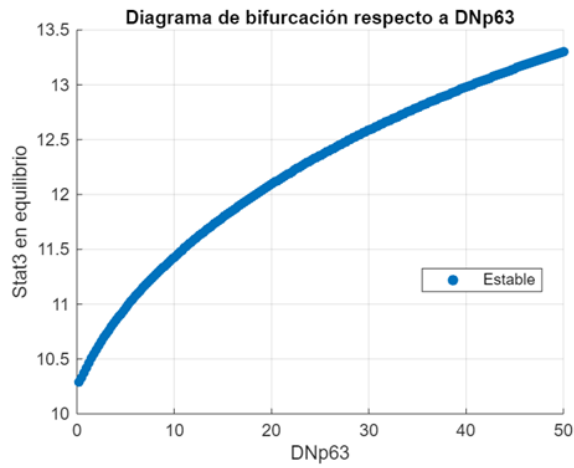


Fig. 16. Stat3 versus dNp63 (*Ca2*).

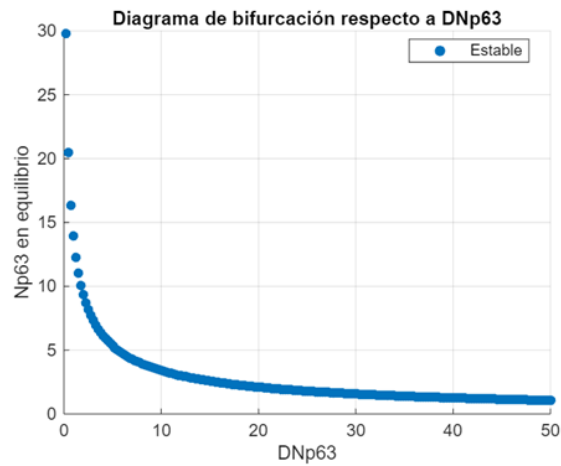


Fig. 17. Np63 versus dNp63 (*Ca2*).

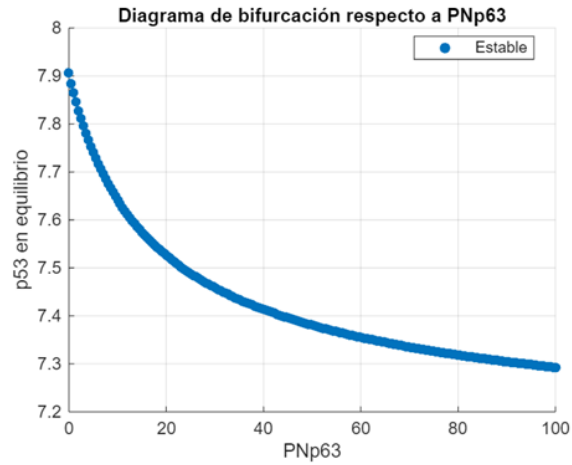


Fig. 18. p53 versus pNP63 (*Inf*).

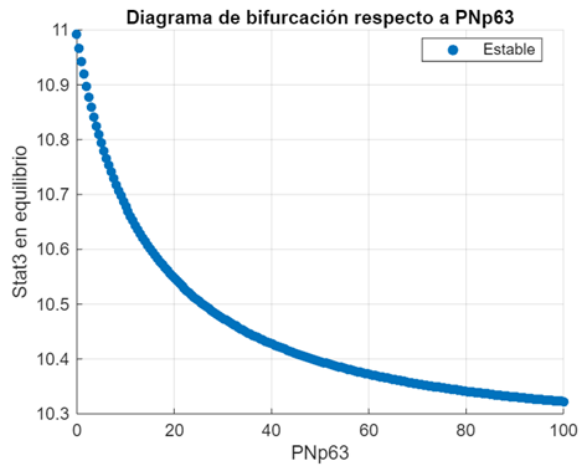


Fig. 19. Stat3 versus pNP63 (*Inf*).

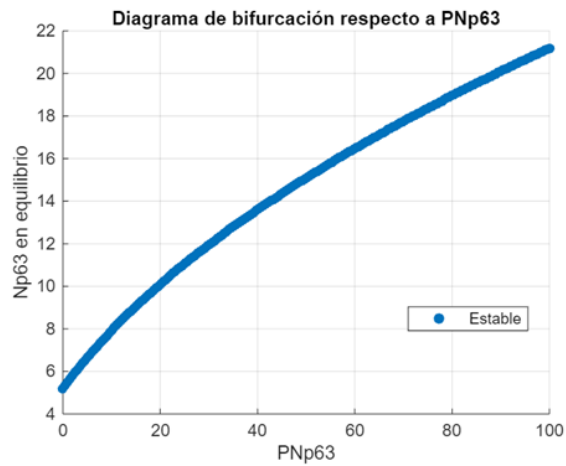


Fig. 20. Np63 versus pNP63 (*Inf*).

Lo más destacable es que casi todos presentan un comportamiento no lineal, pero que parece, con todo, monótono y sin puntos de inflexión.

2.3.3. Variación independiente de ambos factores dados por el input Ca

Ahora, consideramos valores arbitrarios tanto del factor Ca_1 como del factor Ca_2 , ambos asociados al input Ca, y obtuvimos el equilibrio para cada par de valores. Nuevamente, esto es indistinto de considerar valores arbitrarios (en el mismo rango), de los parámetros a los cuáles multiplican.

