



INSTITUTO POLITÉCNICO NACIONAL
CENTRO DE INVESTIGACIÓN EN
COMPUTACIÓN



**“Modelación y simulación de la dinámica de un fármaco
usado para la infección del VIH”**

TESIS

*Que para obtener el grado de:
Maestría en ciencias de la computación*

PRESENTA

L.I. Liliana Sánchez Romero

DIRECTOR DE TESIS

M. en C. Germán Téllez Castillo

México D.F.

enero de 2010

Índice General

RESUMEN	i
ABSTRACT	ii
Índice General	iv
Índice de Figuras	vi
Introducción	1
1.1 Planteamiento del Problema	3
1.2 Objetivos	4
1.2.1 Objetivo General	4
1.2.2. Objetivos Particulares	4
1.3 Justificación	5
1.4 Propuesta de Solución	5
1.5 Alcances y limites	7
1.6 Organización de la Tesis	7
Estado del Arte	8
Marco Teórico	15
3.1 Primeros casos clínicos	15
3.2 Epidemiología de la infección	16
3.3 Virus del VIH/SIDA	19
3.3.1 Estructura del VIH	20
3.3.2 Ciclo de vida del VIH	21
3.3.3 Etapas del VIH/SIDA	22
3.4 Sistema Inmunológico	23
3.4.1 Órganos del sistema inmune	23
3.4.2 Tipos de respuesta inmune	26

3.4.3 Células del sistema inmunológico	27
3.5 Autómata Celular	28
3.5.1 Historia	28
3.5.2 Elementos de un AC	30
3.5.3 Clasificación	32
3.5.4 Aplicaciones	32
3.5.5 Ejemplo de un AC	33
3.5.6 Definición de AC	35
Modelo	38
4.1 Reglas	41
4.1.1 Contagio por contacto directo	41
4.1.2 Detección de las células infectadas	42
4.1.3 Ingreso de nuevas células en el nodo linfático	43
4.1.4 Muerte	44
4.1.5 Latencia	45
4.1.6 Carga Viral	45
4.1.7 Terapia de fármacos	46
Simulación y Resultados	49
5.1 Evolución del VIH sin tratamiento.	49
5.1.1 Comparación de resultados obtenidos en este trabajo, con datos clínicos.	58
5.2. Resultados de simulaciones de evolución del VIH con tratamiento.	63
Conclusiones y Trabajos Futuros	67
Referencias	70
Apéndices	
A.Glosario	72
B.Manual de usuario	75

Índice de Figuras

Figura	Pag.
1. Curso típico de la infección del VIH/SIDA.....	3
2. Evolución del VIH, Zorzenon dos Santos.....	9
2.1 Evolución del VIH, Peter Sloom.....	10
2.3 Evolución del VIH con tratamiento, Peter Sloom.....	11
2. 4 Densidad viral y densidad de células sanas.....	12
2.5 Carga viral antes y después del tratamiento.....	13
3. Visión global de la infección del VIH.....	17
3.1 Personas que viven con VIH.....	17
3.2 Mujeres que viven con VIH.....	18
3.3 Niños que viven con VIH.....	18
3.4 Estructura del VIH.....	21
3.5 Sistema linfático.....	25
3.6 Tipos de teselaciones.....	30
3.7 Dimensiones de una lattice.....	30
3.8 Lattice toroidal.....	31
3.9 Tipos de vecindades.....	31
3.10 Regla 245.....	33
3.11 Evolución de la regla 254.....	34
3.12 Evolución de la regla 30.....	35
4 Vecindad de Moore.....	39
4.1 Evolución de células dentro de la lattice.....	39
4.2 Evolución de células infectadas durante las primeras 6 semanas.....	40
4.3 Ejemplo de las reglas.....	47
5.1 Simulación evolución del VIH.....	51
5.2 Evolución de células $L=50 \times 20$	52
5.3 Evolución de células con diferentes tiempos de respuesta.....	54
5.4 Evolución de células variando el tiempo de respuesta en cada célula.....	55
5.5 Evolución de las células con $N_{cinf} = 2$	57
5.6 Evolución lattice con $N_{cinf} = 2$	58
5.7 Comparación de resultados obtenidos en esta tesis, con gráficas obtenidas de Bryan Christie.....	60
5.8 Comparación de resultados obtenidos en esta tesis, con gráficas obtenidas de Alan S. Perelson, Patrick W. Nelson, SIAM review.....	61
5.9 Comparación de gráficas obtenidas en esta tesis, con otros modelos.....	62
5.10 Evolución del VIH aplicando terapia de fármacos.....	65

Capítulo 1

Introducción

El VIH (*virus de inmunodeficiencia humana*), es una enfermedad que ha sido estudiada por décadas y a pesar de ello aún no se han conseguido determinar diversos aspectos involucrados en la complejidad de la dinámica que se genera entre el sistema inmunológico y el virus del VIH; uno de estos aspectos, es la disminución de las células T, las cuales son el principal objetivo del virus del VIH; dicha disminución de células T repercute en el deterioro del sistema inmunológico; otro aspecto es el intervalo de aproximadamente 10 años entre la infección y el surgimiento del SIDA, periodo en el cual aún se desconocen las causas del porque el sistema inmunológico no es capaz de eliminar en su totalidad el virus[1].

Una vez que un paciente es infectado se genera una respuesta inmunológica con el fin de eliminar la invasión del virus del VIH; este intento por eliminar el virus se mantiene por un periodo que comprende tres etapas: la *infección primaria*, en la cual el virus penetra en el organismo de una persona y comienza a infectar velozmente a las células objetivo, es decir, a las células T. Posteriormente, comienza la etapa *crónica* en la que el sistema inmunológico genera una respuesta inmunológica para neutralizar la invasión, generando una disminución del virus en el paciente y aumentando el número de células T, en esta etapa el individuo goza de aparente salud, esta etapa puede durar entre 2 y 10 años o más en pacientes que no reciben ningún tipo de tratamiento médico. Finalmente, cuando el número de células T sanas disminuye a menos del 30 o 20 % comienza la etapa del SIDA (*síndrome de inmunodeficiencia adquirida*) y el paciente muere por enfermedades oportunistas [2,3].

Se han realizado mediciones, sobre el estatus de la evolución del VIH/SIDA con pacientes portadores del virus; en la Figura 1 se muestran diferentes gráficas de la evolución de la enfermedad; en estas se observan las tres etapas que la caracterizan. Las gráficas presentadas en la Figura 1, se obtuvieron de datos clínicos y son las que pretendemos reproducir en este trabajo.

Existen dos paradigmas para analizar el problema:

1. *Ecuaciones diferenciales*. Este tipo de enfoque desarrolla aproximaciones de la dinámica del VIH en los primeros tiempos en el que el virus está libre en la sangre y comienza a contagiarse rápidamente a las células T durante una escala de tiempo intermedio en el que el virus crece de manera exponencial, y una escala en la que se desacelera el crecimiento viral y se genera un estado de equilibrio en la infección. Se calcula el nivel de las células infectadas y se muestra cómo el nivel varía de acuerdo con los parámetros del modelo. El modelo predice las distintas cepas virales, que se caracterizan por la generación de una variabilidad de virus infecciosos producidos por las células infectadas, esto es, pueden producir diferentes cantidades de células T infectadas y generar el agotamiento del sistema inmunológico [28].
2. *Autómatas Celulares*. Este paradigma nos permite simplificar la complejidad del modelado y simulación de la enfermedad. Las células tanto sanas como infectadas son colocadas en una cuadrícula llamada lattice. Esta lattice es discreta. Todos los valores de cada celda de la lattice son actualizados simultáneamente en cada instante de tiempo.

En este trabajo se emplea un AC para analizar la evolución de la enfermedad con respecto a la terapia de fármacos suministrada de acuerdo a parámetros como:

- la carga viral,
- tasas de infección de las células sanas,
- tasa de muerte de las células sanas e infectadas,
- el número de células CD4T o células auxiliares en la sangre y
- la efectividad de la terapia de fármacos suministrada.

Estos parámetros pueden estimarse a partir de datos experimentales y/o ser ajustados para obtener resultados compatibles con la experiencia clínica.

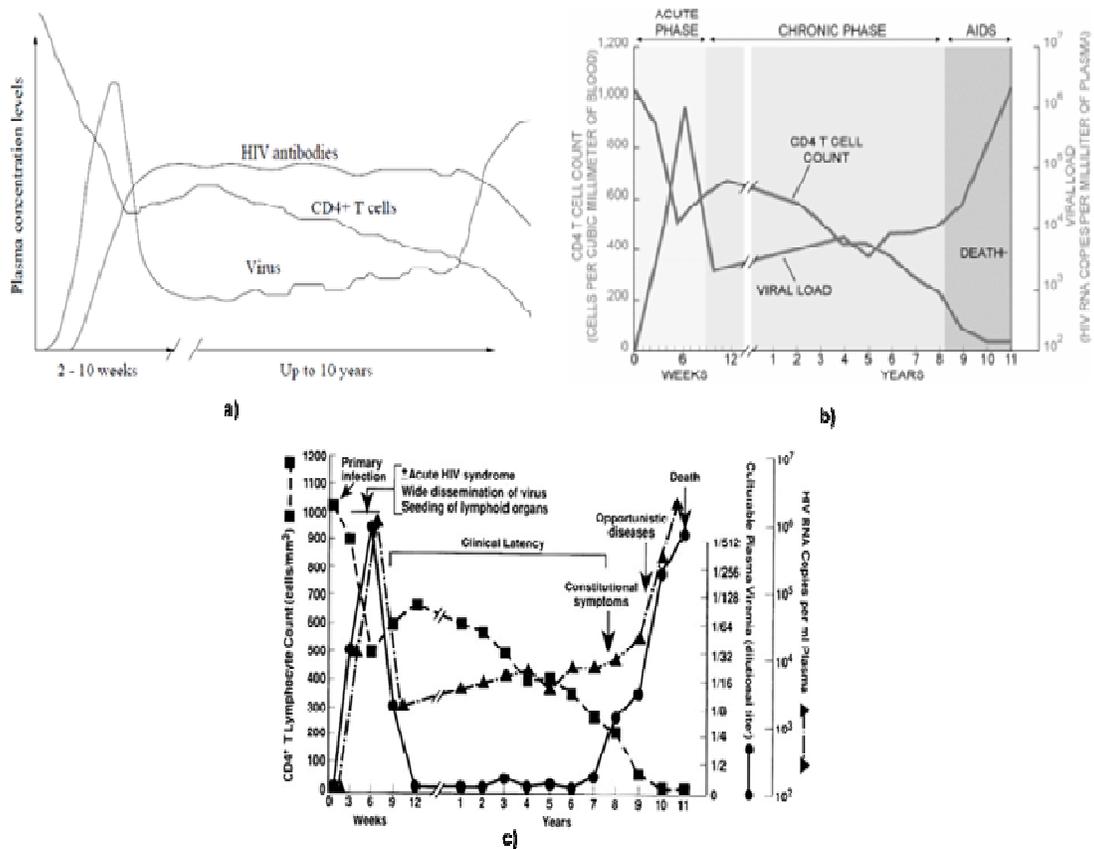


Figura. 1 curso típico de la infección del virus del VIH/SIDA, las primeras 12 semanas se manifiesta la infección primaria, en los próximos 10 años se desarrolla la etapa crónica y en los años restantes (dependiendo del paciente) se genera el SIDA. a) Imagen: Alan S. Perelson, Patrick W. Nelson, *SLAM review*. b) imagen tomada de: Bryan Christie, July 1998 *Scientific American*. c) *Ann. Int. Med.* (Fauci et al.,1996)

1.1 Planteamiento del Problema

A pesar de los avances científicos y de los numerosos estudios realizados, aún no se ha podido encontrar una cura contra el VIH/SIDA, por lo que se ha optado por controlar esta enfermedad por medio de una terapia de fármacos.

