

ANÁLISIS DE UN MODELO MATEMÁTICO
DE LA DIFERENCIACIÓN DE QUERATINOCITOS
PARA IDENTIFICAR LOS FACTORES
QUE MANTIENEN LA SALUD DE LA EPIDERMIS.

Grupo 5: Benjamín Acuña, Gonzalo Ayancán y Nolberto Rivera

Especialista: Dra. Elisa Domínguez-Hüttinger (SysBio)

Curso: Laboratorio de Modelación II (MAT283)

Profesor: Dr. Pablo Aguirre Olea (DMAT)

Fecha: 02 de julio de 2025

1. Introducción

1.1 Descripción del Problema a Abordar

1.2 Propuesta de Servicio

2. Metodología

3. Resultados

3.1 Análisis de calcio e infección

3.2 Análisis de IL4 y VPH

3.3 Sabanas de salud

4. Conclusiones

4.1 Revisión de Objetivos

4.2 Crítica

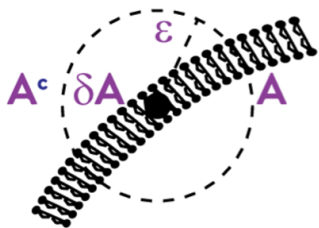
5. Referencias

Contenido

1. Introducción
2. Metodología
3. Resultados
4. Conclusiones
5. Referencias

Identificación del mandante

El mandante es la **Dra. Elisa Domínguez-Hüttinger**, *Investigadora Principal* del Grupo de investigación de Biología de Sistemas (SysBio).

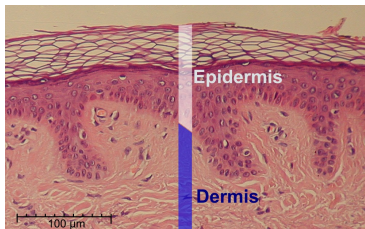


Biología de Sistemas
Instituto de Investigaciones Biomédicas
U N A M

Figura: Logo del Grupo de Investigación dirigido por el mandante.

Systems Biology aims to move beyond the study of single biomolecules and the interaction between specific pairs of molecules; its goal is to describe, in quantitative terms, the dynamic systems behaviour of complex biological systems that involve the interaction of many components.

(Darren J. Wilkinson [1])



SysBio la enfoca a la modelación de *enfermedades complejas epiteliales*.
Un ejemplo de epitelio es la epidermis.

Contenido

1. Introducción

1.1 Descripción del Problema a Abordar

1.2 Propuesta de Servicio

2. Metodología

3. Resultados

3.1 Análisis de calcio e infección

3.2 Análisis de IL4 y VPH

3.3 Sabanas de salud

4. Conclusiones

4.1 Revisión de Objetivos

4.2 Crítica

5. Referencias

Epidermis y estímulos

- La epidermis está formada por *queratinocitos*, cuyo nivel de diferenciación aumenta hacia la superficie.
- Su última capa se denomina *barrera cutánea* (función protectora).
- La diferenciación es fomentada por el *daño a la barrera*, medido por niveles de calcio (Ca).
- Otro estímulo que incide en la diferenciación es la presencia de bacterias (infección bacteriana, medida por niveles de $NF\kappa B$).

Artículo del Mandante

Para entender la influencia sobre la diferenciación de queratinocitos del daño a la barrera cutánea y de las infecciones (bacterianas), el mandante publica *History-dependent switch-like differentiation of keratinocytes in response to skin barrier damage* [2].

Ahí se construye, integrando datos de la literatura, una red regulatoria para la diferenciación de los queratinocitos, a fin de comprender como distintos *microambientes* (niveles de calcio o de NFkB) influían en la diferenciación.

Red general

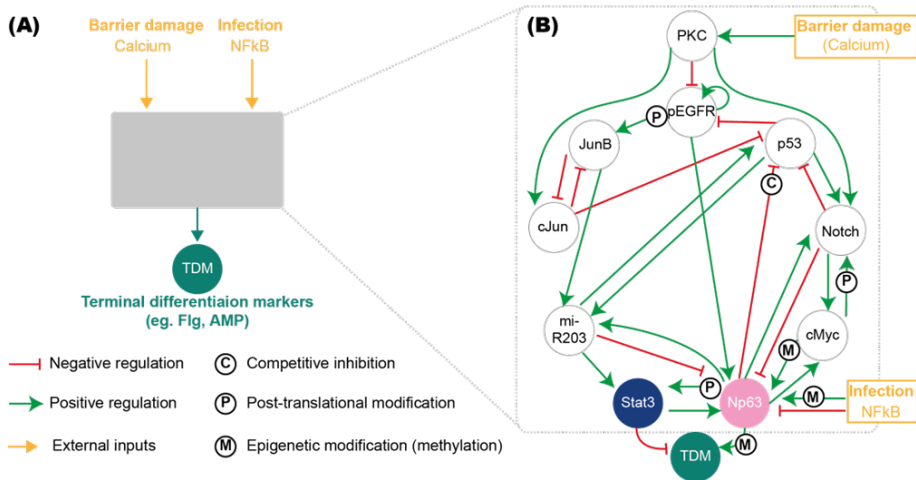


Figura: Red regulatoria para la diferenciación de los queratinocitos,

Heurísticas

Un tal multigrafo dirigido puede convertirse en un sistema de EDOS con heurísticas. (Inputs entran en parámetros; outputs no van).