Para obtener los pares arbitrarios (Ca_1, Ca_2) , se ocuparon dos enfoques: linspace e hiper-cubo latino. Los resultados obtenidos con uno reflejan los resultados obtenidos con el otro, así que mostramos solamente el primero.

Para asegurarnos de que existía un único punto de equilibrio estable positivo, calculamos el número de tales equilibrios por cada par de valores, confirmándolo (**Fig. 21**).

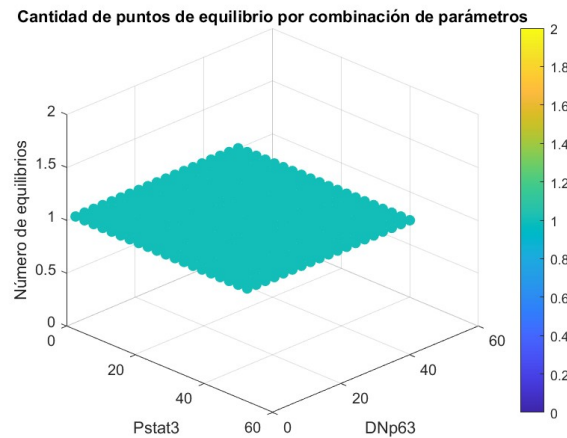


Fig. 21. Número de equilibrios versus (Ca_1, Ca_2) .

En las **Figs. 22-24**, podemos ver el comportamiento del equilibrio respecto a Ca_1 y Ca_2 .

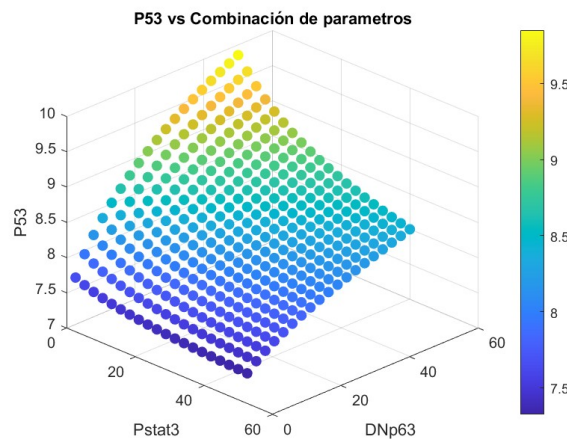


Fig. 22. p53 versus (Ca_1, Ca_2) .

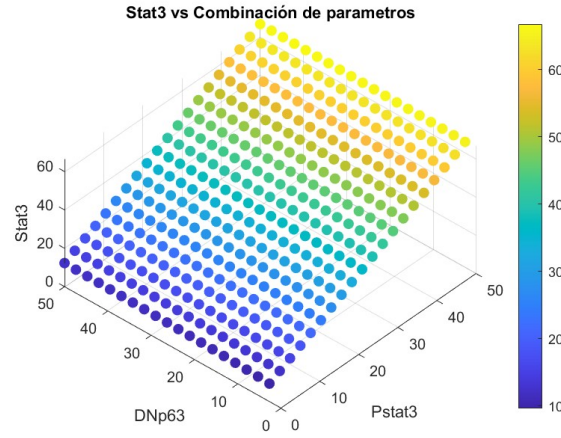


Fig. 23. Stat3 versus (Ca_1, Ca_2) .

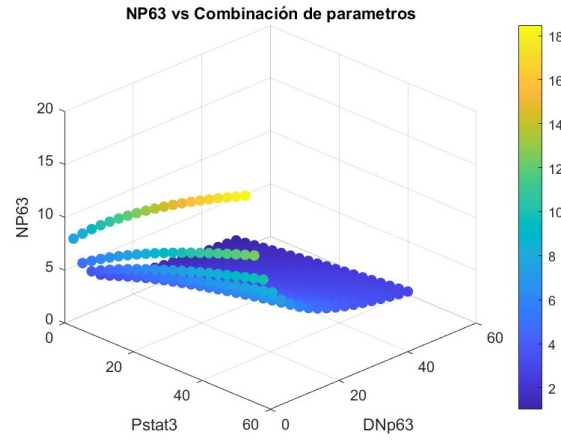


Fig. 24. Np63 versus (Ca_1, Ca_2) .

Nuevamente, vemos un comportamiento global no lineal, excepto por Stat3 (esto se repetirá en virtualmente todos los gráficos ulteriores). Naturalmente, Np63 explota cuando d_{Np63} , su único término de degradación, se anula.

2.3.4. Variación simultánea de ambos factores dados por el input Ca

Una de las máximas que nos guió a lo largo de todo el proyecto fue no incluir no linealidades en nuestro análisis de perturbaciones, dado que el sistema de EDOs es ya, de por sí, suficientemente no lineal como para que sea interesante su estudio.

En aras de esto mismo, consideramos una relación lineal

$$Ca_2 = \tan(\alpha) \cdot Ca_1,$$

donde α es un ángulo, de modo que tenemos una relación de proporcionalidad directa que, en el plano Ca_2 versus Ca_1 se ve como una recta con ángulo α respecto a la porción positiva del eje Ca_1 .