Tomando en cuenta que por cada lapso de tiempo en que la enfermedad no es tratada correctamente disminuye la expectativa de vida de un paciente, y considerando que una terapia

de fármacos consume un determinado tiempo para conocer sus resultados en un paciente específico, es conveniente realizar un análisis para poder determinar la efectividad de la terapia de fármacos suministrada en una determinada fase de la enfermedad. No todos los pacientes reaccionan de igual forma ante una terapia de fármacos, por lo que este sería un obstáculo para obtener una mayor efectividad de dicha terapia, minimizando así los recursos empleados para el tratamiento terapéutico del SIDA.

1.2 Objetivos

Los objetivos particulares y generales que se pretenden obtener en este trabajo son:

1.2.1 Objetivo General

Desarrollar una herramienta que utilice un modelo de autómatas celulares basado en datos clínicos reales, tal que el modelo permita describir, comprender e imitar el comportamiento del virus del VIH y su interacción con células del sistema inmunológico en diferentes escalas temporales, así como la inclusión de reglas que imiten dos tipos de fármacos.

1.2.2. Objetivos Particulares

- Estudiar y analizar la dinámica del sistema inmune.
- Estudiar y analizar la dinámica del virus del VIH/SIDA.
- Estudiar y analizar la teoría de autómatas celulares.
- Estudiar y analizar los datos clínicos relativos a la aplicación de fármacos que se implementan como terapia en la evolución del VIH/SIDA.
- Proponer un modelo basado en autómatas celulares que sea capaz de reproducir datos clínicos.
- Simular las tres etapas de la enfermedad (aguda, crónica, SIDA) y adicionar una etapa a la que se denominara antirretroviral.
- Incluir dos diferentes tipos de fármacos con el fin de mostrar el comportamiento del AC.
- Implementar un sistema “amigable”, que contemple al modelo propuesto de autómata celular.

1.3 Justificación

Este trabajo surge de la necesidad de crear un modelo que permita imitar el comportamiento del virus del VIH y su interacción con algunas células del sistema inmunológico, esto con el fin de revelar algunas relaciones que no son obvias a primera vista, por lo que el modelar dicho comportamiento ayudara a extraer propiedades y características de las relaciones que existe entre las entre las células objetivo y el virus del VIH que de otra forma permanecen ocultas.

En la mayor parte de los problemas de enfermedades infecciosas no es factible experimentar con la realidad, ya que puede ser muy costoso, peligroso, inmoral o incluso imposible. Por lo tanto, es natural intentar superar esta dificultad con la construcción de un modelo que describa de manera adecuada las características básicas de la propagación del virus y entonces usar el modelo para predecir el comportamiento del sistema bajo diversos escenarios.

1.4 Propuesta de Solución

Proponemos utilizar simulaciones con AC para analizar la evolución de la infección del VIH y dos terapias de fármacos.

El modelo se implementa en una lattice; cada celda de la lattice puede estar en un estado determinado, estos estados pueden ser:

- células sanas T,
- células infectadas,
- células latentes,
- células protegidas y
- células muertas.

Donde:

- Las células T representan células sanas CD4-T,
- las células infectadas son altamente contagiosas y representan células infectadas que el sistema inmunológico no ha detectado aún y que tienen una alta probabilidad de infectar a las células CD4 T, este tipo de células permanecen en ese estado el tiempo que le toma

al sistema inmunológico generar una respuesta específica, este tiempo se encuentra entre 2 y 6 semanas. Las células infectadas que están siendo detectadas no son altamente contagiosas puesto que están a punto de ser eliminadas, estas células permanecen en ese estado durante una semana que es el tiempo que le toma al sistema inmunológico eliminarlas.

- Las células latentes son células que están infectadas pero que no se replican y pueden ser activadas después de un tiempo de inactividad para producir nuevas partículas de virus infecciosas.
- Las células protegidas son células infectadas pero que permanecen sanas debido a la acción del medicamento;
- las células muertas son células muertas que ya han sido eliminadas por el sistema inmunológico.

Nuestro modelo será capaz de:

- Describir la influencia del VIH sobre las células inmunes en la sangre, en este caso, las células $CD4^+T$.
- Reproducir los rasgos generales de la infección del VIH; la primera fase, que va de semanas a meses, la fase de latencia la cual se caracteriza porque la densidad del virus baja a niveles indetectables gracias a la acción del sistema inmunológico; seguido por un incremento de la densidad del virus y una declinación rápida de las células $CD4^+T$ lo cual da origen al SIDA.
- Capturar los rasgos más importantes de la propagación del virus VIH, considerando los datos clínicos que se tienen sobre el crecimiento de su población.
- Deberá mostrar cuando el virus se convierte en dominante y el sistema inmune se debilita llevando al SIDA.
- Simular la infección del VIH sin tratamiento e incorporando una terapia de fármacos que ayude a prolongar la etapa crónica de la enfermedad.

RESUMEN

Las investigaciones sobre la infección por virus del VIH basadas en modelos matemáticos han contribuido a identificar puntos específicos que permiten determinar cómo se desarrolla la enfermedad. En este trabajo se modela y simula la dinámica del sistema inmunológico y el virus del VIH; para ello se utiliza el paradigma de Autómatas Celulares (AC). Nuestro modelo se basa en datos clínicos y en procesos biológicos realistas; esto es, nuestra propuesta incorpora y analiza: la carga viral, el contagio de células por contacto directo en los nodos linfáticos durante la infección, la latencia de las células infectadas durante la etapa crónica y la incorporación de diferentes tiempos de respuesta inmunológica para cada célula infectada.

Para la interacción del AC se consideran seis estados para los linfocitos $CD4^+T$: células sanas, células infectadas, células infectadas detectadas, células latentes, células protegidas por un medicamento y células muertas. También se considera el efecto de dos fármacos sobre el crecimiento en las poblaciones de células sanas y las células infectadas.

Durante el desarrollo de la infección del virus del VIH se identificaron las tres escalas temporales : (i) la infección primaria en la que se genera un rápido incremento en la cantidad de virus; (ii) la etapa de latencia que dura aproximadamente entre 2 y 10 años sin tratamiento, en esta etapa se observa una disminución gradual en el número de células T y finalmente (iii) la etapa del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) en la cual el sistema inmune de una persona infectada es incapaz de combatir las infecciones. Dichas etapas de infección se reproducen en nuestro modelo y se comparan con las gráficas publicadas de datos clínicos, obteniéndose resultados satisfactorios dado que estos se apegan a la realidad de los datos clínicos. Además, se realizan pruebas con diferentes valores tanto en la configuración inicial del AC como en los tiempos de respuesta del sistema inmunológico, esto con el fin de mostrar el comportamiento de la evolución del sistema y la sensibilidad a las condiciones iniciales.

ABSTRACT

Research on HIV infection based on mathematical models have helped to identify specific points which determine how the disease develops. In this paper we model and simulate the dynamics of the immune system and the HIV virus, for it uses the paradigm of Cellular Automata (CA). Our model is based on clinical data and biological processes realistic, that is, our proposal integrates and analyzes: viral load, the infection of cells by direct contact in the lymph nodes during infection, latency of infected cells during the stage Chronic and incorporating different response times for each infected cell immune.

For the interaction of AC are considered six states for CD4 + T lymphocytes: normal cells, infected cells, infected cells detected, sleeper cells, cells protected by a drug and dead cells. Also considered is the effect of two drugs on growth in populations of healthy cells and infected cells.

During the course of infection of HIV virus identified three time scales: (i) primary infection in generating a rapid increase in the amount of virus, (ii) the latency stage lasts between 2 and 10 years without treatment, at this stage there is a gradual decrease in the number of T cells and finally (iii) the stage of acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) in which the immune system of the infected person is unable to fight infection. These stages of infection are reproduced in our model and compared with published clinical data graphs, obtaining satisfactory results as these conform to the reality of clinical data. In addition, testing with different values in both the initial configuration of the AC as in times of immune system response, this in order to show the behavior of the system evolution and sensitivity to initial conditions.

Capítulo 1

Introducción

El VIH (*virus de inmunodeficiencia humana*), es una enfermedad que ha sido estudiada por décadas y a pesar de ello aún no se han conseguido determinar diversos aspectos involucrados en la complejidad de la dinámica que se genera entre el sistema inmunológico y el virus del VIH; uno de estos aspectos, es la disminución de las células T, las cuales son el principal objetivo del virus del VIH; dicha disminución de células T repercute en el deterioro del sistema inmunológico; otro aspecto es el intervalo de aproximadamente 10 años entre la infección y el surgimiento del SIDA, periodo en el cual aún se desconocen las causas del porque el sistema inmunológico no es capaz de eliminar en su totalidad el virus[1].

Una vez que un paciente es infectado se genera una respuesta inmunológica con el fin de eliminar la invasión del virus del VIH; este intento por eliminar el virus se mantiene por un periodo que comprende tres etapas: la *infección primaria*, en la cual el virus penetra en el organismo de una persona y comienza a infectar velozmente a las células objetivo, es decir, a las células T. Posteriormente, comienza la etapa *crónica* en la que el sistema inmunológico genera una respuesta inmunológica para neutralizar la invasión, generando una disminución del virus en el paciente y aumentando el número de células T, en esta etapa el individuo goza de aparente salud, esta etapa puede durar entre 2 y 10 años o más en pacientes que no reciben ningún tipo de tratamiento médico. Finalmente, cuando el número de células T sanas disminuye a menos del 30 o 20 % comienza la etapa del SIDA (*síndrome de inmunodeficiencia adquirida*) y el paciente muere por enfermedades oportunistas [2,3].

Se han realizado mediciones, sobre el estatus de la evolución del VIH/SIDA con pacientes portadores del virus; en la Figura 1 se muestran diferentes gráficas de la evolución de la enfermedad; en estas se observan las tres etapas que la caracterizan. Las gráficas presentadas en la Figura 1, se obtuvieron de datos clínicos y son las que pretendemos reproducir en este trabajo.

Existen dos paradigmas para analizar el problema:

1. *Ecuaciones diferenciales*. Este tipo de enfoque desarrolla aproximaciones de la dinámica del VIH en los primeros tiempos en el que el virus está libre en la sangre y comienza a contagiarse rápidamente a las células T durante una escala de tiempo intermedio en el que el virus crece de manera exponencial, y una escala en la que se desacelera el crecimiento viral y se genera un estado de equilibrio en la infección. Se calcula el nivel de las células infectadas y se muestra cómo el nivel varía de acuerdo con los parámetros del modelo. El modelo predice las distintas cepas virales, que se caracterizan por la generación de una variabilidad de virus infecciosos producidos por las células infectadas, esto es, pueden producir diferentes cantidades de células T infectadas y generar el agotamiento del sistema inmunológico [28].
2. *Autómatas Celulares*. Este paradigma nos permite simplificar la complejidad del modelado y simulación de la enfermedad. Las células tanto sanas como infectadas son colocadas en una cuadrícula llamada lattice. Esta lattice es discreta. Todos los valores de cada celda de la lattice son actualizados simultáneamente en cada instante de tiempo.