- Toda variable X tiene una producción basal p_X y una degradación basal $-d_X \cdot X$.
- La transcripción positiva de X por Y se modela, según $Y = X$ o $Y \neq X$, resp., como un término extra de la forma

$$\frac{X^{N_X}}{k_X^{N_X} + X^{N_X}} \quad \text{o} \quad d_{YX} \cdot Y.$$

- La transcripción negativa de X por Y se modela como un factor

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

que multiplica a la expresión de transcripción de X (para toda Y).

Reducción de Kernel y KMD

Se redujo la red por aplicaciones sucesivas de la *metodología de reducción de kernel*, que elimina nodos (internos) menos “significativos”, introduciendo nuevas flechas que representan los efectos indirectos que mediaban.

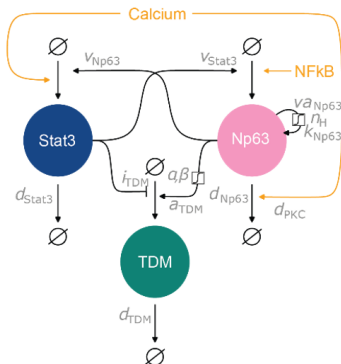


Figura: Motivo de diferenciación de queratinocitos (KDM)

Ventajas: Simple de trabajar (baja dimensionalidad).

Desventajas:

- Sólo incluye los inputs de salud: Ca y $NFkB$ (Inf).
No incluye los inputs de enfermedad:
 - Virus del Papiloma Humano (VPH), y
 - Inflamación ($IL4$).
- Red demasiado reducida (no muy interesante dinámicamente)

Es por estas razones que la Tesista Shamari Vásquez (SysBio) trabaja la tesis *Un modelo matemático de la diferenciación de queratinocitos para estudiar la pérdida de la homeostasis de la barrera cutánea en dermatitis atópica* [3]

Tesis de Vásquez (red menos reducida)

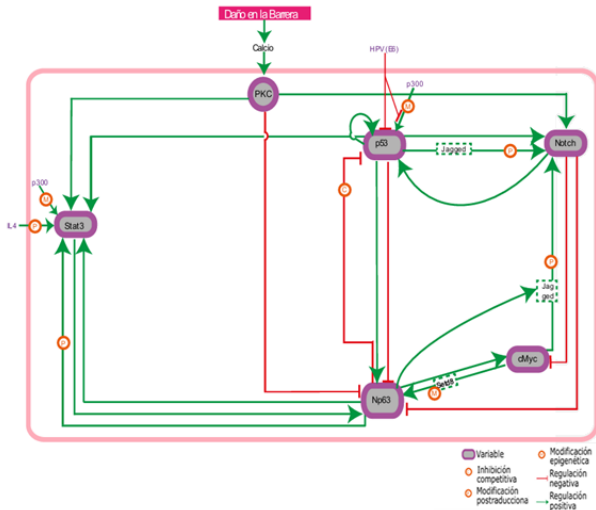


Figura: Modelo de la Tesista. Los inputs de enfermedad tb. se consideran

El **Problema del Mandante** es que,
para modelar la epidermis,
dispone de una opción tratable, pero rígida,
y de otra más flexible, pero intratable.

El mandante necesita de un modelo que sea simultáneamente
lo suficientemente tratable
y lo suficientemente flexible
como para que le sea útil.

Contenido

1. Introducción

1.1 Descripción del Problema a Abordar

1.2 Propuesta de Servicio

2. Metodología

3. Resultados

3.1 Análisis de calcio e infección

3.2 Análisis de IL4 y VPH

3.3 Sabanas de salud

4. Conclusiones

4.1 Revisión de Objetivos

4.2 Crítica

5. Referencias

Precursor del KDM

La última iteración de la reducción de kernel es la más brusca, problemática.



Figura: Red de tres nodos

Primero, se debió depurar el anterior multigrafo, para lo cual:

- se desestimaron flechas con etiquetas, debido a que
 - las interacciones que indican ocurren a escalas de tiempo diferentes, y
 - las interacciones del tipo C aumentan la dimensión del sistema;
- se consideraron retroalimentaciones netas, con un único signo (para simplificar el modelo); y
- se colapsaron flechas redundantes (flechas con iguales inicio, destino y signo).

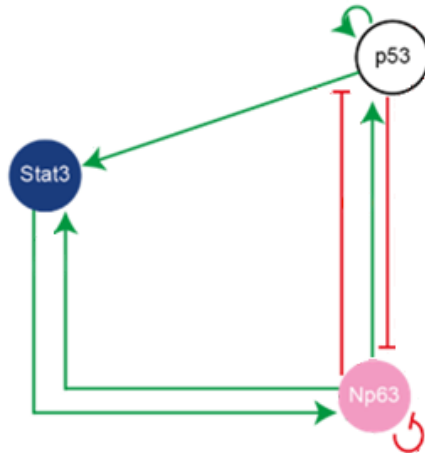


Figura: Multigrafo final.

Servicio Propuesto y Objetivos

El **Servicio Propuesto** al mandante fue brindarle un modelo matemático útil a sus fines que sea, simultáneamente, tratable (bajo-dimensional) y flexible (que incluya todos los inputs requeridos).

Así, los **Objetivos** de nuestro proyecto fueron:

- partiendo del último multigrafo, obtener su sistema de EDOs, y analizar su comportamiento en función de los inputs considerados; y
- determinar para qué valores de los inputs tenemos en un estado patológico.

El trabajo ulterior tomó lugar en *etapas sucesivas*:

- **Obtención** del sistema de EDOs.
- **Calibración** a datos experimentales.
- **Análisis** del comportamiento (en equilibrio) en función de
 - los inputs de salud, o
 - los inputs de enfermedad, o
 - ambos.