Graficamos el comportamiento del equilibrio del sistema variando Ca_1 y, en concordancia con la anterior expresión, Ca_2 , para distintos valores de α . La idea de esto era comparar si habían cambios en la monotonicidad de las curvas para distintos valores de la constante de proporcionalidad $\tan(\alpha)$ (**Fig. 25**).

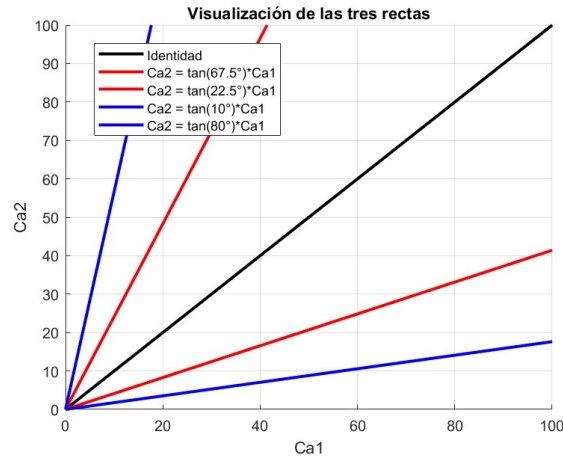


Fig. 25. Ca_2 versus Ca_1 , para distintos α .

Esto resultó no ser así, de manera que optamos por lo más parsimonioso, que era considerar $\alpha = \pi/4$ radianes, i.e., $Ca_2 = Ca_1 =: Ca$ (**Fig. 26**).

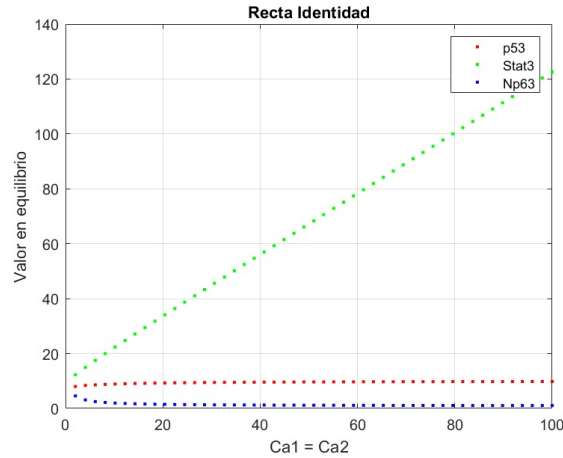


Fig. 26. Efecto neto de Ca sobre el equilibrio.

2.3.5. Variación de los inputs Ca e Inf

Ahora que tenemos una manera de modelar el efecto *neto* del input Ca sobre el modelo, variamos independientemente los valores tanto de Ca como de Inf , obteniendo los siguientes resultados (**Figs. 27-29**).

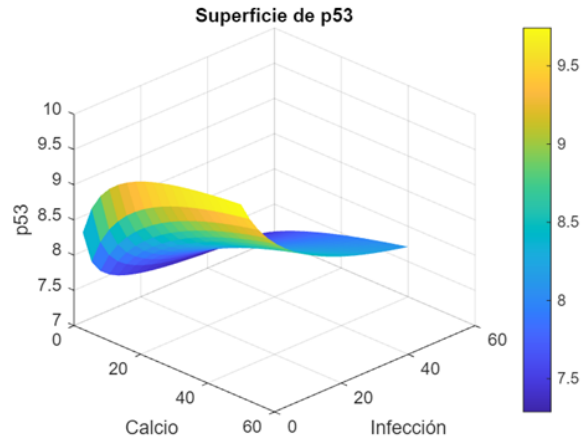


Fig. 27. p53 versus Ca e Inf .

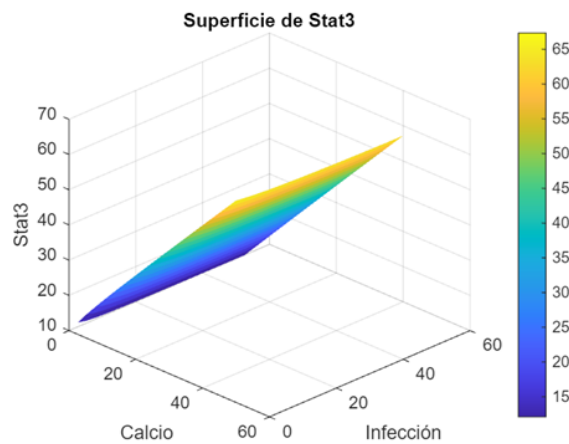


Fig. 28. Stat3 versus Ca e Inf .

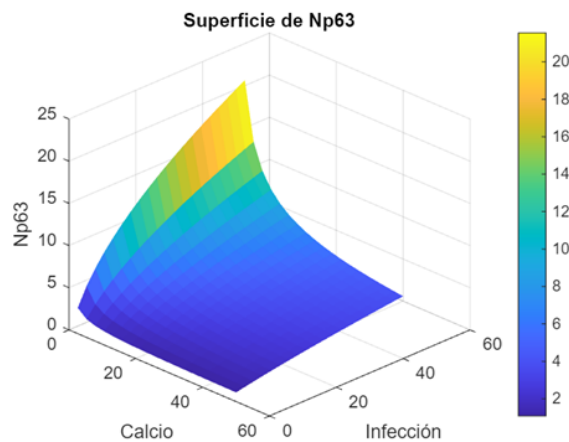


Fig. 29. Np63 versus Ca e Inf .

