



Biología de sistemas para entender, prevenir y tratar enfermedades epiteliales complejas¹

Elisa Domínguez Hüttinger²

Resumen. Este artículo explica cómo y por qué abordar el estudio de las enfermedades epiteliales complejas —como el cáncer, las alergias y las infecciones de mucosas— desde la biología de sistemas. Para su estudio se utiliza la modelación matemática de los epitelios porque contribuye al entendimiento, detección temprana, prevención y tratamiento de estos padecimientos, que están entre las princi-

pales causas de muerte a nivel mundial. A diferencia de los enfoques tradicionales, los modelos matemáticos permiten dilucidar mecanismos patogénicos —es decir, descifrar y entender paso a paso cómo se desarrollan las enfermedades, identificando sus causas y síntomas—, elementos clave en el diseño de estrategias de detección temprana, prevención y reversión de estas enfermedades.

Palabras clave. Biología de sistemas, biología matemática, epitelios, modelo matemático, bifurcaciones

La biología de sistemas y las ventajas que nos otorga

Los sistemas biológicos funcionan de manera que los diferentes componentes se encuentran conectados entre sí. Los tipos celulares, las moléculas, los factores de transcripción, las citocinas, etc., están conectados por una red de interacciones.

¹ Proyecto PAPIIT IA207822: “Biología de sistemas para mejorar el entendimiento, prevención y tratamiento de enfermedades epiteliales complejas”.

² Instituto de Investigaciones Biomédicas. elisa.dominguez@iibiomedicas.unam.mx



La biología de sistemas nos permite estudiar estas interacciones y así explorar las propiedades emergentes del conjunto o sistema.

Los modelos matemáticos que se usan en la biología de sistemas nos ayudan, en primer lugar, a perturbar o modificar experimentalmente un sistema biológico sin afectarlo: podemos simular qué pasaría si hacemos un cambio cualitativo de un sistema biológico, por ejemplo, qué ocurriría si una mutación alterara la función de una proteína clave, o si un medicamento bloqueara cierta vía metabólica. Esto nos permite explorar escenarios desde un sistema sano a uno colapsado o enfermo de manera segura.

También nos permiten predecir y prevenir factores de riesgo a partir del análisis de los modelos y evitar situaciones catastróficas. Si llegaran a presentarse estas situaciones críticas, los modelos también nos ayudan a tener las herramientas formales y coherentes para lograr una reversión óptima y restaurar el equilibrio del sistema.

En resumen, la biología de sistemas utiliza modelos matemáticos llamados sistemas dinámicos no lineales. Estos modelos son representaciones matemáticas que nos permiten tener una visión más amplia de las variables biológicas para estudiarlas. Particularmente en el estudio de enfermedades, nos ayudan a entender el balance entre salud-enfermedad, modelando cómo el sistema puede transitar entre estos estados.

¿Cómo utilizar la biología de sistemas para el estudio de enfermedades?

La biología de sistemas se basa en un diálogo constante entre la biología y las matemáticas. En el mundo experimental, el proceso comienza con la dedicación de la comunidad científica con tiempo y esfuerzo para la recolección de datos, observaciones empíricas y análisis. Después, estos datos se integran a partir del uso de modelos matemáticos en sistemas dinámicos no lineales, es decir, en la representación del acople funcional entre las diferentes variables del sistema.

¿Qué significa esto?

Imagina que quieres entender cómo interactúan las células del sistema inmune, las bacterias y las células epiteliales en una infección. Un sistema dinámi-

co no lineal es una herramienta matemática que representa estas interacciones como ecuaciones que describen cómo cambian estas poblaciones celulares con el tiempo, considerando que las interacciones entre ellas no son simples ni proporcionales. Por ejemplo, una pequeña cantidad de bacterias podría no causar ningún síntoma, pero al superar cierto umbral crítico, podría desencadenar una respuesta inmune masiva.

