



UNIVERSIDAD TÉCNICA
FEDERICO SANTA MARÍA

Departamento de Matemática

MAT-289

Primer Semestre 2020



Contrato de Prestación de Servicios
Laboratorio de Modelación II

Nombre: Nicolás González (201510003-9)
nicolas.gonzalezmu@sansano.usm.cl

Valparaíso, 8 de Mayo de 2020

Índice

Índice	1
1. Identificación del Mandante	2
1.1. Descripción de quien contrata	2
2. Identificación del Producto a ser Provisto	3
2.1. Descripción del problema a abordar	3
2.2. Descripción del producto propuesto	4
3. Comparación con Productos Existentes	5
4. Descripción de Etapas	6
5. Descripción de Horas	8
5.1. Horas proveedor	8
5.2. Horas asociadas	8
5.3. Insumos	8
6. Valor	9
7. Anexos	10
7.1. Carta Gantt	10
Referencias	10

1. Identificación del Mandante

1.1. Descripción de quien contrata

El mandante que desea contratar el servicio es Elisa Domínguez Hüttinger, miembro del Centro de Ciencias de la Complejidad UNAM, México. Uno de los programas que aborda dicha entidad es la biología de sistemas, que abarca, entre otros temas, la investigación de los mecanismos patogénicos de enfermedades inflamatorias intestinales, por medio de la modelación matemática a partir de datos clínicos y experimentales, en la cual se enmarca el presente proyecto.

Las enfermedades inflamatorias han sido ampliamente estudiadas bajo este enfoque interdisciplinario debido a su efecto en la calidad de vida de las personas que las padecen. Por ello, diversos grupos de investigación han realizado estudios y elaborado modelos con distintas metodologías y enfoques, para así impulsar posibles tratamientos. Algunas de estas investigaciones se nombran a continuación.

1. Department of Physiology, Biophysics and Neurosciences, Cinvestav Zacatenco, Mexico. [1]
2. National Engineering Laboratory for Druggable Gene and Protein Screening, Northeast Normal University, China [2]
3. Institute of Biology, Otto-von-Guericke-University, Universitätsplatz 2, Germany [3]
4. Department of Chemical Engineering, Texas A&M University, U.S.A. [4]
5. Department of Bioengineering, Imperial College London, UK [5]

2. Identificación del Producto a ser Provisto

2.1. Descripción del problema a abordar

Aún son desconocidos varios mecanismos en las reacciones inflamatorias del epitelio intestinal, puesto que no es posible estudiar todas las reacciones intermedias que se generan en este proceso de manera empírica. A pesar de lo anterior, se conocen dos de las sustancias bioquímicas que están estrechamente ligadas a las reacciones inflamatorias intestinales: La interleucina 6 y el interferón γ .

Producto de lo anterior, es necesario poder elaborar un modelo que relacione las sustancias antes mencionadas con la magnitud de la respuesta inflamatoria, que corresponde a la liberación de moléculas pStat, de la forma más precisa y robusta que sea posible, así como dar una interpretación de dicho modelo, para así poder entender de mejor forma este fenómeno biológico de gran importancia médica.

En este contexto, en “Referencias” se muestran algunos artículos que intentan abordar algunos aspectos de dicha problemática, en este u otros contextos.

Adicionalmente, existen softwares que facilitan el estudio de sistemas biológicos, como [Cell Designer](#), que recibe un diagrama de reacciones y entrega su matematización correspondiente. Por otra parte, el lenguaje de programación [MATLAB](#), que está orientado al cálculo y análisis matemático, contiene herramientas de optimización numérica y análisis de modelos que pueden ser de mucha ayuda para el presente proyecto.

2.2. Descripción del producto propuesto

El producto consiste en la elaboración de un modelo o familia de modelos que intenten relacionar las entradas (concentraciones de Interleucina 6 e interferon gamma) con la salida (concentración de moléculas pStat), junto con un análisis e interpretación de los mismos. Esto permitirá entender mejor la interacción entre dichas moléculas, y por ende, las respuestas inflamatorias del intestino.

El entregable final consiste en un reporte que incluya el detalle de cada uno de los modelos planteados en lo que dure este proyecto, el cual debe incluir las hipótesis planteadas, la matematización del modelo, los datos de validación numérica correspondiente a cada uno de ellos, una interpretación de los datos obtenidos y conclusiones extraídas. Junto con lo anterior, se debe entregar el código utilizado para resolver los problemas numéricos que surjan a lo largo de este proyecto. Lo anterior ayudará a que las entidades interesadas puedan entender fácilmente el trabajo realizado y sus implicaciones.