Nuevamente, tenemos un comportamiento global no lineal, excepto para Stat3.

Como estamos variando ambos inputs de salud, en lo que sigue denominamos “sábanas de la salud” a las anteriores superficies (coordenadas del equilibrio versus Ca e Inf).

2.3.6. Análisis de Nulclinas

Por último, para argumentar cualitativamente el hecho de que para las perturbaciones realizadas hasta ahora (y también para aquellas por realizar más adelante) sobre el sistema (i.e., sobre su vector de parámetros) sólo se obtiene un único equilibrio positivo y estable (esto es, no se puede apreciar una bifurcación), obtuvimos las nulclinas del sistema (para su vector de parámetros base, dado por la calibración), lo cual resultó en, entre otros, el siguiente gráfico (**Fig. 30**).

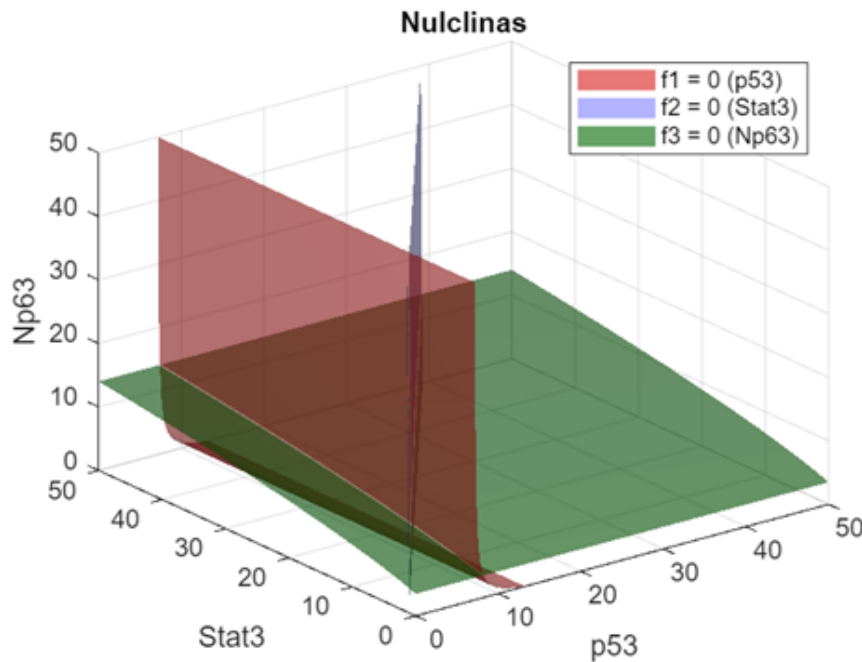


Fig. 30. Nulclinas del sistema.

Notemos que aunque las de $Np63$ y $p53$ son, ciertamente, no lineales, todas parecen tener segundas derivadas parciales cuyo signo permanece constante (es decir, con sólo cóncavas o convexas). Esto sugiere que, para perturbaciones suficientemente pequeñas, no existen puntos de inflexión que pudieran permitir intersecciones múltiples, las cuales se requieren para obtener más de un punto de equilibrio. Esto explicaría por qué no existen bifurcaciones.

2.4. Exploración de los inputs de enfermedad (VPH e IL4)

2.4.1. Modelación de los inputs

Inspirándonos ahora en la manera en que los inputs VPH e IL4 aparecen en el modelo en la Tesis de Shamari Vásquez, introducimos tanto el input VPH (mediante los factores VPH_1

y VPH_2) como el input IL4 (representado por el factor $IL4$). Dado que nuevamente tenemos dos inputs, donde uno influye en el sistema con dos factores (como Ca) y el otro sólo con uno (como Inf), el análisis subsiguiente será similar al anterior, y se discutirá más brevemente.

Llegamos de esta manera al modelo

$$\begin{aligned}\frac{dP53}{dt} &= \left[P_{P53} + \alpha_{P53} \cdot \left(\frac{P53^{NP53}}{k_{P53}^{NP53} + P53^{NP53}} \right) + \alpha_{NP63P53} \cdot NP63 \right] \\ &\quad \cdot \left(\frac{\xi_{NP63}}{1 + d_{NP63P53} \cdot NP63} \right) \cdot \left(\frac{1}{1 + VPH_1} \right) - P53 \cdot d_{P53} \cdot (1 + VPH_2) \\ \frac{dStat3}{dt} &= [p_{Stat3} \cdot Ca_1 + \alpha_{NP63Stat3} \cdot NP63 + \alpha_{P53Stat3} \cdot P53] \cdot (1 + IL4) \\ &\quad - d_{Stat3} \cdot Stat3 \\ \frac{dNP63}{dt} &= [p_{NP63} \cdot Inf + \alpha_{Stat3NP63} \cdot Stat3] \cdot \left(\frac{\xi_{p53}}{1 + d_{P53NP63} \cdot P53} \right) \\ &\quad \cdot \left(\frac{\xi_{NP63}}{1 + d_{NP63NP63} \cdot NP63} \right) - d_{NP63} \cdot NP63 \cdot Ca_2\end{aligned}$$

Llamaremos “inputs de enfermedad” a VPH e IL4, pues no están presentes de ordinario en la epidermis, sino que sólo en circunstancias patológicas. Su rango es $[0, +\infty)$, como para los inputs de salud, pero (por lo comentado) sus valores base (aquellos que dejan el vector de parámetros tal y como lo obtuvimos por la calibración) corresponde a $VPH_1 = VPH_2 = IL4 = 0$ (y no 1, como para Ca e Inf).