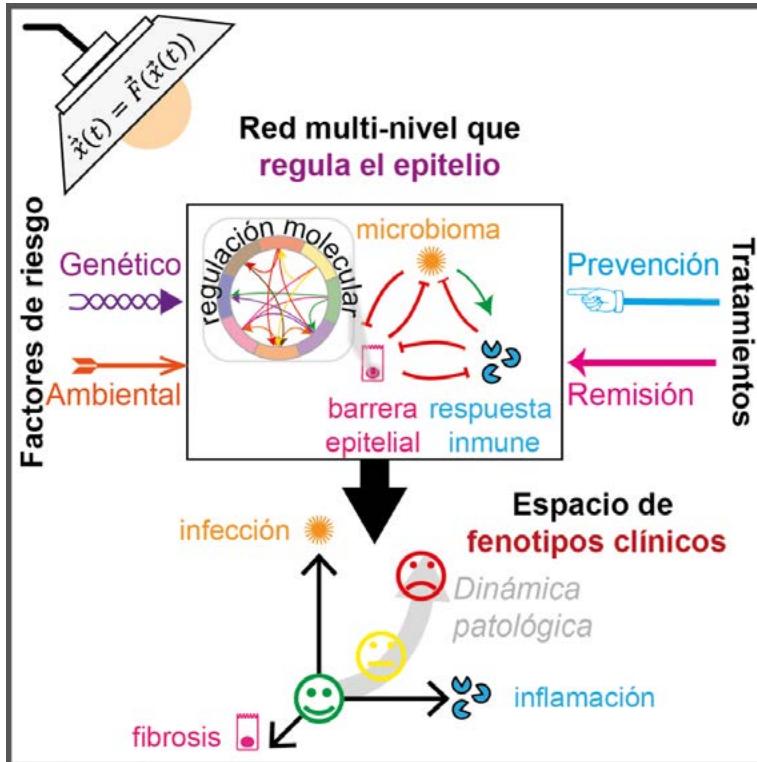
Este enfoque también nos permite utilizar herramientas matemáticas y computacionales para simular y analizar fenómenos complejos, por ejemplo, bifurcaciones (puntos críticos donde el sistema puede cambiar drásticamente de comportamiento, como pasar de salud a enfermedad) y algoritmos de optimización (métodos computacionales para encontrar las mejores estrategias de tratamiento).

¿Por qué estudiar enfermedades epiteliales utilizando la biología de sistemas?

Los epitelios son tejidos que recubren el organismo y sus órganos internos, tales como la epidermis, la mucosa respiratoria, el epitelio respiratorio y el cérvix, y son nuestra primera línea de contacto con el medio ambiente. Estos tejidos protegen al organismo de agresores como toxinas y patógenos; a su vez, tienen un papel decisivo en la regulación del intercambio de sustancias ambientales entre el organismo y el exterior, ya que controlan la infiltración y pérdida de nutrientes y agua.

Cuando están sanos y se mantienen en contacto directo con el medio ambiente, los epitelios responden y se adaptan activamente a condiciones externas complejas y cambiantes, conservando su correcto funcionamiento. Este balance entre plasticidad y robustez del tejido se mantiene por una intrincada red de interacciones entre reguladores subcelulares que moldean el fenotipo epitelial (las características observables de las células, es decir, cómo se ven y funcionan en la práctica). Cuando este balance u homeostasis (el equilibrio natural que mantiene los tejidos sanos y funcionando correctamente) falla, pueden presentarse infecciones, inflamación e incluso el cambio de la forma celular, lo que causa escenarios patológicos como carcinomas, invasión de patógenos o diferentes tipos de alergias como la dermatitis atópica, rinitis o asma, que están entre las principales causas de muerte a nivel mundial (fig. 1).

Figura 1. Efecto de alteraciones genéticas y ambientales sobre la homeostasis epitelial, así como de tratamientos que previenen y reversion su pérdida



Fuente: Elaboración propia.

Aunque muchas de estas patologías se han caracterizado, sus mecanismos son poco claros para entender cada uno de estos procesos patogénicos, ya que se han buscado detonantes puntuales, como mutaciones en genes maestros o presencia de factores ambientales conductores como elementos aislados y no como procesos intrínsecamente dinámicos. Así, aunque se ha avanzado mucho en el estudio de las enfermedades epiteliales complejas, estas siguen siendo un grave problema de salud pública, puesto que pueden ser desencadenadas por múltiples combinaciones de factores de riesgo.

Frecuentemente, hay sinergismo entre estos factores de riesgo, un fenómeno donde la combinación de factores produce efectos que son mayores que la simple suma de sus efectos individuales. Por ejemplo, si fumar aumenta el ries-

go de cáncer en un 300% y la exposición a cierto contaminante lo aumenta en un 200%, la combinación de ambos factores podría aumentar el riesgo en un 1000% en lugar del 500%, es decir, que en combinación aumentan la probabilidad de desencadenar la enfermedad de manera no aditiva no lineal. En la mayoría de los casos el proceso patológico está caracterizado por una progresión de estados sanos a asintomáticos de difícil diagnóstico y, posteriormente, a la emergencia de síntomas que son difíciles de tratar; además, lleva a que los tratamientos generen efectos secundarios no deseados. Y, por último, no hay una relación clara entre factores de riesgo y los fenotipos.