Para los análisis computacionales se ocupó MATLAB.

Contenido

1. Introducción
2. Metodología
3. Resultados
4. Conclusiones
5. Referencias

EDOs

$$\frac{dP53}{dt} = \left[P_{P53} + \alpha_{P53} \cdot \left(\frac{P53^{NP53}}{k_{P53}^{NP53} + P53^{NP53}} \right) + \alpha_{NP63P53} \cdot NP63 \right] \cdot \left(\frac{\xi_{NP63}}{1 + d_{NP63P53} \cdot NP63} \right) - P53 \cdot d_{P53}$$

$$\frac{dStat3}{dt} = [p_{Stat3} + \alpha_{NP63Stat3} \cdot NP63 + \alpha_{P53Stat3} \cdot P53] - d_{Stat3} \cdot Stat3$$

$$\frac{dNP63}{dt} = [p_{NP63} + \alpha_{Stat3NP63} \cdot Stat3] \cdot \left(\frac{\xi_{p53}}{1 + d_{P53NP63} \cdot P53} \right) \cdot \left(\frac{\xi_{NP63}}{1 + d_{NP63NP63} \cdot NP63} \right) - d_{NP63} \cdot NP63$$

Se procedió con la siguiente metodología:

- Poner todos los parámetros = 1 para buscar los equilibrios (1 factible).
- Mover algunos parámetros de forma exploratoria.
- A través de datos experimentales encontrar los parámetros óptimos.
- En primera instancia nos interesa los efectos de daño en la barrera (*Calcio*) en la piel e infección, entonces movemos los parámetros P_{Stat3} , d_{NP63} y P_{NP63} .
- Escribir P_{Stat3} y d_{NP63} como función de *Calcio* y P_{NP63} como función de *Infección* para ver el comportamiento al mover *Calcio* e *Infección* simultáneamente

Parámetros analizados

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

- Calcular las nulclinas y calcular su concavidad y robustez.
- Introducir los efectos de VPH e $IL4$ (inflamación).
- Estudiar el comportamiento del sistema al mover $Calcio$ e Inf para distintos valores de VPH e $IL4$.
- Integrar numericamente el sistema para distintos valores de $IL4$ para estudiar el corto, mediano y largo plazo.

Parámetros analizados

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

Parámetros analizados

$$\begin{aligned}
 \frac{dP53}{dt} &= \left[P_{P53} + \alpha_{P53} \cdot \left(\frac{P53^{NP53}}{k_{P53}^{NP53} + P53^{NP53}} \right) + \alpha_{NP63P53} \cdot NP63 \right] \\
 &\cdot \left(\frac{\xi_{NP63}}{1 + d_{NP63P53} \cdot NP63} \right) - P_{53} \cdot d_{P53} \\
 \frac{dStat3}{dt} &= [p_{Stat3}(\text{Calcio}) + \alpha_{NP63Stat3} \cdot NP63 + \alpha_{P53Stat3} \cdot P53] \\
 &\cdot (1 + IL4) - d_{Stat3} \cdot Stat3 \\
 \frac{dNP63}{dt} &= [p_{NP63}(\text{Inf}) + \alpha_{Stat3NP63} \cdot Stat3] \cdot \left(\frac{\xi_{p53}}{1 + d_{P53NP63} \cdot P53} \right) \\
 &\cdot \left(\frac{\xi_{NP63}}{1 + d_{NP63NP63} \cdot NP63} \right) - d_{NP63}(\text{Calcio}) \cdot NP63
 \end{aligned}$$

Horas Trabajadas

Etapas	Estimado	Real
E1: Estudio del tema	20	20
E2: Definición de diagrama de flujo a utilizar	5	5
E3: Escribir las ecuaciones	16	16
E4: Simulación	41	24
E5: Calibración	26	24
E6: Validación*	6	0
E7: Simular el efecto de perturbaciones	51	42
Total	165	131

Contenido

1. Introducción
2. Metodología
3. Resultados
4. Conclusiones
5. Referencias

Contenido

1. Introducción

1.1 Descripción del Problema a Abordar

1.2 Propuesta de Servicio

2. Metodología

3. Resultados

3.1 Análisis de calcio e infección

3.2 Análisis de IL4 y VPH

3.3 Sabanas de salud

4. Conclusiones

4.1 Revisión de Objetivos

4.2 Crítica

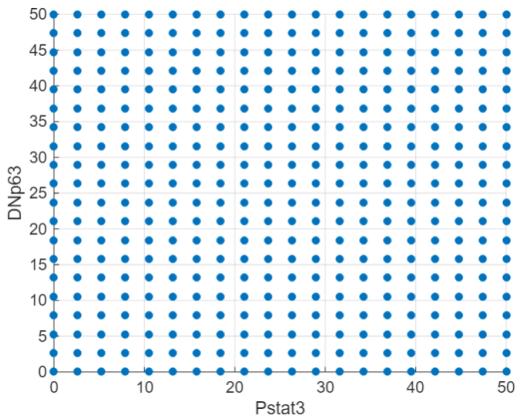
5. Referencias

Objetivo

Analizar cómo se ven afectadas las coordenadas del punto de equilibrio al suponer que los parámetros $Pstat3$ y $DNp63$ dependen de la concentración de Calcio.

- Se utilizarán combinaciones de valores de $Pstat3$ y $DNp63$ en un espacio bidimensional.
- Estas combinaciones se generarán mediante un muestreo regular usando `linspace`.