En este trabajo se emplea un AC para analizar la evolución de la enfermedad con respecto a la terapia de fármacos suministrada de acuerdo a parámetros como:

- la carga viral,
- tasas de infección de las células sanas,
- tasa de muerte de las células sanas e infectadas,
- el número de células CD4T o células auxiliares en la sangre y
- la efectividad de la terapia de fármacos suministrada.

Estos parámetros pueden estimarse a partir de datos experimentales y/o ser ajustados para obtener resultados compatibles con la experiencia clínica.

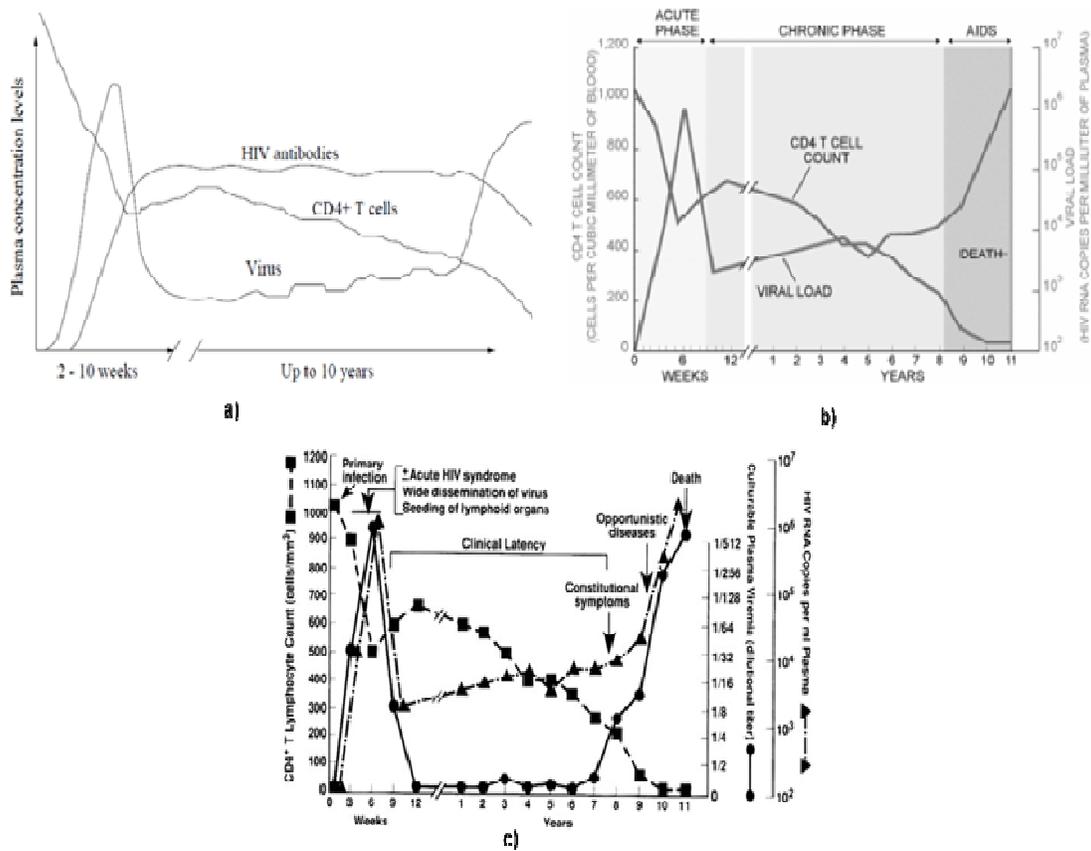


Figura. 1 curso típico de la infección del virus del VIH/SIDA, las primeras 12 semanas se manifiesta la infección primaria, en los próximos 10 años se desarrolla la etapa crónica y en los años restantes (dependiendo del paciente) se genera el SIDA. a) Imagen: Alan S. Perelson, Patrick W. Nelson, *SLAM review*. b) imagen tomada de: Bryan Christie, July 1998 *Scientific American*. c) *Ann. Int. Med.* (Fauci et al., 1996)

1.1 Planteamiento del Problema

A pesar de los avances científicos y de los numerosos estudios realizados, aún no se ha podido encontrar una cura contra el VIH/SIDA, por lo que se ha optado por controlar esta enfermedad por medio de una terapia de fármacos.

Tomando en cuenta que por cada lapso de tiempo en que la enfermedad no es tratada correctamente disminuye la expectativa de vida de un paciente, y considerando que una terapia

de fármacos consume un determinado tiempo para conocer sus resultados en un paciente específico, es conveniente realizar un análisis para poder determinar la efectividad de la terapia de fármacos suministrada en una determinada fase de la enfermedad. No todos los pacientes reaccionan de igual forma ante una terapia de fármacos, por lo que este sería un obstáculo para obtener una mayor efectividad de dicha terapia, minimizando así los recursos empleados para el tratamiento terapéutico del SIDA.

1.2 Objetivos

Los objetivos particulares y generales que se pretenden obtener en este trabajo son:

1.2.1 Objetivo General

Desarrollar una herramienta que utilice un modelo de autómatas celulares basado en datos clínicos reales, tal que el modelo permita describir, comprender e imitar el comportamiento del virus del VIH y su interacción con células del sistema inmunológico en diferentes escalas temporales, así como la inclusión de reglas que imiten dos tipos de fármacos.

1.2.2. Objetivos Particulares

- Estudiar y analizar la dinámica del sistema inmune.
- Estudiar y analizar la dinámica del virus del VIH/SIDA.
- Estudiar y analizar la teoría de autómatas celulares.
- Estudiar y analizar los datos clínicos relativos a la aplicación de fármacos que se implementan como terapia en la evolución del VIH/SIDA.
- Proponer un modelo basado en autómatas celulares que sea capaz de reproducir datos clínicos.
- Simular las tres etapas de la enfermedad (aguda, crónica, SIDA) y adicionar una etapa a la que se denominara antirretroviral.
- Incluir dos diferentes tipos de fármacos con el fin de mostrar el comportamiento del AC.
- Implementar un sistema “amigable”, que contemple al modelo propuesto de autómata celular.

1.3 Justificación

Este trabajo surge de la necesidad de crear un modelo que permita imitar el comportamiento del virus del VIH y su interacción con algunas células del sistema inmunológico, esto con el fin de revelar algunas relaciones que no son obvias a primera vista, por lo que el modelar dicho comportamiento ayudara a extraer propiedades y características de las relaciones que existe entre las entre las células objetivo y el virus del VIH que de otra forma permanecen ocultas.

En la mayor parte de los problemas de enfermedades infecciosas no es factible experimentar con la realidad, ya que puede ser muy costoso, peligroso, inmoral o incluso imposible. Por lo tanto, es natural intentar superar esta dificultad con la construcción de un modelo que describa de manera adecuada las características básicas de la propagación del virus y entonces usar el modelo para predecir el comportamiento del sistema bajo diversos escenarios.

1.4 Propuesta de Solución

Proponemos utilizar simulaciones con AC para analizar la evolución de la infección del VIH y dos terapias de fármacos.

El modelo se implementa en una lattice; cada celda de la lattice puede estar en un estado determinado, estos estados pueden ser:

- células sanas T,
- células infectadas,
- células latentes,
- células protegidas y
- células muertas.

Donde:

- Las células T representan células sanas CD4-T,
- las células infectadas son altamente contagiosas y representan células infectadas que el sistema inmunológico no ha detectado aún y que tienen una alta probabilidad de infectar a las células CD4 T, este tipo de células permanecen en ese estado el tiempo que le toma

al sistema inmunológico generar una respuesta específica, este tiempo se encuentra entre 2 y 6 semanas. Las células infectadas que están siendo detectadas no son altamente contagiosas puesto que están a punto de ser eliminadas, estas células permanecen en ese estado durante una semana que es el tiempo que le toma al sistema inmunológico eliminarlas.

- Las células latentes son células que están infectadas pero que no se replican y pueden ser activadas después de un tiempo de inactividad para producir nuevas partículas de virus infecciosas.
- Las células protegidas son células infectadas pero que permanecen sanas debido a la acción del medicamento;
- las células muertas son células muertas que ya han sido eliminadas por el sistema inmunológico.

Nuestro modelo será capaz de:

- Describir la influencia del VIH sobre las células inmunes en la sangre, en este caso, las células $CD4^+T$.
- Reproducir los rasgos generales de la infección del VIH; la primera fase, que va de semanas a meses, la fase de latencia la cual se caracteriza porque la densidad del virus baja a niveles indetectables gracias a la acción del sistema inmunológico; seguido por un incremento de la densidad del virus y una declinación rápida de las células $CD4^+T$ lo cual da origen al SIDA.
- Capturar los rasgos más importantes de la propagación del virus VIH, considerando los datos clínicos que se tienen sobre el crecimiento de su población.
- Deberá mostrar cuando el virus se convierte en dominante y el sistema inmune se debilita llevando al SIDA.
- Simular la infección del VIH sin tratamiento e incorporando una terapia de fármacos que ayude a prolongar la etapa crónica de la enfermedad.

1.5 Alcances y limites

En la presente tesis se muestra la evolución de las tres fases de la enfermedad (Aguda, crónica y SIDA). El modelo propuesto solo contemplará dos terapias de fármacos suministradas en el transcurso de la enfermedad. Con este modelo no se pretende transmitir una visión completa de la propagación del VIH, por lo que quedan muchos detalles no discutidos, incluyendo algunos que afectan la dinámica de la evolución. El modelo solo contempla datos clínicos previamente publicados.

1.6 Organización de la Tesis

En el capítulo 1 se describe la introducción, planteamiento del problema, los objetivos (generales y particulares), la justificación del problema, los alcances y límites del trabajo.

En el capítulo 2, se presenta el estado del arte.

En el capítulo 3 se presenta el marco teórico; se muestran conceptos básicos referentes a la teoría de autómatas celulares y conceptos teóricos de la enfermedad del VIH que serán necesarios para el desarrollo y comprensión de este trabajo.

En el capítulo 4 se presenta la propuesta de modelo del autómata celular para resolver el problema planteado en este trabajo.

En el capítulo 5 se presentan los resultados obtenidos de la simulación de acuerdo al autómata celular propuesto.

Finalmente, en el capítulo 6 se muestra la conclusión del trabajo y los trabajos futuros.

Capítulo 2

Estado del Arte

A través de la historia de la humanidad, las enfermedades como el VIH/SIDA, el cáncer, entre otras, han resultado ser un peligro, por lo que la medicina moderna ha intentado combatir las, sin embargo, los agentes infecciosos se han vuelto cada vez más resistentes a los medicamentos, y ahora, lo que eran infecciones fáciles de controlar representan una amenaza mundial. Por lo que el emplear modelos matemáticos para estudiar ciertas características de estas enfermedades ha resultado de gran importancia tanto para científicos como para médicos, esto con el fin de implementar estrategias que ayuden a minimizar la propagación de la enfermedad.