Para entender estos fenómenos, es necesario estudiar el mantenimiento y la pérdida de la homeostasis epitelial como propiedades emergentes que surgen de la red de regulación del tejido entre el fenotipo celular, la respuesta inmune y los diferentes microorganismos del ambiente.

Aunque el enfoque analítico-experimental de la investigación biomédica ha avanzado en el entendimiento y caracterización de los diferentes componentes aislados de la compleja red de interacciones que regula el funcionamiento y mantiene la homeostasis de los tejidos epiteliales, así como de sus factores de riesgo, este enfoque reduccionista no permite entender cómo la homeostasis epitelial emerge de la interacción dinámica entre los distintos componentes de esta red regulatoria.

Como ya vimos, la biología de sistemas nos permite, a partir de modelos matemáticos, integrar los datos experimentales en un marco formal y coherente que nos permite evaluar de manera rigurosa, sistemática y exhaustiva, las consecuencias conjuntas de las alteraciones por factores de riesgo —ya sean genéticos, ambientales o de tratamientos— sobre el funcionamiento de estas redes.

Nuestro trabajo trae este enfoque por primera vez al juego del estudio de la biomedicina de sistemas complejos, presentando y sosteniendo un nuevo modelo en el que se entiende el mantenimiento de la homeostasis epitelial como una propiedad que surge de la conexión dinámica entre el fenotipo celular, la respuesta inmune y el microbioma. Con esto se contribuye a aclarar y entender los mecanismos genéricos que subyacen al mantenimiento y pérdida de la homeostasis epitelial. Asimismo, se ofrece una herramienta teórica que contribuye al diseño de estrategias de detección temprana, prevención y tratamiento de las enfermedades epiteliales complejas.

La investigación biomédica experimental ha avanzado mucho en el entendimiento y la caracterización de diferentes componentes de esta compleja red de interacciones que regula el funcionamiento y mantiene la homeostasis de los tejidos epiteliales, así como de sus factores de riesgo; sin embargo, debido a limitaciones técnicas y económicas, los enfoques meramente experimentales no logran realizar una caracterización exhaustiva, cuantitativa y con alta resolución dinámica de todos los componentes de la compleja red que regula los epitelios.

En cambio, los modelos matemáticos logran integrar datos experimentales en un marco formal que permite evaluar de manera rigurosa, sistemática y exhaustiva las consecuencias dinámicas de alteraciones por factores de riesgo genéticos, ambientales y de tratamientos sobre el funcionamiento de estas redes. Es así como trabajos recientes en el área de la biología de sistemas han demostrado que, desde este enfoque multidisciplinario, sistémico, dinámico y cuantitativo, es posible:

1. Contemplar, de manera simultánea, los efectos de varios factores de riesgo sobre la emergencia y progresión de enfermedades complejas para explicar la contribución de cada uno de los factores de riesgo, aislados o en combinación, en el proceso patológico, y para detectar posibles efectos sinérgicos y antagónicos entre estos factores de riesgo.
2. Estudiar la progresión patológica gradual como consecuencia de la progresión lógica de la enfermedad y la caracterización puntual de cada uno de los estadios de la enfermedad.
3. Optimizar y personalizar los tratamientos farmacológicos a fin de minimizar los efectos negativos de estos y asegurar una reversión o contención eficaz de los síntomas.

¿Qué metodología utilizamos para el estudio de enfermedades epiteliales en la biología de sistemas?

Se utiliza una metodología interdisciplinaria en la que se representan y analizan modelos matemáticos calibrados y validados con datos experimentales y clínicos, derivados de la caracterización de las redes de regulación que subyacen a la homeostasis de diferentes tipos de tejidos epiteliales, por ejemplo: epitelio respiratorio, cérvix y epidermis, con el fin de entender cómo las patologías que los afectan (infección por *Mycobacterium tuberculosis*, cáncer de células escamosas

y dermatitis atópica, respectivamente) son desencadenadas por sus principales factores de riesgo genéticos (mutaciones y polimorfismos) y ambientales (patógenos o toxinas).