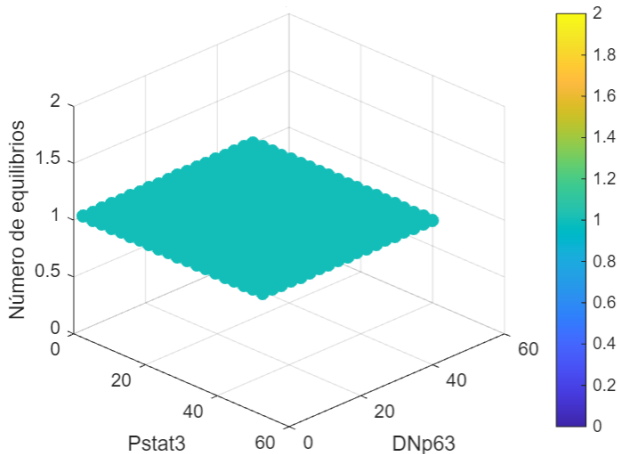
Muestreo de combinaciones de $Pstat3$ y $DNp63$



Muestreo regular con `linspace`

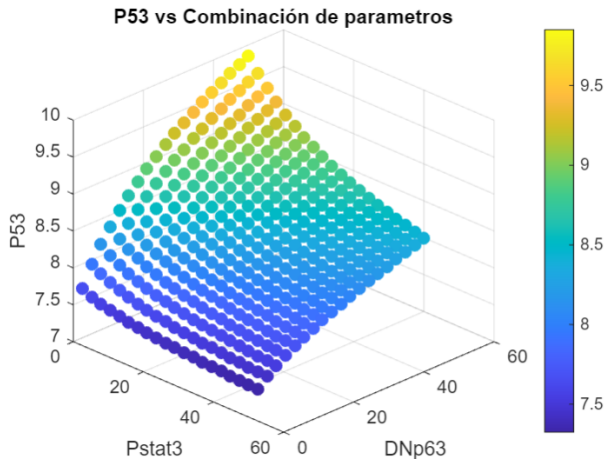
Tomamos 400 puntos que representa una combinación específica de parámetros.

Puntos de equilibrio obtenidos



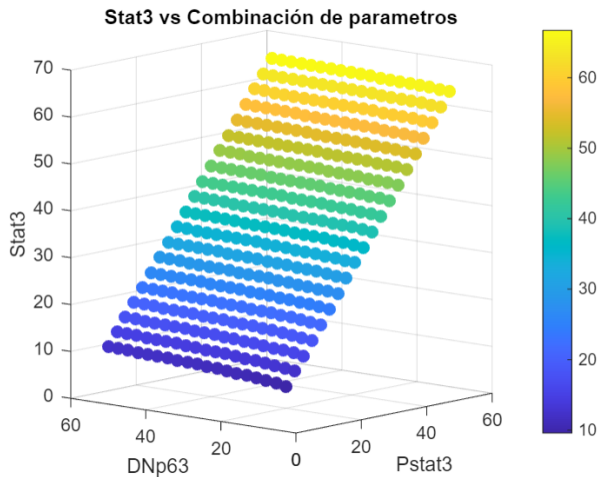
Cada punto corresponde a una combinación de $Pstat3$ y $DNp63$, a partir de la cual se obtuvo un punto de equilibrio real y no negativo.

$p53$ según combinaciones de $Pstat3$ y $DNp63$



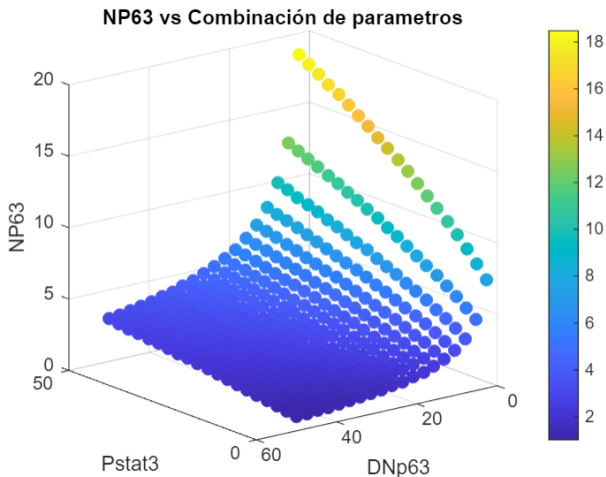
Variación de la coordenada $p53$ según los valores de $Pstat3$ y $DNp63$.

Stat3 según combinaciones de *Pstat3* y *DNp63*



Variación de la coordenada *Stat3* según los valores de *Pstat3* y *DNp63*.

$Np63$ según combinaciones de $Pstat3$ y $DNp63$



Evolución de la coordenada $Np63$ según los valores de $Pstat3$ y $DNp63$.

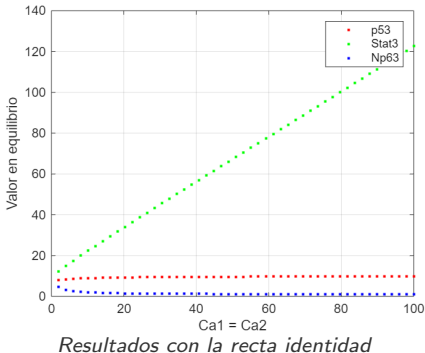
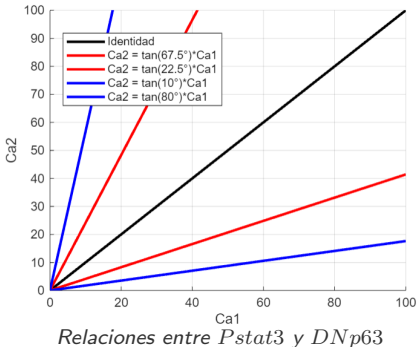
Influencia del calcio e infección sobre los parámetros

Objetivo

Analizar cómo cambia el comportamiento del sistema si suponemos que también hay infección, comparando con el caso anterior (solo calcio).