Se han propuesto diversos modelos matemáticos para poder estudiar y entender la dinámica de la evolución del virus del VIH/SIDA. Muchos de estos modelos están basados en ecuaciones diferenciales (ED) tanto parciales (EDP) como ordinarias (EDO). Si bien estos modelos han sido útiles, tienen ciertas limitantes cuando se aumenta el número de parámetros, ocasionando que el problema sea difícil de modelar y simular con ecuaciones diferenciales. Por esta razón surge la necesidad de trabajar en un nuevo paradigma para modelar y que permita representar mejor esta complejidad. En este trabajo utilizaremos la metodología de AC para modelar la dinámica de la enfermedad y la terapia de fármacos.

En la mayoría de estos modelos, la evolución de la dinámica de la enfermedad está controlada por ED del tipo ganancia-pérdida. En este tipo de modelos no se distinguen elementos individuales sino concentraciones de células. También, se han propuesto modelos con autómatas

celulares que son capaces de reproducir las tres etapas de la enfermedad en base a datos clínicos y terapias de fármacos.

Existe un modelo de AC realizado por Zorzenon dos Santos para modelar la evolución del VIH. En dicho modelo se emplean cuatro estados: células sanas T, células infectadas tipo 1 y tipo 2 y células muertas. El objetivo fue saber si era posible representar las tres etapas de la enfermedad, ver Figura. 1, las cuales se lograron reproducir de acuerdo a los datos clínicos. El parámetro para establecer la configuración inicial de células infectadas dentro de la lattice es de 0.05, con este valor el pico máximo de infección ocurre, sin embargo, al modificar este valor de acuerdo a las probabilidades de infección de una célula sana, el modelo ya no reproduce el curso normal de la enfermedad como se muestra en la Figura.1, esto es debido a que el modelo es sensible a las condiciones iniciales, los resultados obtenidos del modelo se muestran en la Figura.2 [23].

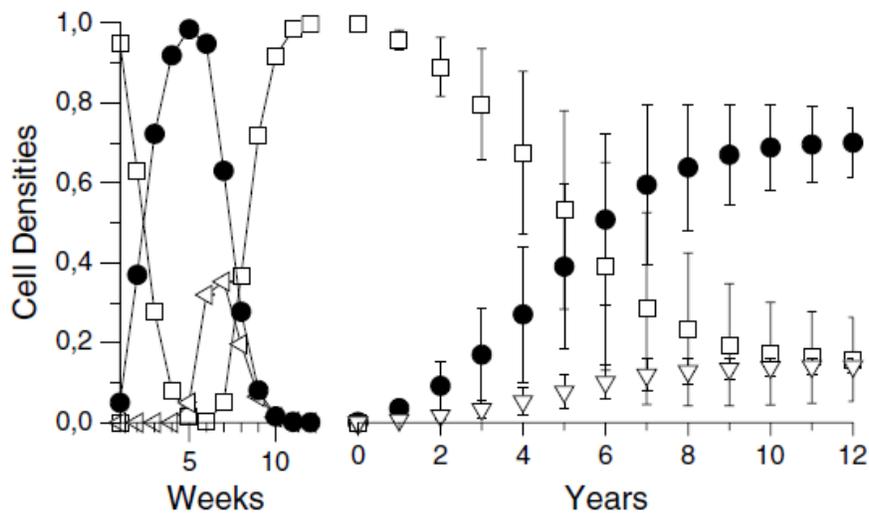


Figura. 2. Evolución del VIH, configuración inicial 0.05, los rectángulos son células sanas, los círculos son células infectadas y los triángulos células muertas [23].

Posteriormente Peter Sloot desarrollo un AC incluyendo una terapia de fármacos, tomando como base el modelo de Zorzenon. En el modelo de Zorzenon, una células infectada era capaz de infectar a todas la células dentro de su vecindad, en cambio el modelo de Sloot solo un número determinado de células es infectada, el rango establecido es: $(0 \leq N \leq 7)$ con una

probabilidad P_{RESP} y se infectan 8 con una probabilidad $1 - P_{RESP}$. Este concepto, según Sloom ayuda a imitar la efectividad de la terapia de fármacos, esto es, entre más pequeño sea el valor de N se considera que la terapia de fármacos es más eficiente, y entre mayor sea N la terapias es menos efectiva. Las probabilidades para P_{RESP} representa la respuesta de un paciente a la terapia, esto es, entre mayor es el valor de P_{RESP} mejor es la terapia de fármacos suministrada.

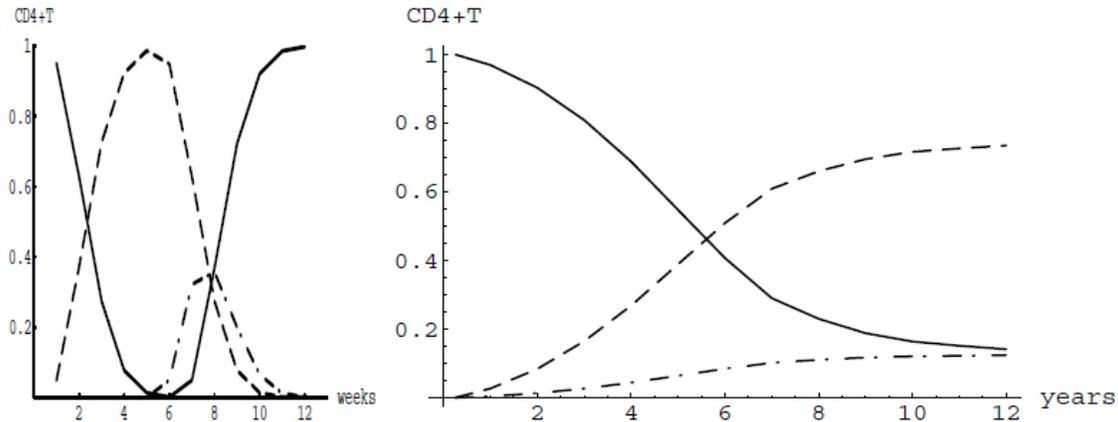


Figura. 2.1. Evolución del VIH sin suministrar terapia de fármacos, configuración inicial 0.05, la curva continua son las células sanas, la curva punteando son células infectadas y la curva punteada con rayas son células muertas [24].

Las tres etapas de la evolución se muestran en la Figura. 2.1:

- la primer etapa que sucede entre las 12 semanas,
- la segunda etapa la cual sucede a lo largo de 10 años y finalmente
- la tercera etapa, la etapa del SIDA que ocurre después de los 10 años de latencia, estos resultados fueron obtenidos sin la aplicación de alguna terapia de fármacos.

Para imitar el suministro de una terapia de fármacos en el modelo, se agrego una nueva regla al modelo: si hay una célula infectada durante el suministro de la terapia de fármacos, el vecindario permanece sano en el tiempo $t + 1$ con una probabilidad P_{RESP} , de lo contrario los ocho vecinos se infectan. Los resultados al agregar esta regla se muestran en la Figura.2.3 [24].

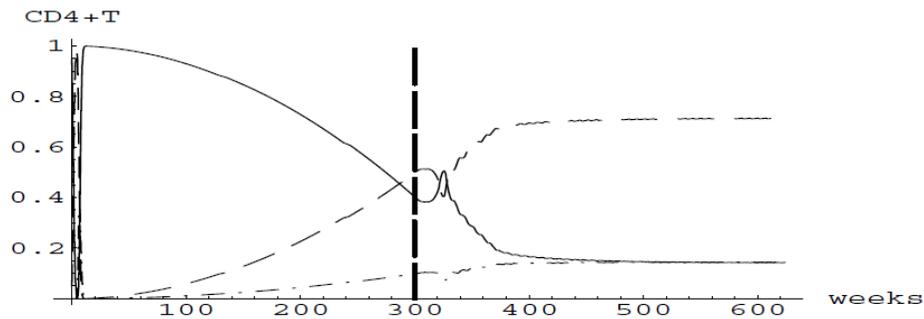


Figura. 2.3. Evolución del VIH suministrando terapia de fármacos, configuración inicial 0.05, la curva continua son las células sanas, la curva punteando son células infectadas y la curva punteada con rayas son células muertas [24].

M. Loulidi, creó un modelo de AC en dos dimensiones. Los tipos de células consideradas en este modelo son: células sanas T, células infectadas y adicionan un parámetro que imita la carga viral $V(t)$, incluyen la tasa de muerte de las células y la tasa de muerte de los virus. En cada paso de tiempo un virus es seleccionado aleatoriamente para moverse a un determinado sitio dentro de la lattice. Si el sitio se encuentra vacío, el virus ocupara el lugar, de lo contrario permanece en el mismo lugar. Las reglas utilizadas se aplican de la siguiente manera:

- primero, una regla local que determina la infección, nacimiento o muerte de las células.
- Segundo, una regla de movimiento es aplicada secuencialmente.

El modelo describe la influencia del VIH en las células T; los resultados reproducen las características generales de la infección del VIH, ver Figura.2.4, es decir las tres fases de la enfermedad. El modelo obtiene características importantes acerca de la propagación. También se incorporan dos terapias de fármacos con inhibidores de proteasa y de transcriptasa para intentar eliminar el virus y ciertamente el virus disminuye con respecto al tiempo. Cada sitio en la lattice puede estar vacío, ocupado por una célula T, infectada o por un virus. Los estados iniciales son distribuidos de acuerdo a una distribución uniforme aleatoria [25].

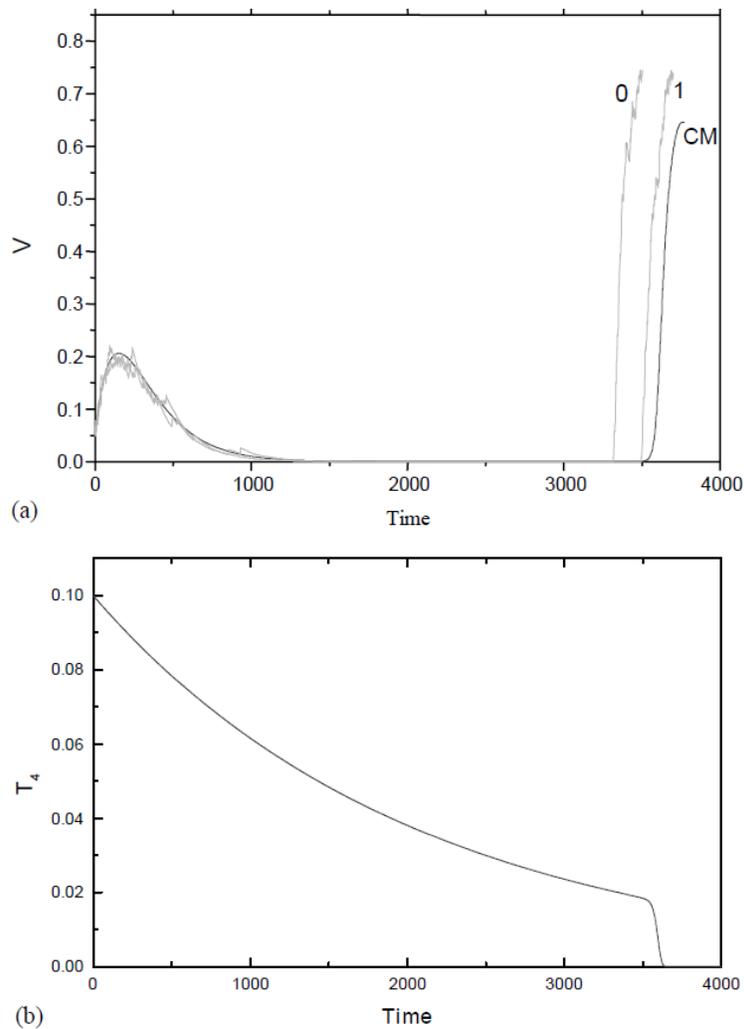


Figura. 2.4 (a) Representa la densidad del virus, (b) representa la densidad de células sanas [25].