2.4.2. Variación de IL4

Como antes, variamos el factor $IL4$ y calculamos el equilibrio para cada valor considerado, obteniendo los gráficos siguientes (**Figs. 31-33**).

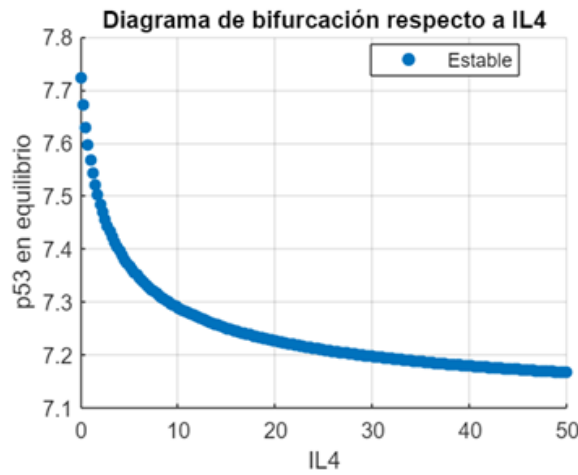


Fig. 31. p53 versus IL4.

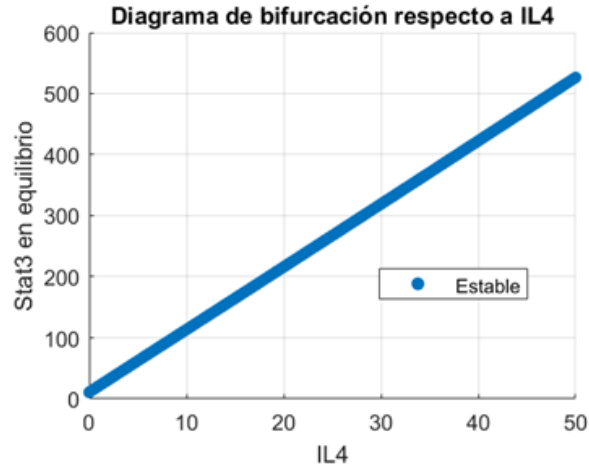


Fig. 32. Stat3 versus IL4.

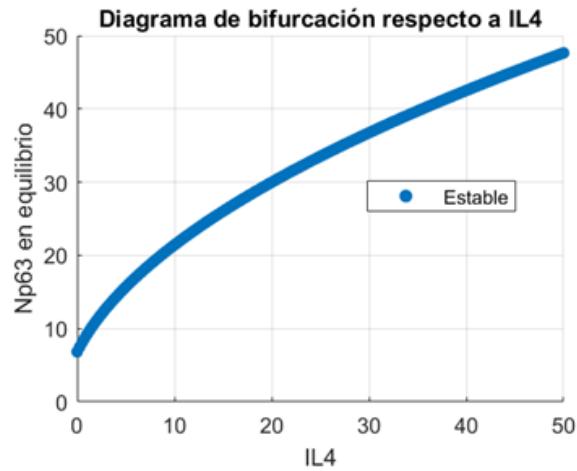


Fig. 33. Np63 versus IL4.

El gráfico de p53, sobre todo, informa nuestra selección de valores representativos de $IL4$, que se ocupará en lo que viene: 0, 1, 5, 10 y 50.

2.4.3. Variación simultánea de ambos factores dados por el input VPH

Como antes, modelamos la relación entre ambos factores asociados al input VPH mediante la relación lineal

$$VPH_2 = \tan(\alpha)VPH_1,$$

considerando los mismos 5 valores que antes para el ángulo α .

Para cada valor del ángulo α , obtuvimos el comportamiento del equilibrio al variar VPH_1 (y, con él, VPH_2).

Se obtuvo, así, nuevamente, que el ángulo α no afecta la monotonidad de las coordenadas del equilibrio y, por ende, consideramos la opción más parsimoniosa, según la cual $VPH_2 = VPH_1 =: VPH$ (**Fig. 34**).

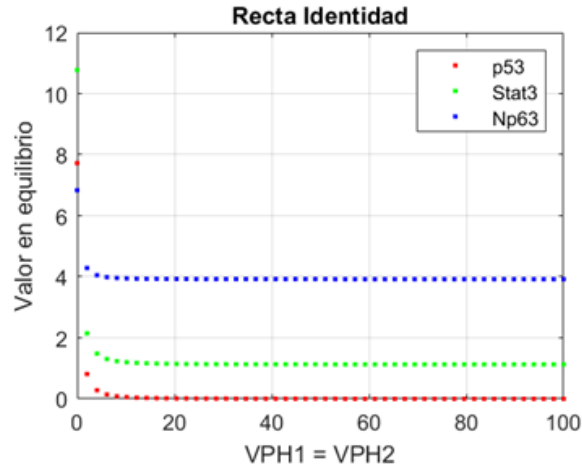


Fig. 34. Comportamiento del equilibrio versus VPH.