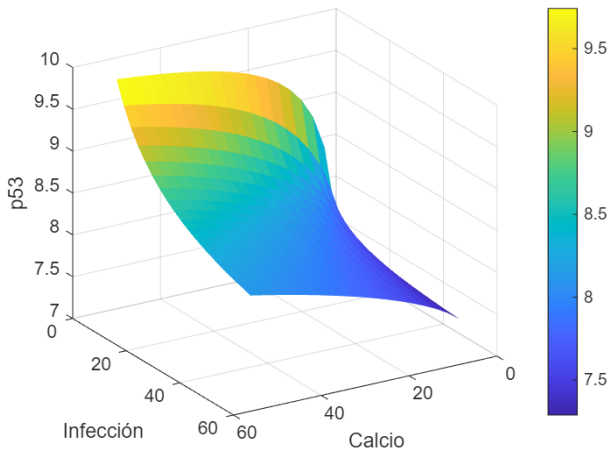
- Primero se define cómo el calcio afecta a los parámetros $Pstat3$ y $DNp63$.
- Se evaluaron distintas funciones que relacionan el calcio con ambos parámetros.

Exploración de relaciones funcionales



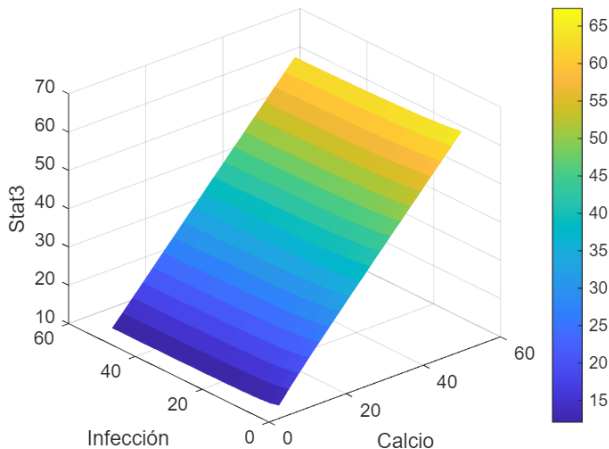
Se explora cómo varían las coordenadas del equilibrio al aplicar diferentes relaciones funcionales.
Se destaca el caso donde $Pstat3 = DNp63$ como línea base para la comparación.

$p53$ según combinaciones de calcio e infección



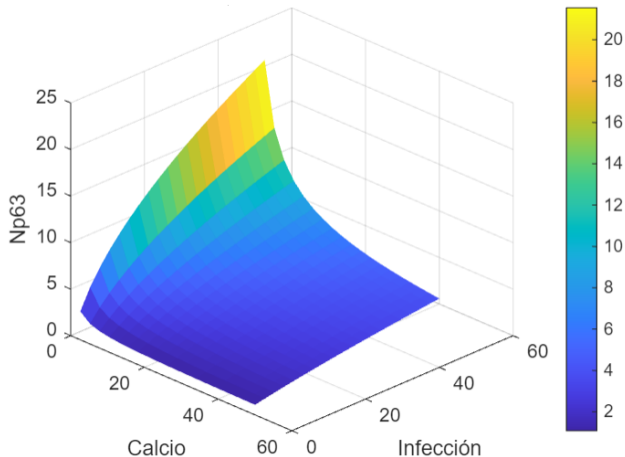
Variación de la coordenada $p53$ según los valores de calcio e infección

Stat3 según combinaciones de Calcio e infección



Variación de la coordenada *Stat3* según los valores de calcio e infección.

$Np63$ según combinaciones de calcio e infección



Evolución de la coordenada $Np63$ según los valores de calcio e infección.

Contenido

1. Introducción

1.1 Descripción del Problema a Abordar

1.2 Propuesta de Servicio

2. Metodología

3. Resultados

3.1 Análisis de calcio e infección

3.2 Análisis de IL4 y VPH

3.3 Sabanas de salud

4. Conclusiones

4.1 Revisión de Objetivos

4.2 Crítica

5. Referencias

Resumen del procedimiento

- ➊ Agregamos el nuevo parámetro IL4 y lo hacemos variar, para analizar el comportamiento de los puntos de equilibrio obtenidos y la estabilidad.
- ➋ Aplicar diferentes relaciones funcionales para VPH y escoger una.
- ➌ Variar IL4 y VPH simultáneamente (**linspace**) y analizar las superficies obtenidas por coordenadas.