A. S. Perelson y P.W. Nelson realizaron un estudio detallado de cómo las técnicas de modelación matemática y los parámetros de estimación ayudan a identificar características importantes del VIH que han afectado la forma en la cual los pacientes con SIDA son tratados con alguna terapia antirretroviral. En 1994 trabajando con David D. Ho, examinaron la respuesta de 20 pacientes al inhibidor de proteasa, ritonavir. Los resultados fueron dramáticos, como se muestran en la Figura. 2.5, la cantidad de virus medido en el plasma sanguíneo cayó rápidamente una vez que el fármaco fue suministrado. Los datos muestran que la concentración de virus se redujo de manera

exponencial durante el periodo en el que se suministro la terapia de fármacos. El siguiente modelo fue presentado para tratar de imitar esos datos obtenidos de experimentos reales.

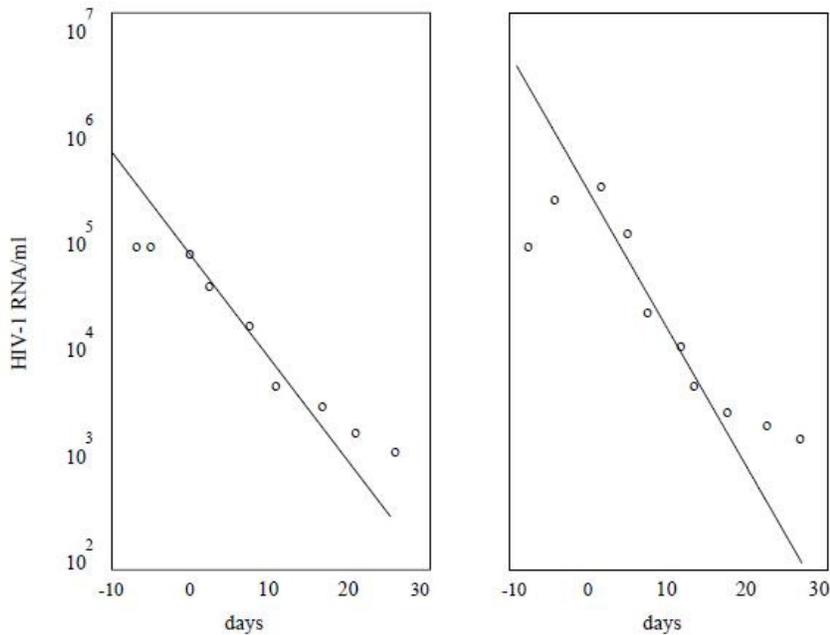


Figura. 2.5. Carga viral antes y después del tratamiento con inhibidor de proteasa. Datos tomados de 2 de 20 pacientes estudiados. Todos los 20 pacientes muestran resultados similares [1].

$$(2.1) \quad \frac{dV}{dt} = P - cV$$

Donde:

P es una función desconocida que representa la tasa de producción de virus,

c es una constante llamada constante de holgura, y

V es la concentración de virus.

Si el fármaco bloquea totalmente la producción viral, esto es, que $P=0$, entonces el modelo predice que V caerá exponencialmente, esto es, $V(t) = V_0 e^{-ct}$; donde $t=0$ es el tiempo en el que la terapia es iniciada y $V(0) = V_0$.

Graficando V contra t y usando regresión lineal para determinar la pendiente que permite estimar c y la vida media del virus en la sangre, $t_{1/2} = \ln 2/c$.

Para incorporar la producción viral se sugirió el siguiente modelo:

$$(2.2) \quad \frac{dT}{dt} = s + pT \left(1 - \frac{T}{T_{max}}\right) - d_T T$$

Donde:

s representa la tasa de producción de nuevas células T que son creadas desde partes como del cuerpo como lo son el timo.

p es la tasa máxima de proliferación de células T y

T_{max} es la densidad máxima de población de células T

$d_T T$ es la tasa de muerte de las células T.

Si la población de células crece hasta llegar a T_{max} entonces la población tiene que disminuir, por lo que se incorpora la restricción de $d_T T_{max} > s$.

Para las tasas de cambio de las células sanas (T), las células infectadas (T*), y el virus (V) se proponen las siguientes ecuaciones:

$$(2.3) \quad \frac{dT}{dt} = s + pT \left(1 - \frac{T}{T_{max}}\right) - d_T T - kVT$$

$$(2.4) \quad \frac{dT^*}{dt} = kVT - \delta T^*$$

$$(2.5) \quad \frac{dV}{dt} = N\delta T^* - cV$$

Donde:

δ representa la tasa de muerte de las células infectadas,

-kVT representa la pérdida de células no infectadas y

kVT representa la generación de células infectadas.

N es el número de virus generados por célula [1].

Capítulo 3

Marco Teórico

La infección por el Virus del VIH, que es causante del SIDA, es una enfermedad progresiva y con el paso del tiempo letal, por lo que si no es tratada, puede acelerar la muerte debido al deterioro del sistema inmunológico.

3.1 Primeros casos clínicos

Los primeros casos reportados del SIDA tuvieron origen en Estados Unidos de América (EUA) en el año de 1981; los pacientes presentaban diversas infecciones oportunistas que el sistema inmunológico combatía sin ningún problema, así como un cuadro grave de neumonía causado por neumocystis, alteraciones de la inmunidad celular y tumores tales como angiosarcoma de Kaposi. El nombre de SIDA a la enfermedad, se dio hasta finales del año 1982. [4,5].

Los primeros en dar a conocer el virus del VIH fueron los investigadores del Instituto Pasteur en Francia liderados por Luc Montagnier quienes aislaron un retrovirus al que denominaron LAV (Lymphadenopathy-Associated Virus) en el año de 1983 [6]. Un año más tarde el investigador Robert Gallo junto con sus colaboradores descubrió un retrovirus al que llamaron HTLV-III (Human T-Cell Leukemia Virus/Linfotrópico Humano de células T); posteriormente se comprobó que los virus pertenecían al mismo grupo de retrovirus y las propiedades identificadas

pertenecen al subgrupo de Lentivirus, por lo que el Comité Internacional en Taxonomía de Virus acordó denominarlo Virus de Inmunodeficiencia Humana [7].

3.2 Epidemiología de la infección

El SIDA ha causado la muerte alrededor de 60 millones de personas a nivel mundial por lo que se ha convertido en una de las epidemias más devastadoras de la humanidad. Se estima que el número de personas infectadas con el virus del VIH es de 33.2 millones [30,6--36,1 millones] y el número de muertes asciende a más de 2.1 millones [1,9--2,4 millones] de acuerdo a las estadísticas, a finales del 2007, mientras que el total de muertes en todo el mundo asciende a 25 millones, ver Figura. 3.

Los datos demuestran que en algunos países de Asia, América Latina y África Subsahariana¹, el número anual de nuevas infecciones producidas por el VIH se encuentra en disminución. También ha disminuido la tasa estimada de fallecimientos por sida, en parte como resultado del acceso a los medicamentos antirretrovíricos en lugares de recursos limitados.

África meridional representa la zona de mayor incidencia de VIH en el mundo; en 2007, el 35% de las infecciones por el VIH y el 38% de los fallecimientos por sida se produjeron en esa subregión. En conjunto, África subsahariana alberga al 67% de todas las personas que viven con el VIH. Ver Figura. 3.1.

Las mujeres representan la mitad de las personas que viven con el VIH en todo el mundo, y más del 60% de las infecciones por el VIH en África subsahariana. Durante los últimos 10 años, la proporción de mujeres entre personas que viven con el VIH ha permanecido estable a nivel mundial, pero ha crecido en muchas regiones. La proporción mundial de mujeres en comparación con varones infectados se ha mantenido en aproximadamente el 50% desde los últimos años de la década de 1990. Aunque la proporción de mujeres en comparación con varones ha aumentado, en la mayoría de las regiones, el número total de varones infectados supera ampliamente al número de las mujeres. Ver Figura. 3.2.

¹ Subsahariana se dice de la parte de África situada al sur del Sahara. diccionario de la lengua española, vigésima segunda edición

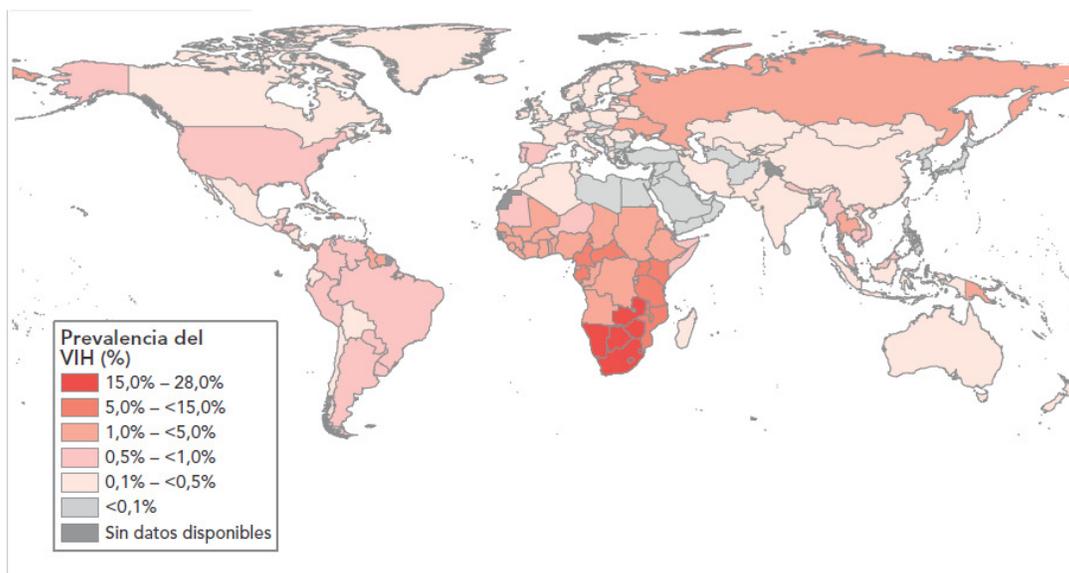


Figura 3. Una visión global de la infección por el VIH, 2007. 33 millones de personas [30-36 millones] que viven con el VIH, 2007 (ONUSIDA 2008)