El gráfico anterior informó nuestra selección de 4 valores representativos para VPH: 0, 1, 5 y 40 (la cual también se usará más adelante).

2.4.4. Variación de los inputs VPH e IL4

Por completitud, teniendo el efecto neto de VPH sobre el sistema, analizamos el comportamiento del equilibrio para pares arbitrarios ($VPH, IL4$). Sin embargo, los gráficos resultantes no informaron el análisis posterior, así que se omiten del presente informe. Con todo, pueden obtenerse y consultarse desde el código respectivo.

2.4.5. Variación de las “Sábanas de la Salud” con respecto a VPH y a IL4, uno por uno

Ahora, consideramos las sábanas de la salud obtenidas para un vector de parámetros afectado por los distintos valores de VPH.

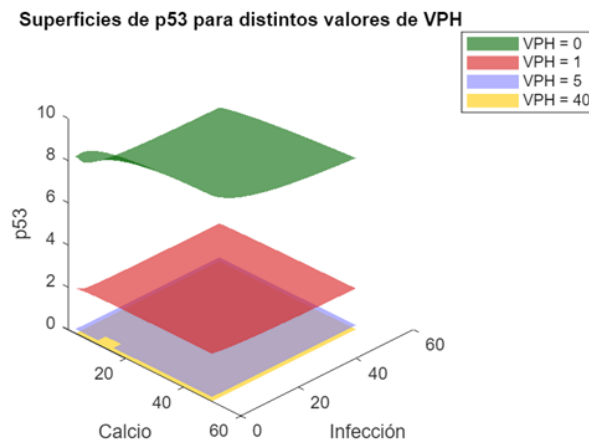


Fig. 35. Sábana de la salud p53, para distintos valores de VPH.

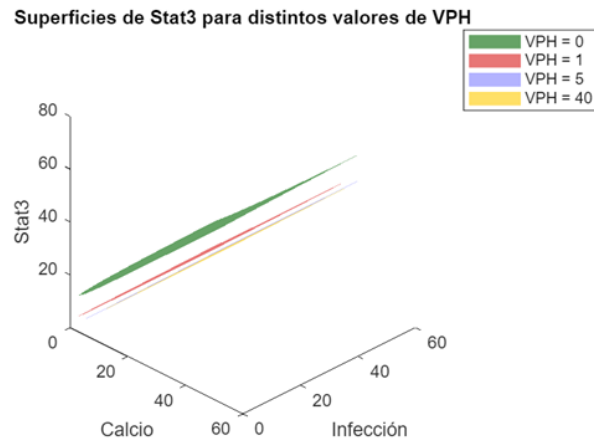


Fig. 36. Sábana de la salud Stat3, para distintos valores de VPH.

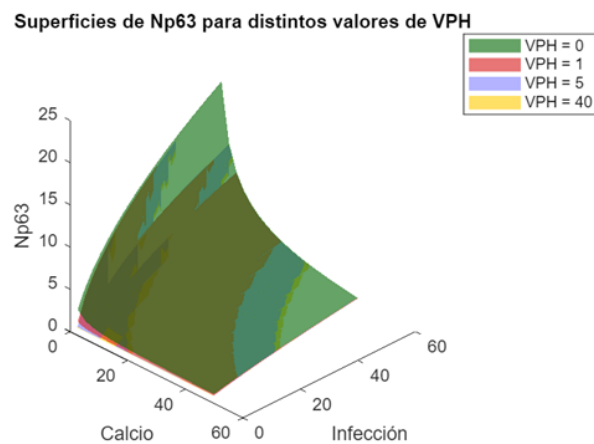


Fig. 37. Sábana de la salud Np63, para distintos valores de VPH.

Procedemos idénticamente para IL4 (**Figs. 38-40**).

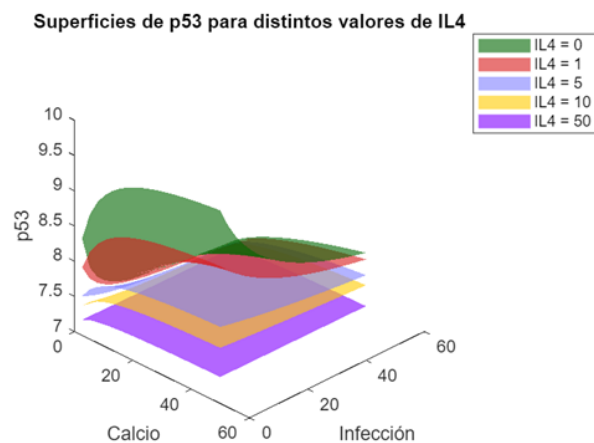


Fig. 38. Sábana de la salud p53, para distintos valores de IL4.

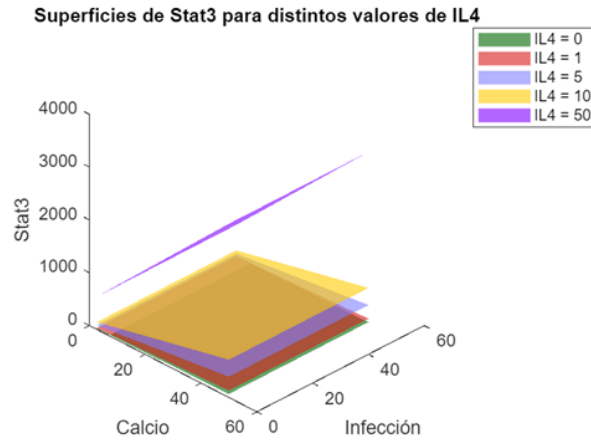


Fig. 39. Sábana de la salud Stat3, para distintos valores de IL4.