Para lo anterior se deberá realizar una investigación inicial para poder entender el fenómeno, para luego formular los modelos. La construcción de los modelos consistirá a su vez de distintas etapas: formulación de hipótesis, elaboración de un diagrama de reacciones, matematización del modelo, búsqueda de parámetros optimales y validación. De haber obtenido resultados favorables en el proceso de validación, se procederá a analizar la robustez del modelo, así como la existencia y estabilidad de puntos de equilibrio y la existencia de bifurcaciones.

Las etapas mencionadas se detallan en la sección [4](#).

3. Comparación con Productos Existentes

Cada modelo propuesto aportará a conocer de mejor forma el fenómeno de estudio, ya sea conociendo de que manera se comporta, o bien como no se comporta. En este sentido, este proyecto aportará información adicional con respecto a los modelos ya existentes, mejorando el entendimiento actual de los mecanismos inflamatorios del epitelio intestinal.

Adicionalmente, existe la posibilidad de obtener un modelo lo suficientemente preciso y robusto como para ser utilizado tanto en aplicaciones médicas como en etapas de investigación más avanzadas, al poder realizar predicciones precisas de la respuesta inflamatoria celular, lo cual no es posible con los modelos actuales.

En cualquier caso se va a mejorar la calidad de los modelos disponibles, cada iteración del modelo va a resultar en una mejora en la calidad respecto al modelo anterior.

4. Descripción de Etapas

Las etapas contempladas para la elaboración del presente proyecto, desde la firma del contrato de prestación de servicios son las siguientes:

1. **Estudio del fenómeno:** Investigación y estudio de fuentes bibliográficos, con el fin de comprender los procesos que rigen el fenómeno, convenciones utilizadas en la disciplina, y estudio de trabajos análogos al que se realizará.

Fecha de inicio: 9 de Mayo.

Fecha de término: 22 de Mayo.

2. **Formulación de hipótesis:** Plantear hipótesis coherentes y compatibles con los posibles comportamientos del sistema. En esta etapa también se elaborará un diagrama de interacciones, el cual consistirá en una representación gráfica de las hipótesis del modelo, utilizando las convenciones utilizadas en la disciplina de biología de sistemas.

Fecha de inicio: 23 de Mayo.

Fecha de término: 5 de Junio.

3. **Matematización del modelo:** Formulación del sistema de ecuaciones diferenciales asociadas al modelo, y búsqueda de leyes de conservación que simplifiquen el mismo.

Fecha de inicio: 6 de Junio.

Fecha de término: 12 de Junio.

4. **Optimización paramétrica y validación:** Consiste en la búsqueda de los valores de parámetros que se ajusten de la mejor forma posible a un subconjunto de datos experimentales, que llamaremos conjunto de ajuste. Al finalizar este proceso, se estudiará el nivel de ajuste que tiene el modelo con respecto al conjunto de ajuste. Para ello se realizarán las modificaciones necesarios al código entregado por el mandante.

Adicionalmente, aprovechando el código elaborado, se procederá a la validación del modelo, que consiste en el análisis de la capacidad predictiva del modelo, utilizando los datos no utilizados en la optimización paramétrica. Si los resultados obtenidos son favorables, se avanzará a la siguiente etapa. De no ser así, se volverá a la etapa 2.

Fecha de inicio: 13 de Junio.

Fecha de término: 26 de Junio.

5. **Análisis de robustez:** Se estudiará la sensibilidad del modelo a pequeñas perturbaciones tanto de sus parámetros, como del subconjunto de datos experimentales

utilizado, analizando la variación en el error cuadrático medio de los modelos perturbados.

Fecha de inicio: 27 de Junio.

Fecha de término: 6 de Julio.

6. **Análisis de puntos de equilibrio y bifurcaciones:** Se realizará un análisis de la existencia y estabilidad de puntos de equilibrio del modelo, además de la existencia de bifurcaciones del mismo.



Fecha de inicio: 7 de Julio.

Fecha de término: 20 de Julio.

7. **Interpretación de los datos obtenidos:** Una vez finalizadas las etapas anteriores, se interpretarán los datos obtenidos para darles sentido en el contexto del fenómeno que se está estudiando.

Fecha de inicio: 21 de Julio.