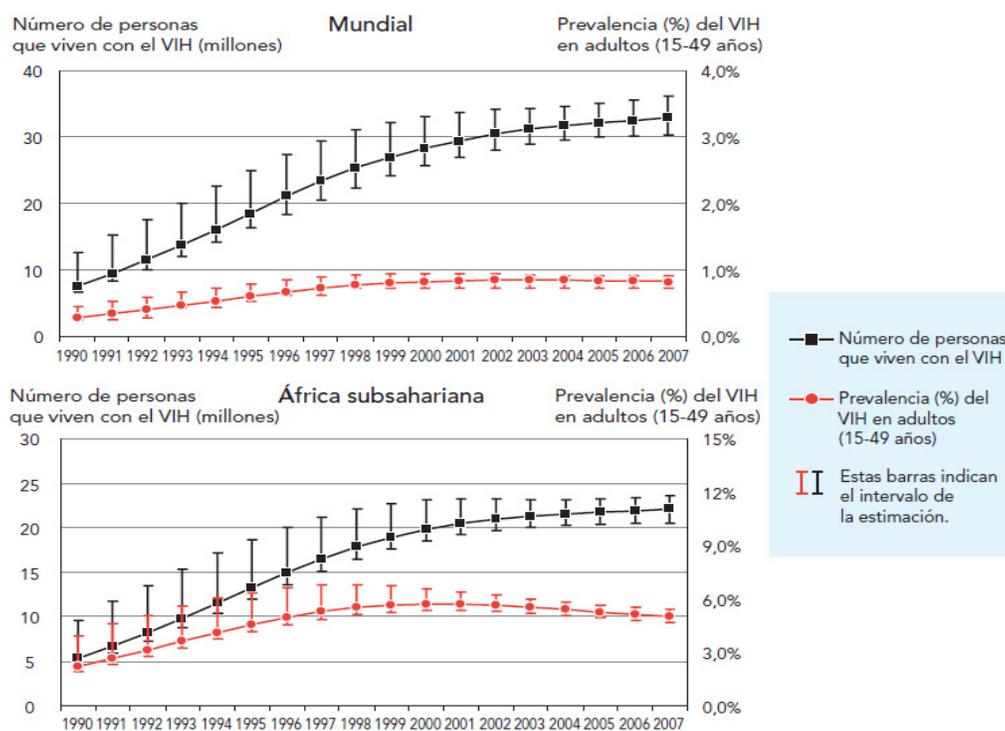


Figura 3.1 Número estimado de personas que viven con el VIH y prevalencia del VIH en adultos. Epidemia mundial de VIH, 1990-2007; y epidemia de VIH en África subsahariana, 1990-2007. (ONUSIDA 2008)

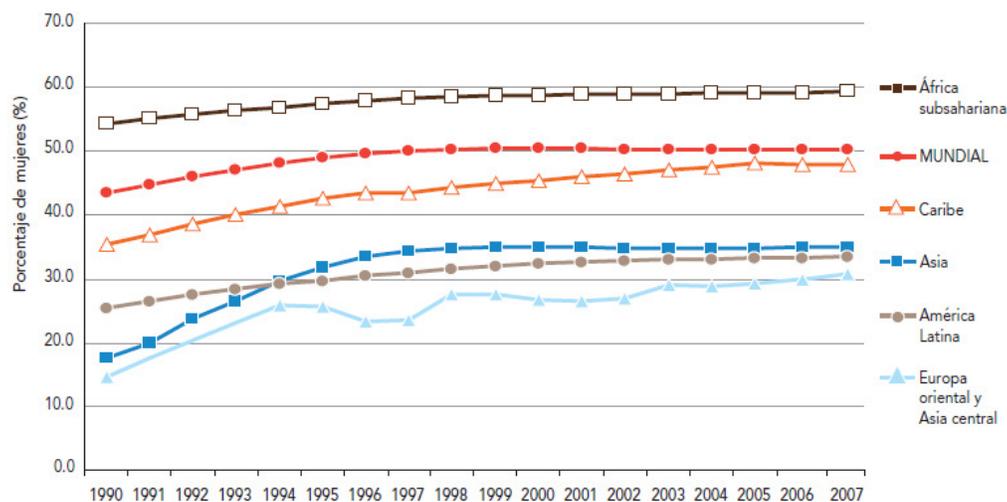


Figura 3.2. Porcentaje de mujeres adultas (15 años o más) que viven con el VIH, 1990–2007. (ONUSIDA 2008)

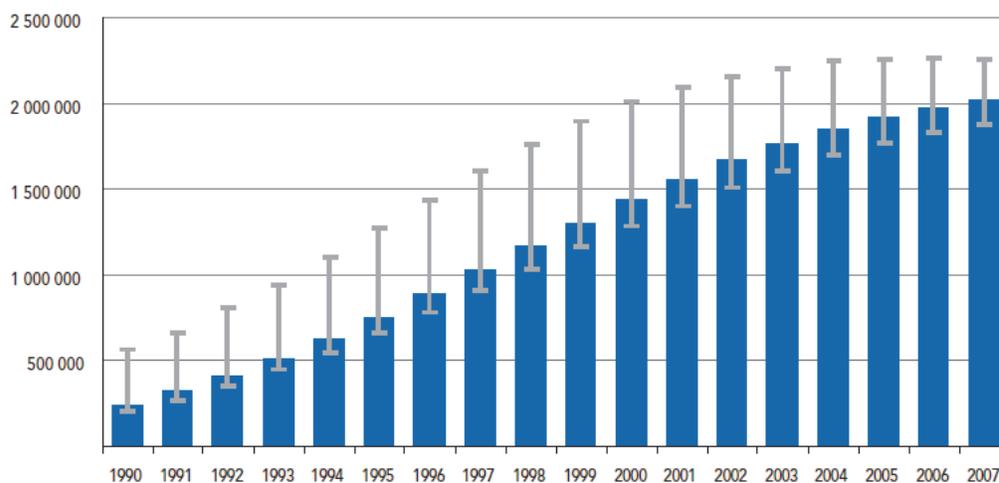


Figura 3.3. Niños que viven con el VIH en el mundo, 1990-2007. (ONUSIDA 2008)

Los jóvenes entre 15 y 24 años representan el 45% estimado de las nuevas infecciones por el VIH en todo el mundo. Se estima que en 2007, 370 000 [330 000–410 000] niños menores de 15 años se infectaron con el VIH, ver Figura. 3.3. A nivel mundial, el número de niños menores de 15 años que viven con el VIH aumentó de 1.6 millones [1.4 millones–2.1 millones] en 2001 a 2 millones [1.9 millones–2.3 millones] en 2007. Casi el 90% vive en África subsahariana.

La propagación de la enfermedad presenta patrones epidemiológicos bien diferenciados, esto es, el factor de infección preponderante varía de una región a otra, en cuanto a las vías de transmisión (contacto sexual, transmisión vertical de madre a hijo, lactancia materna, trasplante de órganos, usuarios de drogas por vía parental que comparten jeringas, transfusión de sangre [13,14]) así como de la capacidad de respuesta de cada país. Ello se traduce en una gran variabilidad de la prevalencia de infección por el VIH en la población general adulta [8].

3.3 Virus del VIH/SIDA

En los países desarrollados las infecciones virales son la causa más común de enfermedades agudas que no requieren hospitalización, estas enfermedades virales son la principal causa de mortandad y de incapacidad permanente; los nuevos antibióticos controlan la mayoría de las infecciones virales, lo cual implica menos riesgo para la salud humana.

Los virus pueden infectar a todas las formas de vida (bacterias, plantas, protozoos, hongos, insectos, peces, reptiles, aves, mamíferos) y han sido causantes de diversas enfermedades, tales como: el SIDA, el Ébola, la polio, la influenza, herpes simple, rubéola, sarampión, el cáncer, entre otros. Los virus pueden adoptar una amplia variedad de formas y tamaños, sin embargo todos ellos tienen propiedades en común.

Los virus son agentes sub-celulares que son incapaces de reproducirse por sí mismos, están formados por un solo tipo de ácido nucleico que es ADN o ARN, y están cubiertos por una capa proteica llamada cápside. Los ácidos nucleicos contienen la información genética necesaria para comenzar el ciclo de replicación viral dentro de la célula huésped. Las dos funciones principales de la capa proteica son: 1) proteger al ácido nucleico. 2) permitir la adhesión del virus a la membrana de la célula huésped.

Una vez que el genoma viral ha penetrado e infectado la célula huésped, la replicación viral depende del metabolismo de la célula huésped para sintetizar sus componentes así como del aparato productor de energía, para cumplir su ciclo de replicación; una partícula completa de virus es llamada virión.

Los componentes del virus se sintetizan por separado dentro de la célula y luego se juntan para formar nuevas partículas virales. Las partículas virales son tan adaptables que una vez que han penetrado en la célula (condiciones experimentales) la replicación viral puede ocurrir en casi cualquier célula. Por otro lado, la mayoría de los viriones sólo puede infectar a algunas células. Si bien, algunos virus pueden establecer formas de infección silenciosa, su multiplicación por lo general, causa algún daño o la propia muerte de la célula; sin embargo, puesto que los virus dependen de la supervivencia de la célula huésped para su propia supervivencia, tienden a desarrollar infecciones leves en las cuales la muerte de la célula huésped es más un error que una consecuencia de la infección [9,10].

El virus del VIH es un lentivirus que pertenece a la familia de los retrovirus, su característica principal es que su material genético está formado de ARN; este tipo de virus es capaz de replicarse gracias a un proceso llamado transcripción inversa; en este proceso se convierte la cadena simple de ARN vírico en una cadena doble de ADN vírico. Los lentivirus se caracterizan por tener un periodo de incubación largo y son capaces de infectar a sus células vecinas por contacto directo con otras células.

Las infecciones virales son uno de los grandes problemas hoy día; aunque ha habido progresos en el conocimiento de las características del virus y de la relación que existe con las células huésped, la solución dada no es satisfactoria.

3.3.1 Estructura del VIH

El material genético del virus, como ya se menciono, está rodeado por una envoltura proteica llamada cápside la cual contiene 72 prolongaciones glucoproteicas gp120 y gp41 (receptores) que juegan un papel fundamental en la unión con la célula huésped. En el interior de la cápside denominado Nucleocápside se encuentra el material genético vírico, es decir 2 cadenas idénticas ARN y proteínas con función enzimática llamadas: transcriptasa inversa, integrasa, proteasa, ver Figura 3.4. [15]. Los viriones miden 80-100 nm (nanómetro) de diámetro, y su cápside incorpora y exhibe las glicoproteínas virales.

La capacidad que tiene el VIH de penetrar en ciertos tipos de células se le conoce como tropismo celular del virus.