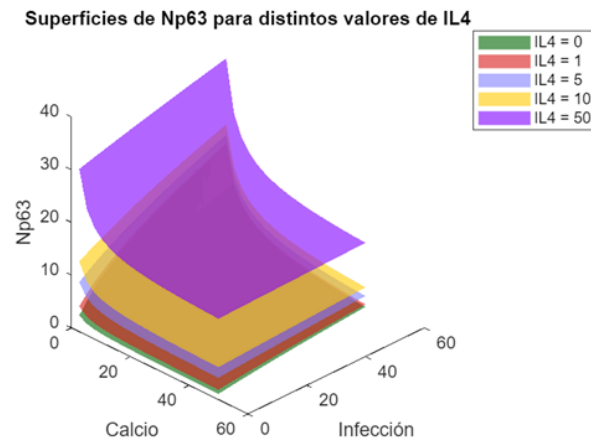


Fig. 40. Sábana de la salud Np63, para distintos valores de IL4.

Un análisis en detalle requeriría examinar, tanto para VPH como para IL4, por cada coordenada del equilibrio, cada sábana de la salud por sí misma (para ver su forma detallada), como todas en un solo gráfico, para poder compararlas, como arriba.

Un patrón general es que valores crecientes de VPH o de IL4 generan un efecto monótono (puede ser creciente o decreciente) sobre la sábana, en todo punto (no hay zonas que se levanten y otras que se hundan respecto a un valor más bajo del parámetro de enfermedad respectivo).

2.4.6. Variación en la cinética del sistema con respecto a IL4

Ocupando la lista anterior de valores para IL4, obtenemos las siguientes integraciones, a partir de una condición inicial arbitraria (**Fig. 41-43**).

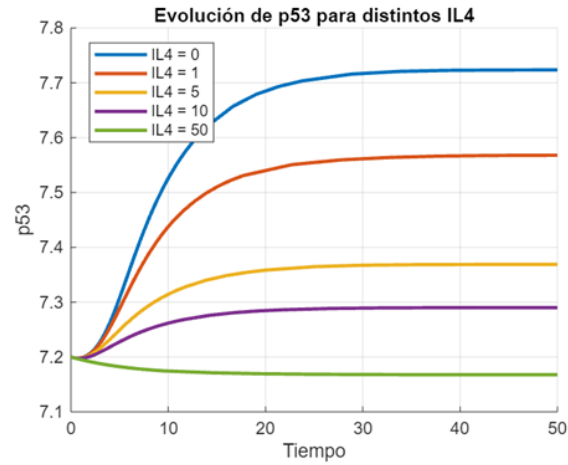


Fig. 41. Cinética de p53, para distintos valores de IL4.

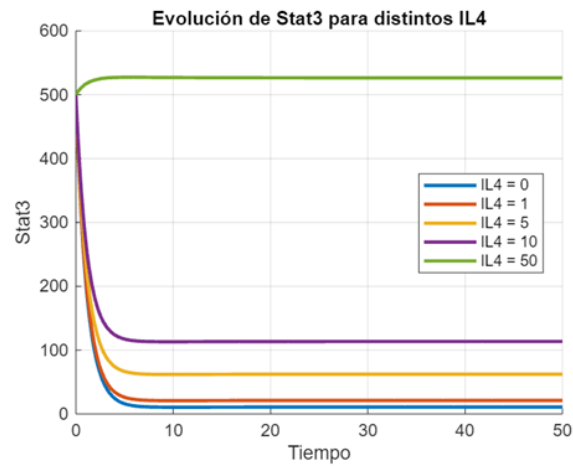


Fig. 42. Cinética de Stat3, para distintos valores de IL4.

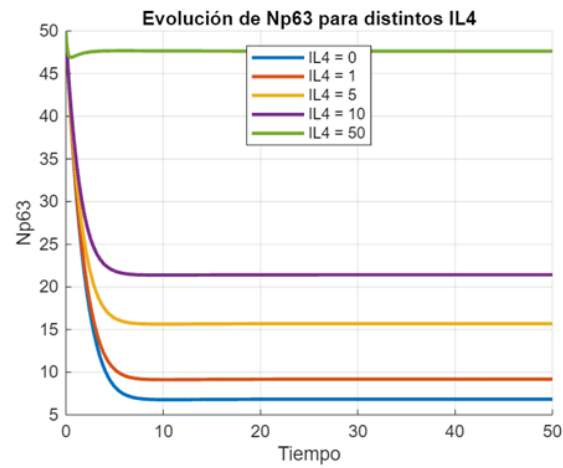


Fig. 43. Cinética de Np63, para distintos valores de IL4.

Finalmente vemos, trabajando fuera del equilibrio dinámico, por cada una de las curvas, comportamientos que, además de no lineales, parecen no monótonos y con puntos de inflexión, en el sentido de que existen curvas con estas características en los gráficos anteriores (aunque el efecto de los parámetros de enfermedad es, nuevamente, monótono en cada punto, y con el mismo tipo de monotonía).