Fecha de término: 27 de Julio.

Además, sumado a lo anterior se realizarán reuniones semanales con la mandante para informar los avances y posibles dificultades en el transcurso de este proyecto.

Por último, cabe señalar que de no obtener resultados favorables en la validación de los modelos a más tardar tres semanas antes del día 24 de Julio, se procederá directamente a la etapa 7, para la posterior redacción del informe final.

En la sección [7.1](#) se muestra la Carta Gantt asociada a este proyecto.

5. Descripción de Horas

5.1. Horas proveedor

Tarea a realizar	Número de horas
Búsqueda y lectura de bibliografía	15
Elaboración de modelos	25
Implementación de códigos	30
Validación del modelo	10
Análisis del modelo	20
Reuniones con mandante	6
Redacción de informes	15
Análisis de datos	20
Otros	5
Total	146

5.2. Horas asociadas

Persona asociada	Número de horas
Elisa Dominguez Hüttinger	15

5.3. Insumos

Insumo	Número de horas
Datos experimentales	30

6. Valor

Para valorizar las horas de las personas involucradas e insumos se estima que la hora de la mandante equivale a 4 veces la hora del proveedor. Además, la hora del insumo utilizado, datos experimentales, se estima en la décima parte de la hora del proveedor.

Se utiliza como referencia la hora de la mandante a 1 U.M. (unidad monetaria).

Con lo anterior se tiene que los costos son:

Categorías	Costo
Mandante	15
Proveedor	36.5
Insumos	0.75
Total	52.25

Se sugiere los siguientes avances de pago según la etapa cumplida:

Etapa	Avance
Etapa 1	5
Etapa 2	10
Etapa 3	15
Etapa 4	15
Etapa 5	2
Etapa 6	3
Etapa 7	2.25
Total	52.25

Finalmente, se propone como forma de penalización el no pago de avance si la etapa no es cumplida y un 10 % de penalización por semana de atraso para una etapa cualesquiera, exceptuando las etapas 5 y 6 si los resultados en la etapa 4 son negativos.

7. Anexos

7.1. Carta Gantt

N°	Mes - Semana	Mayo				Junio				Julio				
	Etapas	9	16	23	30	6	13	20	27	4	7	14	21	28
1	Estudio bibliográfico	■	■											
2	Formulación de hipótesis			■	■									
3	Matematización del modelo					■								
4	Validación						■	■						
5	Análisis de robustez								■	■				
6	Análisis equilibrio y bifurcaciones										■	■		
7	Interpretación de datos												■	

Referencias

- [1] Carolina Serrano, Samuel Galán, José F. Rubio, Aurora Candelario-Martínez, Alfredo E. Montes-Gómez, Sandra Cháñez-Paredes, Leticia Cedillo-Barrón, Michael Schnoor, Marco A. Meraz-Ríos, Nicolás Villegas-Sepúlveda, Vianney Ortiz-Navarrete, Porfirio Nava, **Compartmentalized Response of IL-6/STAT3 Signaling in the Colonic Mucosa Mediates Colitis Development**, The Journal of Immunology February 15, 2019, 202 (4) 1239-1249.
- [2] Yun-feng Qi¹, Yan-xin Huang¹, Hong-yan Wang¹, Yu Zhang¹, Yong-li Bao¹, Lu-guo Sun¹, Yin Wu¹, Chun-lei Yu¹, Zhen-bo Song¹, Li-hua Zheng¹, Ying Sun¹, Guan-nan Wang¹ and Yu-xin Li, **Elucidating the crosstalk mechanism between IFN-gamma and IL-6 via mathematical modelling**, BMC Bioinformatics 14, 41 (2013).
- [3] Anna Dittrich, Wiebke Hessenkemper, Fred Schaper, **Systems biology of IL-6, IL-12 family cytokines**, Cytokine & Growth Factor Reviews 26 (2015) 595–602.
- [4] Abhay Singh, Arul Jayaraman, Juergen Hahn, **Modeling Regulatory Mechanisms in IL-6 Signal Transduction in Hepatocytes**, Biotechnol. Bioeng., 95: 850-862.
- [5] Elisa Domínguez-Hüttinger, Neville J. Boon¹, Thomas B. Clarke, Reiko J. Tanaka, **Mathematical Modeling of Streptococcus pneumoniae Colonization, Invasive Infection and Treatment**, Front. Physiol (2017). 8:115.