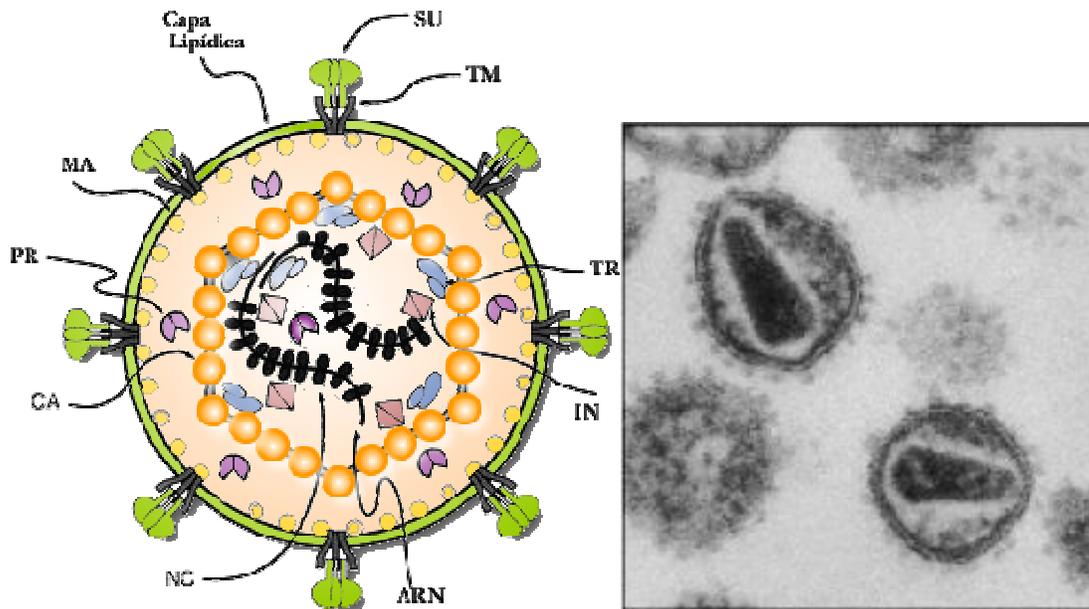


Figura.3.4. Estructura del VIH, la envoltura viral está formada por una capa lipídica, en la cual insertan las proteínas codificadas por la región env del genoma viral. La partícula de virus consta de dos componentes ligados por un puente de disulfuro: una transmembrana TM y una superficie SU. Hay una matriz de proteínas MA, una capsida proteica CA y un núcleo capsida proteica NC. Contiene proteínas con una función enzimática: transcriptasa reversa TR, integrasa IN y la proteasa PR, esta última es derivada del pro gen entre la región gag y pol.

3.3.2 Ciclo de vida del VIH

El VIH tiene las siguientes fases de vida:

- Enlace y fusión: las proteínas gp120 y gp41 del virus se liga a un receptor CD4 y a uno de dos co-receptores en la superficie de un linfocito T CD4 provocando la fusión del virus y la célula objetivo; después de la fusión, el virus libera su material genético, dentro de la célula objetivo.
- Transcripción inversa: la enzima denominada transcriptasa inversa convierte la cadena simple del ARN vírico en cadena doble de ADN vírico.
- Integración: El nuevo ADN vírico entra al núcleo de la célula objetivo, y la enzima del VIH llamada integrasa "oculta" el ADN vírico dentro del propio ADN de la célula objetivo. Este

tipo de ADN vírico es llamado provirus el cual puede permanecer latente durante varios años.

- **Transcripción:** Cuando la célula objetivo recibe una señal para volverse activa; el provirus usa una enzima llamada polimerasa del ARN para crear copias del material genético del VIH y segmentos del ARN conocidos como ARN mensajero (ARNm).
- **Ensamblaje:** La enzima del VIH llamada proteasa divide las cadenas largas de proteínas del VIH en pequeñas proteínas individuales. A medida que las proteínas pequeñas del VIH se unen a las copias del material genético del ARN del VIH, se ensambla una nueva partícula del virus.
- **Gemación:** El nuevo virus ensamblado "brota" de la célula objetivo. El nuevo virus se acumula en la envoltura exterior de la célula y de esta manera se forma su envoltura que lo cubre, y se forman las glucoproteínas (combinaciones de proteínas y azúcares) del VIH. Estas glucoproteínas son necesarias para que el virus se acople a las células CD4 T y a los co-receptores. Las nuevas copias del VIH pueden ahora pasar a infectar a nuevas células.

3.3.3 Etapas del VIH/SIDA

La replicación del virus del VIH se lleva a cabo en tres fases:

1. Fase aguda, que dura aproximadamente de 2 a 6 semanas, en la cual el virus infecta a las células blanco (linfocitos) e incrementa la carga viral.
2. Fase crónica, que dura de 2 a 10 años sin tratamiento, en esta etapa el sistema inmunológico comienza a actuar, por lo que el número de virus en la sangre llega a niveles bajos. La persona infectada aparentemente goza de buena salud, pero como el virus no es eliminado totalmente, entonces inicia un periodo llamado de latencia clínica. Este periodo se caracteriza por:
 - la ausencia de síntomas,
 - disminución de las células T;

- disminución del virus (esto se da sin ningún tipo de tratamiento).

3. Fase del SIDA, que dura de 1 a 2 años, la concentración de células sanas disminuye a menos de un 30% de la concentración normal que son 1200 células por mm^3 . El paciente desarrolla el Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) y muere a causa de alguna infección "oportunistas"². [20,21]

3.4 Sistema Inmunológico

El Sistema inmunológico es un mecanismo complejo que poseen los seres vivos para defenderse de agentes extraños (antígenos) como bacterias, virus, hongos o parásitos. El sistema inmune es una red de órganos, células y proteínas circulantes.

3.4.1 Órganos del sistema inmune

El sistema inmune tiene órganos *linfoides primarios* y órganos *linfoides secundarios*. En los órganos primarios es donde se originan y maduran las células del sistema inmune. Mientras que en los órganos secundarios se sitúan los linfocitos ya maduros e inmunológicamente competentes, es en estos órganos donde se producen las respuestas inmunitarias frente a alguna infección. Los principales órganos linfoides primarios en los mamíferos son la médula ósea y el timo. Los órganos secundarios son los ganglios linfáticos, el bazo y los tejidos linfoides asociados a las mucosas. Ver Figura. 3.5.

En la médula ósea es donde maduran los linfocitos B y en el timo maduran los linfocitos T [19]. Los ganglios se distribuyen por todo el organismo agrupándose en áreas determinadas, formando cadenas que actúan como lugares de estacionamiento de células inmunitarias.

Antes de que el organismo establezca una respuesta inmunológica frente a alguna infección, necesita conocer la diferencia entre sus propias células y las de los agentes invasores. Esto es posible dado que las células poseen marcadores en su superficie los cuales poseen proteínas, que

² Cuando el sistema inmunológico funciona de manera correcta en una persona, este es capaz de generar sin ningún problema una respuesta inmunológica frente a un patógeno, sin embargo en un sistema inmunológico deteriorado, estos patógenos pueden generar graves problemas de salud.

las hace identificables como células propias del organismo; utilizando estos marcadores, el sistema inmune puede distinguir dichas células de los agentes patógenos. Las proteínas que identifican las células se conocen como complejo principal de histocompatibilidad (MHC); este consiste en un elevado número de genes que codifican diversas familias de proteínas. Estas proteínas funcionan exponiendo partes de proteínas extrañas a una clase de linfocitos conocidos como células T, lo que estimula una respuesta inmune a una determinada infección.

Si un antígeno entra en el cuerpo, el sistema inmunológico trata de eliminarlo antes de que empiece a dispersarse. En este nivel, la respuesta inmunológica depende de la acción de los glóbulos blancos (o leucocitos). Los glóbulos blancos circulan por todo el torrente sanguíneo, y el sistema linfático [5].

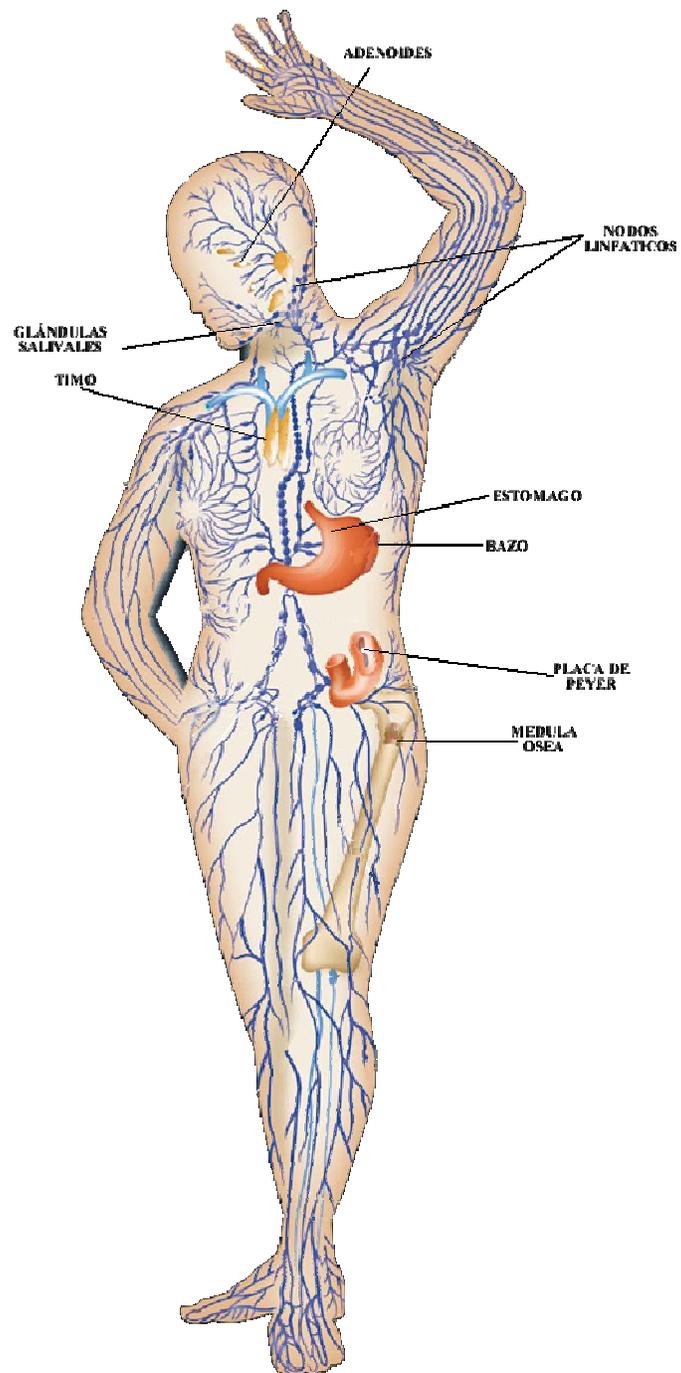


Figura. 3.5. Órganos linfoides. El timo y la médula ósea son tejidos linfoides primarios, lo demás son tejidos linfoides secundarios.

3.4.2 Tipos de respuesta inmune

Las células del sistema inmune generan un ataque contra los antígenos una vez que han identificado el tipo de citrato molecular en su superficie. En el sistema inmunológico se generan dos tipos de respuesta inmune, una de ellas es la ***respuesta inmune innata*** y la otra es ***respuesta inmune específica o adaptativa***. Los dos tipos de respuesta inmunológica colaboran entre sí formando un sistema eficiente, el cual logra que, sólo nos enfermemos de vez en cuando a pesar de que estamos continuamente expuestos a microorganismos que potencialmente pueden causar una enfermedad. La mayoría de las infecciones a las que el cuerpo humano está expuesto, son superadas por el sistema inmune innato, sin embargo existen otras infecciones en las que la respuesta innata no es suficiente, por lo que el sistema inmune adaptativo entra en acción y en muchos casos la infección es superada dando como resultado una memoria inmunológica duradera; en otros casos donde el agente infeccioso no puede ser eliminado, el sistema inmunológico se va deteriorando paulatinamente hasta causar la muerte[3,18].