Contenido

1. Introducción

1.1 Descripción del Problema a Abordar

1.2 Propuesta de Servicio

2. Metodología

3. Resultados

3.1 Análisis de calcio e infección

3.2 Análisis de IL4 y VPH

3.3 Sabanas de salud

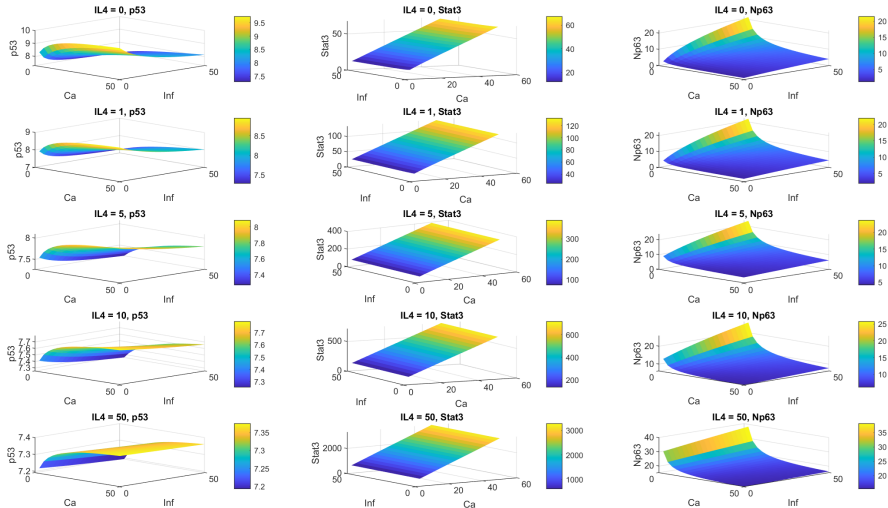
4. Conclusiones

4.1 Revisión de Objetivos

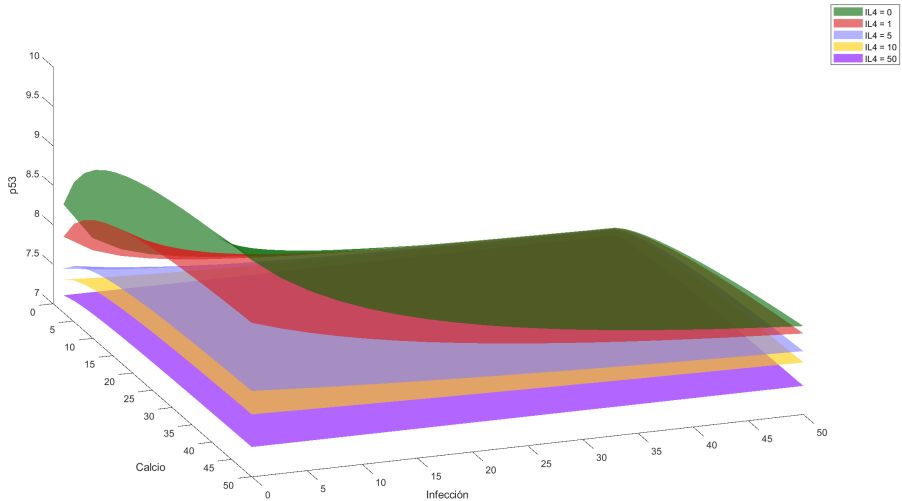
4.2 Crítica

5. Referencias

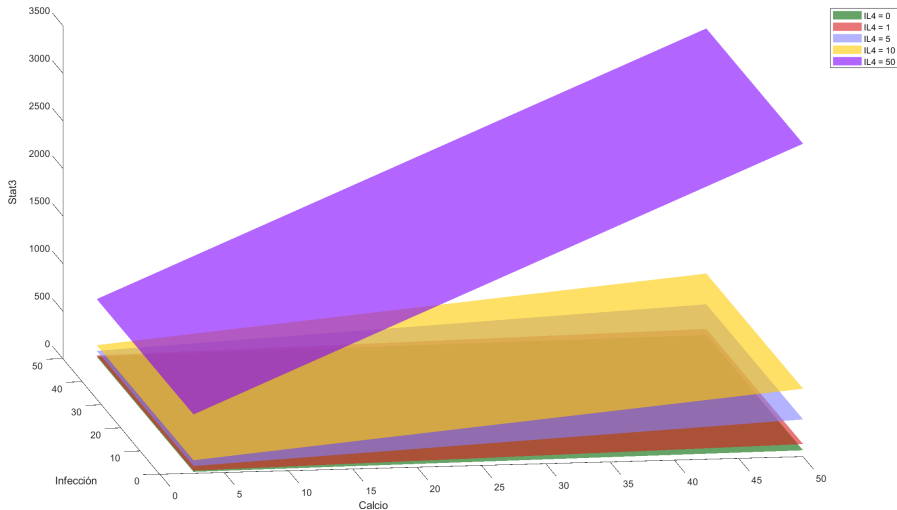
Superficies para distintos valores de IL4