De tal manera que se dé un marco formal y coherente que permita entender la homeostasis epitelial como una propiedad que emerge del acople dinámico entre el fenotipo celular, la respuesta inmune y el microbioma. Este enfoque dinámico, sistémico e integrativo permite entender los mecanismos que subyacen a la progresión gradual de estas patologías (resistencia a quimioterapia; sensibilización alérgica; inflamación crónica; sepsis), buscando su detección oportuna, prevención y reversión.

¿Qué respuestas nos ofrece el uso de la biología de sistemas en las enfermedades epiteliales?

- Integración de datos clínicos y experimentales en modelos matemáticos multiescala que representan el acople dinámico entre el fenotipo celular, la respuesta inmune y el microbioma en los tejidos epiteliales.
- Simulación computacional del avance de la enfermedad, utilizando modelos matemáticos con datos experimentales de acceso público, desde los estadios sanos a preclínicos asintomáticos hasta la emergencia de síntomas severos difíciles de tratar.
- Determinación sistemática y cuantitativa del impacto relativo de diferentes combinaciones de factores de riesgo sobre el mantenimiento de la homeostasis y, con ello, evaluar la robustez del tejido epitelial ante estas perturbaciones.
- Identificación de combinaciones de factores de riesgo genéticos y ambientales que detonen la pérdida de la homeostasis epitelial.
- Explicación de las observaciones experimentales y clínicas, incluso de aquellas que puedan parecer inconexas o paradójicas.
- Establecimiento de un nuevo paradigma en biomedicina de sistemas complejos en el que el mantenimiento de la homeostasis epitelial se entiende como una propiedad que emerge del acople dinámico entre el fenotipo celular, la respuesta inmune y el microbioma.

¿Qué enfermedades epiteliales complejas hemos estudiado bajo este enfoque?

El financiamiento del Programa de Apoyo a Proyectos de Investigación e Innovación Tecnológica (PAPIIT) UNAM IA207822 nos permitió estudiar bajo este enfoque varias enfermedades epiteliales como el cáncer de células escamosas,³ la tuberculosis^{4, 5} y la dermatitis atópica,⁶ así como aplicar nuestro enfoque a sistemas ecológicos complejos (Acosta-Arreola et al. 2023).⁷

Agradecimientos

Agradecemos el financiamiento del Programa de Apoyo a Proyectos de Investigación e Innovación Tecnológica (PAPIIT) UNAM IA207822.

3 Eunike Velleuer, Elisa Domínguez-Hüttinger, Alfredo Rodríguez, Leonard A. Harris y Carsten Carlberg, “Concepts of Multi-level Dynamical Modelling: Understanding Mechanisms of Squamous Cell Carcinoma Development in Fanconi Anemia”, *Frontiers in Genetics* 14(2023): 1-15, <https://doi.org/10.3389/fgene.2023.1254966>.

4 Eliezer Flores-Garza, Mario A. Zetter, Rogelio Hernández-Pando y Elisa Domínguez-Hüttinger, “Mathematical Model of the Immunopathological Progression of Tuberculosis”, *Frontiers in Systems Biology* 2(2022): 912974, <https://doi.org/10.3389/fsysb.2022.912974>.

5 Eliezer Flores-Garza, Rogelio Hernández-Pando, Ibrahim García-Zárate, Pablo Aguirre y Elisa Domínguez-Hüttinger, “Bifurcation Analysis of a Tuberculosis Progression Model for Drug Target Identification”, *Scientific Reports* 13(2023): 1-15, <https://doi.org/10.1038/s41598-023-44569-7>.

6 Elisa Domínguez-Hüttinger, Eliezer Flores Garza, José Luis Caldú-Primo, Harley Day, Abihail Roque Ramírez y Reiko J. Tanaka, “History-dependent Switch-like Differentiation of Keratinocytes in Response to Skin Barrier Damage”, *PLoS Computational Biology* 21, núm. 6 (2025): e1013162, <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1013162>.

7 Jaime Acosta-Arreola, Elisa Domínguez-Hüttinger, Pablo Aguirre, Nicolás González y Jorge A. Meave, “Predicting Dynamic Trajectories of a Protected Plant Community under Contrasting Conservation Regimes: Insights from Data-based Modelling”, *Ecological Modelling* 484(2023): 110499, <https://doi.org/10.1016/j.ecolmodel.2023.110499>.