3. Discusión y Conclusión

El presente proyecto se enfocó en modelar un epitelio específico, la epidermis, para luego analizar su comportamiento (principalmente, el de su equilibrio), al variar el vector de parámetros, de maneras que tuvieran un sentido biológico; esto es, que representaran, de alguna manera, las perturbaciones que la epidermis sufre realmente, y que podrían producir un paso de la salud a la enfermedad o viceversa.

El proyecto ha sido exitoso en el sentido de que hemos logrado, a partir de conocimientos biológicos y de supuestos matemáticos, modelar la situación en cuestión, y analizar dicho comportamiento. Sin embargo, el mayor (o, mejor dicho, el único) criterio para evaluar el éxito del presente modelo, que tomó la forma de un sistema de 3 EDOs no lineales, corresponde a comparar sus predicciones a los datos experimentales (esto es, evidentemente, a aquellos que no fueron ocupados en su confección).

Para este fin, se nos ha provisto desde SysBio de una vasta base de datos, que presenta los valores de distintos TDM , en distintos tiempos, para distintos valores de Ca , y considerando la presencia de distintas sustancias (por ejemplo, $IL4$). En particular, si consideramos tiempos lo suficientemente largos, podemos considerar que el valor de TDM es el valor en el equilibrio.

En el multigrafo original, al inicio del *paper* en que se obtiene KDM, el output TDM depende solamente de $Stat3$ y de $Np63$, mediante la siguiente expresión (**Fig. 44**).

$$\frac{dTDM(t)}{dt} = \frac{a_{TDM} \cdot Np63(t) * e^{-\beta t}}{1 + i_{TDM} Stat3(t)} - d_{TDM} \cdot TDM(t), \quad (1c)$$

Fig. 44. Expresión de TDM.

Nos interesa solo la forma cualitativa en que TDM varía con respecto, por ejemplo, a $IL4$, de modo que podemos obviar (igualar a 1) los valores de los parámetros, simplificando la anterior expresión a

$$\frac{dTDM}{dt} = \frac{Np63}{1 + Stat3} - TDM.$$

En el equilibrio, el lado izquierdo de la expresión anterior es nulo, de modo que podemos despejar

$$TDM = \frac{Np63}{1 + Stat3}.$$

Ya sabemos cómo varían las coordenadas del equilibrio respecto a $IL4$, de modo que podemos graficar el comportamiento de TDM (**Fig. 45**)

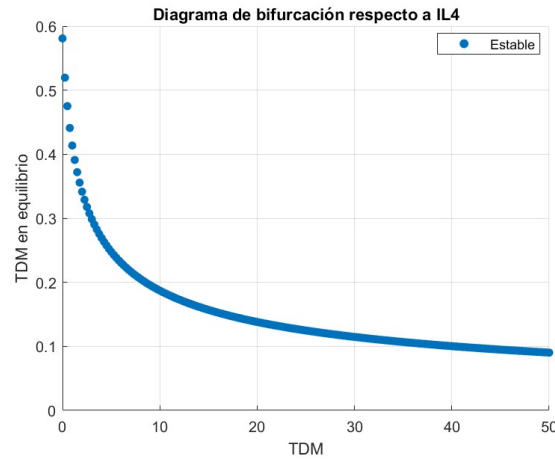


Fig. 45. TDM en equilibrio versus IL4.

Notemos que la curva anterior es decreciente. Mismamente, en la base de datos provista, existen (a lo menos) dos datos experimentales que están en línea con este comportamiento:

- En (Kisich et al., 2008) Fig 3 B [4], tenemos los valores de beta-defensina 3 humana (HBD-3), para un tiempo 168 horas y una concentración de 1,3[mM/L] de Ca, tanto en ausencia (0,024869619) como en presencia (0,018675054) de IL4, y en presencia de IL4, en efecto, observamos una baja.
- En (Howell et al., 2008) Fig 4 [5], tenemos los valores de filagrina (FLG) para 24 horas, en 4 concentraciones de Ca distintas, tanto en ausencia como en presencia de un cóctel de interleukinas (que siempre incluye a IL4). Para 3 de dichas concentraciones de calcio, el nivel de filagrina baja con la presencia de IL4.

Así, podemos concluir que nuestro modelo es capaz de reproducir resultados experimentales que no fueron parte de los utilizados para su confección. En otras palabras, los datos considerados *validan* nuestro modelo, con lo que podemos decir que hemos cumplido con nuestros objetivos.

Referencias

- [1] Uri Alon. «An Introduction to Systems Biology. Design Principles of Biological Circuits». En: *CRC Press* (2020).
- [2] Elisa Domínguez-Hüttinger et al. «History-dependent switch-like differentiation of keratinocytes in response to skin barrier damage». En: (2025).
- [3] Shamari Vázquez. «Un modelo matemático de la diferenciación de queratinocitos para estudiar la pérdida de la homeostasis de la barrera cutánea en dermatitis atópica.» En: (2025).
- [4] Kevin O. Kisich et al. «Defective killing of *Staphylococcus aureus* in atopic dermatitis is associated with reduced mobilization of human beta-defensin-3». En: (2008).
- [5] Michael D. Howell et al. «Th2 cytokines act on S100/A11 to downregulate keratinocyte differentiation». En: (2008).