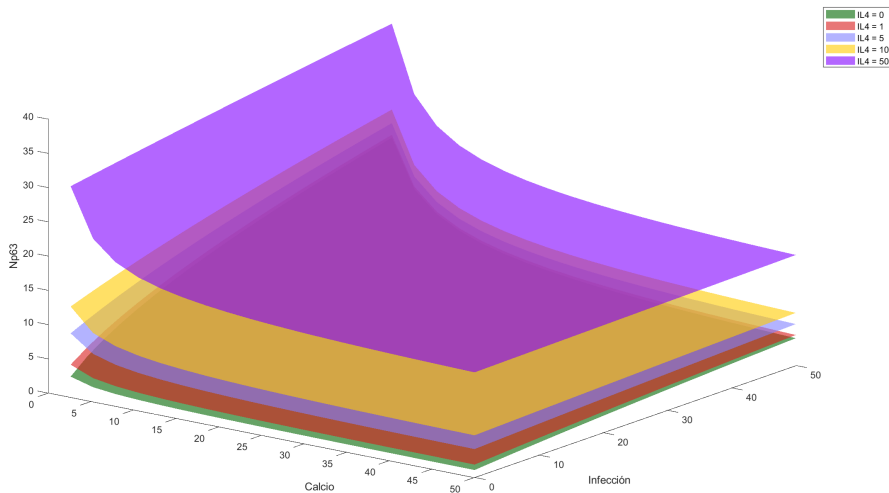
Coordenada p53 variando IL4



Coordenada Stat3 variando IL4

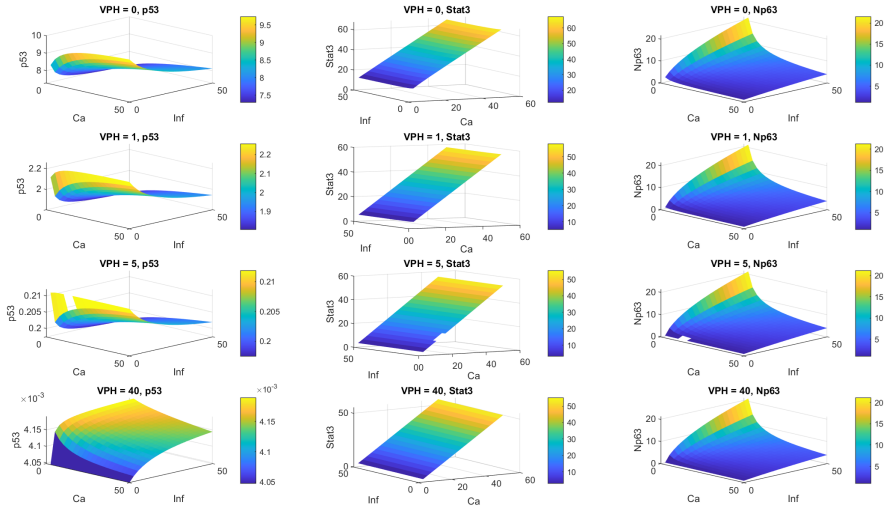


Coordenada Np63 variando IL4

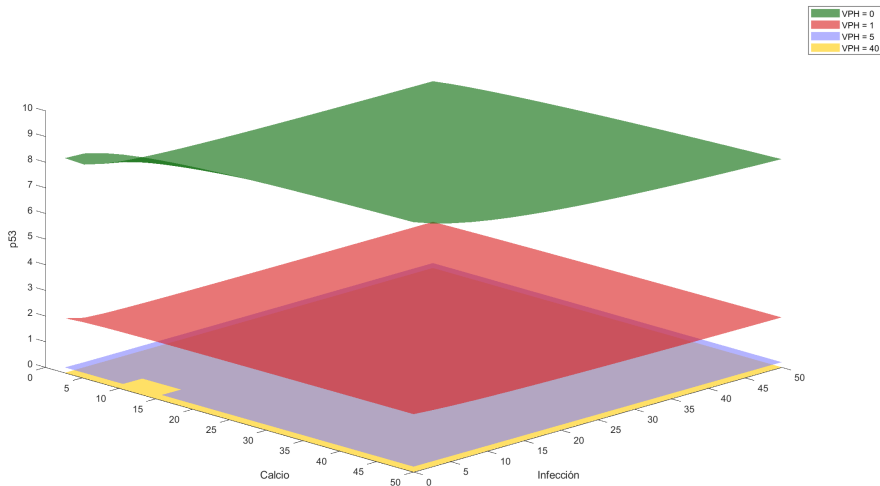


Sabana de salud VPH

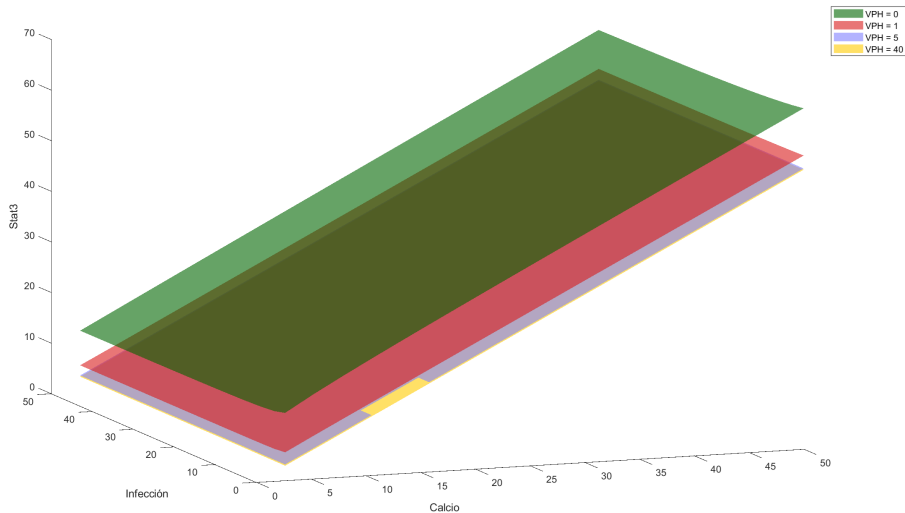
Superficies para distintos valores de VPH



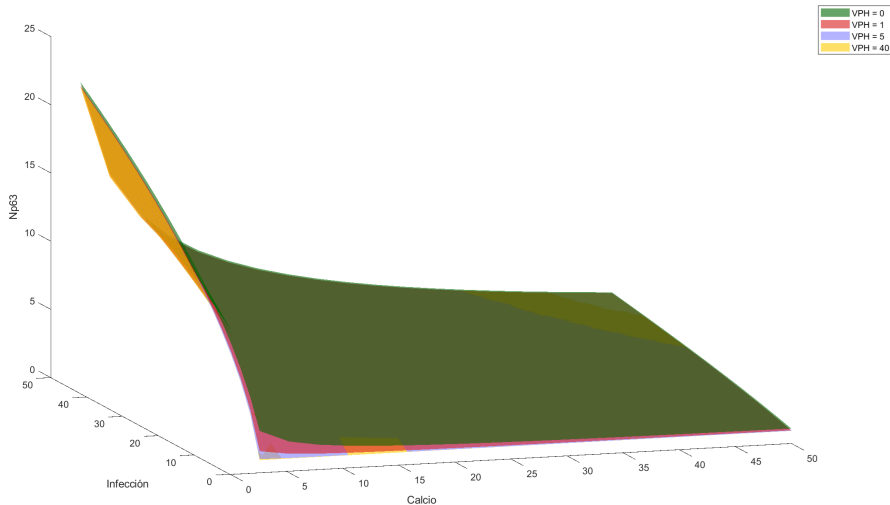
Coordenada p53 variando IL4 VPH



Coordenada Stat3 variando IL4 VPH



Coordenada Np63 variando IL4 VPH



Contenido

1. Introducción

1.1 Descripción del Problema a Abordar

1.2 Propuesta de Servicio

2. Metodología

3. Resultados

3.1 Análisis de calcio e infección

3.2 Análisis de IL4 y VPH

3.3 Sabanas de salud

4. Conclusiones

4.1 Revisión de Objetivos

4.2 Crítica

5. Referencias

Dado multigrafo, obtener y analizar sistema de EDOs.

Cumplido.

Determinar valores patológicos de los inputs

Incumplido, pero el análisis de las sábanas sugiere que los inputs de enfermedad pueden alterar la manera en que el sistema responde a los inputs de salud.

Contenido

1. Introducción

1.1 Descripción del Problema a Abordar

1.2 Propuesta de Servicio

2. Metodología

3. Resultados

3.1 Análisis de calcio e infección

3.2 Análisis de IL4 y VPH

3.3 Sabanas de salud

4. Conclusiones

4.1 Revisión de Objetivos

4.2 Crítica

5. Referencias

Intento de Validación

El criterio último para juzgar el modelo es su concordancia con datos experimentales ajenos a su confección.

Nos fueron provistos datos de TDM para diversos tiempos y diversos niveles de calcio, tanto en condiciones de salud como de enfermedad; en particular, ausencia o presencia de $IL4$.

Para tiempos suficientemente largos, podemos asumir equilibrio.

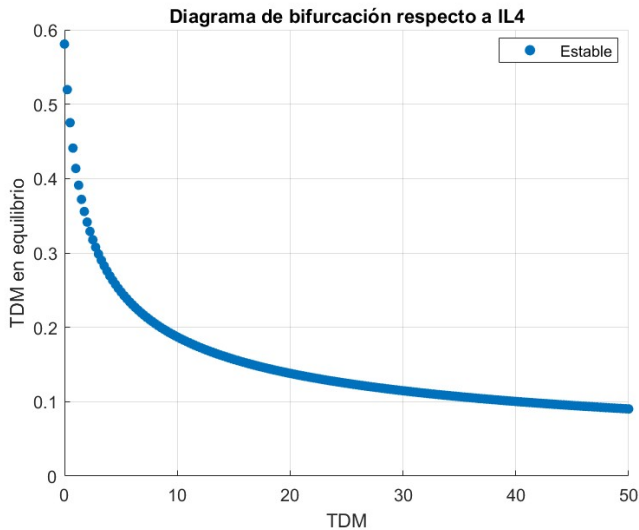
Desde [2], podemos modelar TDM mediante

$$\frac{dTDM}{dt} = \frac{a_{TDM} \cdot Np63 \cdot e^{-\beta t}}{1 + i_{TDM} \cdot Stat3} - d_{TDM} \cdot TDM.$$

Sólo nos interesa el comportamiento cualitativo de TDM en equilibrio. Así, considerando todos los factores la unidad, y despejando:

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

TDM vs $IL4$



De lo anterior, queda claro que TDM decrece conforme $IL4$ aumenta.

Esto se ve en 2 experimentos distintos, con medidas distintas de TDM :

- (Kisich et al., 2008) Fig 3 B [4],
para beta-defensina 3 humana (HBD-3); y
- (Howell et al., 2008) Fig 4 [5],
para filagrina (FLG).

Sin alterar la naturaleza del modelo (sistema de EDOs):

- 1 recalibrar a nuevos datos, quizá incluyendo nuevas no linealidades; o
- 2 correr un Análisis de Sensibilidad Paramétrica.

Alterando la naturaleza del modelo:

- 1 considerar un sistema de EDEs, dado que el sistema presenta varias fuentes de ruido; o
- 2 considerar un sistema de EDPs con una variable espacial (profundidad).

Referencias

- [1] Darren J. Wilkinson. Stochastic modelling for quantitative description of heterogeneous biological systems. *Nature Reviews (Genetics)*, 2009.
- [2] Elisa Domínguez-Hüttinger, Eliezer Flores Garza, José Luis Caldú-Primo, Harley Day, and Abihail Roque Ramírez. History-dependent switch-like differentiation of keratinocytes in response to skin barrier damage. 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. 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. 2008.
- [5] Michael D. Howell et al. Th2 cytokines act on s100/a11 to downregulate keratinocyte differentiation. 2008.