3.4.2.1 Respuesta inmune innata

Este tipo de respuesta combate a los antígenos más comunes y consiste en montar un ataque inmediato sin necesidad de un contacto previo con el antígeno; este tipo de respuesta representa la primera línea de defensa del cuerpo humano. Las células del sistema inmune encargadas de montar este tipo de respuesta son los glóbulos blancos llamados macrófagos y granulocitos, los cuales engullen y digieren a los microorganismos. Estos glóbulos poseen una variedad de proteínas receptoras en su superficie que reconocen ciertos tipos de macromoléculas que son características de los virus u otro tipo de antígenos. Antes de que la respuesta específica tome el control, existen de 4 a 7 días durante los cuales la respuesta innata juega el papel principal en el control de la infección.

3.4.2.2 Respuesta inmune específica o adaptativa

Este tipo de respuesta requiere de un periodo mayor, para generar un ataque específico en contra del antígeno, esta respuesta no distingue entre dos agentes que pueden ser similares. Los

linfocitos son los encargados de generar este tipo de respuesta; este tipo de células son como una "memoria" del sistema inmunológico ya que permiten recordar y reconocer a invasores previos. En muchos casos, luego de un primer contacto con un patógeno, se confiere inmunidad ante futuras exposiciones por el mismo patógeno. El sistema inmunológico actúa después de algunos días o semanas, según el antígeno, es decir, que los anticuerpos se producen después de la infección a diferencia de la respuesta innata. En ese lapso de tiempo, la respuesta innata cumple un rol muy importante para controlar las infecciones.

3.4.3 Células del sistema inmunológico

El Sistema Inmunológico tiene una variedad de células, y cada una de estas células ayuda de cierta forma en las funciones especializadas del Sistema Inmunológico.

Todas las células de la sangre, tales como, glóbulos rojos que transportan el oxígeno, las plaquetas que accionan la coagulación de la sangre en tejidos dañados y los glóbulos blancos que atacan a los antígenos, son procreados por las células madres en la médula ósea.

En este trabajo nos enfocaremos solo a los linfocitos T y B ya que son encargados de montar una respuesta específica. Posteriormente para el modelo matemático solo consideraremos los linfocitos T debido a que son el objetivo principal del virus del VIH.

Existen dos tipos de linfocitos: *células B* y las *células T*.

La mayoría de los linfocitos no tiene rasgos distintivos, tiene pocos organelos citoplásmicos y mucha de la cromatina nuclear inactiva; estos linfocitos no tienen ninguna actividad funcional hasta que se encuentren con el antígeno.

Los linfocitos son los encargados de montar una respuesta específica contra cualquier antígeno. Cada linfocito tiene un tipo de receptor de acuerdo al antígeno, por lo que los linfocitos T y B tienen un gran repertorio de receptores, lo cual les permite combatir a una amplia variedad de antígenos.

En un adulto sano hay entre 4,000 y 10,000 glóbulos blancos por micro litro de sangre. Todos son producidos en la médula ósea. El 60 o 65 % de los glóbulos blancos son granulocitos, el 30 % son linfocitos y aproximadamente 5 % son monocitos [11]. Entre los granulocitos hay células

que se ligan a los antígenos eliminándolos por fagocitosis. Los monocitos, se mueven libremente por la sangre y se tornan continuamente en macrófagos al migrar a los tejidos [3]. Algunos macrófagos, cuando reconocen la presencia de un antígeno, lo digieren y eliminan por fagocitosis. Otros, en cambio, los quiebran en pequeñas partes (péptidos) y se tornan en células presentadoras de antígenos [12].

3.5 Autómata Celular

Los autómatas celulares (AC), son representaciones matemáticas de sistemas complejos; fueron concebidos como una posible abstracción de los sistemas biológicos con capacidad para auto reproducirse. Actualmente se utilizan para modelar diversos sistemas reales. Una ventaja de los AC es su fácil implementación y el poder tener un modelado a nivel “microscópico”, lo que puede permitir comprender mejor los mecanismos elementales que determinan el comportamiento de los sistemas. Otra ventaja es que no se desprecia ningún tipo de correlación, a diferencia de lo que ocurre con las ecuaciones macroscópicas.

3.5.1 Historia

Muchas personas han contribuido en el desarrollo de la teoría de AC: Alan Turing, John von Neumann, Stephen Wolfram, Stanislaw Ulam, John Conway, y otros. La tabla 1 muestra una cronología de algunos acontecimientos en el estudio de sistemas complejos.

Tabla 3. Algunos desarrollos históricos en el estudio de autómatas celulares y los sistemas complejos

Año	Investigador	Aportación
1936	Turing	Formalizó el concepto de computabilidad; máquina universal de turing
1948	von Neumann	Planteo el problema de la auto- reproducción de un autómata.
1950	Ulam	Propuso (a von Neumann) el manejo abstracto del problema de la auto-reproducción de un autómata. Dando origen al concepto de AC.

1966	Burks	Recopilo, describió y publico el trabajo sobre AC de von Neumann
1967	Von Bertalanffy, et al	Aplico la teoría de sistemas en sistemas humanos
1969	Zuse	Introdujo el concepto de “espacios computacionales”, o modelos digitales de mecánica
1970	Conway	Crea “LIFE” un AC bidimensionales
1977	Toffoli	Aplico autómatas celulares para modelar leyes físicas
1983	Wolfram	Clasifico cuantitativamente a los AC lineales en cuatro clases. En 2002, publico su libro: A New Kind of Science
1984	Cowan,et al	Fundó el Instituto Santa Fe; centro de estudios interdisciplinarios de sistemas complejos
1987	Langton	Primera conferencia de vida artificial; se celebró en el instituto de Santa Fe
1992	Varela,et al	Primera conferencia europea sobre vida artificial

El concepto de AC fue desarrollado por John von Neumann gracias a una sugerencia de Stanislaw Ulam en la década de los 50's; el interés de Neumann estaba dirigido en ligar a la biología y los autómatas, por lo que propuso la creación de autómatas que se auto-replicaran.

Mientras Stanislaw Ulam trabajaba en el laboratorio de los Alamos estudiando el crecimiento de cristales, John von Neumann trabajaba en el desarrollo de sistemas auto-replicables; el diseño inicial de Neumann se enfocaba en la noción de un robot que construye a otro robot, y mientras desarrolla este diseño, se percato de la dificultad que tenía implementar su diseño así como el costo que ello implicaba, por lo que, opto por emplear una abstracción matemática; sus ideas sobre este campo fueron publicadas en el libro "Theory of Self-reproducing Automata", en los 60's; edición que fue posible, gracias al trabajo de su colaborador A. W. Burks el cual edito y completo el libro, dado que von Neumann murió en 1957.

En 70's, el matemático inglés John Conway presento en la revista Scientific American el “juego de la vida” (Life Game). En los 80's, Wolfram publico diversos artículos sobre el comportamiento cuantitativo de los AC lineales, además de proponer una clasificación de los AC lineales elementales.

3.5.2 Elementos de un AC

Los AC son sistemas dinámicos discretos. Un AC se caracteriza por ser discreto en el espacio, tiempo y en el valor de sus estados. Sus interacciones son locales dado que el valor de una célula es determinado de acuerdo al valor de sus células vecinas.

Un AC está constituido por una lattice. Si la lattice es regular puede adoptar una de 3 teselaciones regulares: cuadrada, hexagonal y triangular, ver Figura. 3.6. La lattice puede ser de n dimensiones, ver Figura. 3.7.

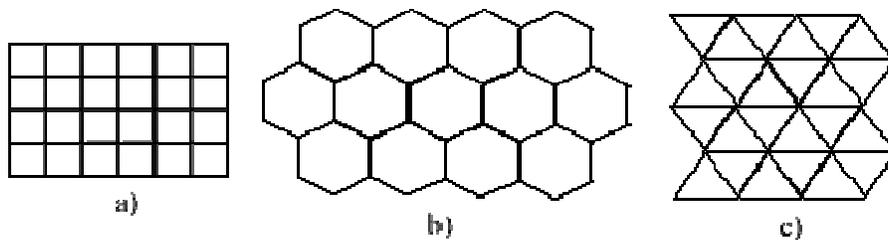


Figura. 3.6. Tipos de teselacion regular. a) cuadrada, b) hexagonal, c) triangular

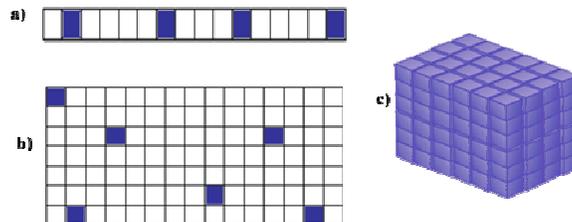


Figura. 3.7. Dimensiones de una lattice. a) uni-dimensional, b) bi-dimensional, c) tri-dimensional

Desde el punto de vista matemático, una lattice puede ser infinita, sin embargo, debido a la necesidad de implementarlo en una computadora, necesariamente se debe establecer una condición límite o de frontera. Las condiciones de frontera son:

- Frontera periódica: Se considera que los bordes de la lattice están conectados unos con otros. En el caso de una lattice unidimensional, las celdas se convertirán en un anillo, y en el caso bidimensional la lattice se convertirá en un toroide. Ver Figura.3.8

- Frontera abierta: Se considera que existen células fuera de los bordes de la lattice y estas células se les asocia un estado del conjunto de estados del AC.
- Frontera reflectora: Se considera que las células de los bordes de la lattice se encuentran reflejados fuera de la lattice.
- Sin frontera: El tamaño de la lattice se encuentra fijo al inicio, pero este tamaño va incrementando de acuerdo a los requerimientos.

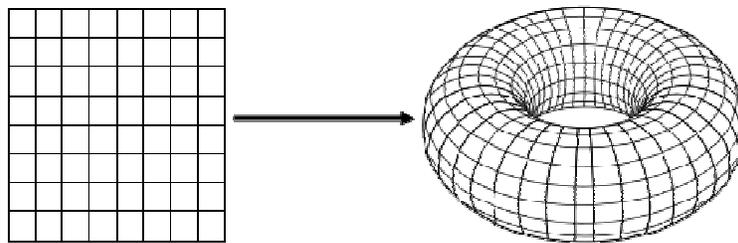


Figura. 3.8. *Lattice Toroidal.*

Otro aspecto a considerar en la construcción de un AC es la vecindad; ie., el conjunto de células que afectan el valor de la célula. A la vecindad se le asocia una longitud o radio. Los tipos de vecindad más comunes son Moore (8 vecinos) y von Neuman (4 vecinos), ver Figura. 3.9

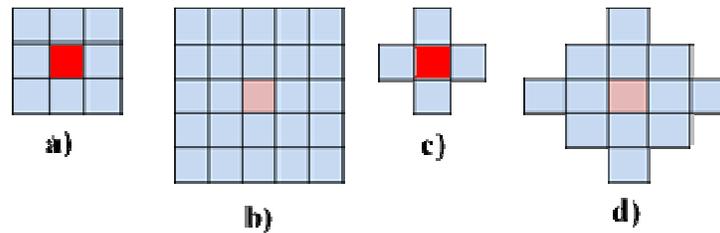


Figura. 3.9 *Tipos de vecindades. a) Moore, b) Moore extendida, c) Neuman, d) Neuman extendida*

Cada sitio dentro de la lattice corresponde a una célula, estas células adquieren un valor (o estado) de un conjunto finito de valores llamado conjunto de estados. La dinámica del AC está gobernada por una regla de evolución llamada función de transición; esta función determina el

estado de cada una de las células en cada instante de tiempo; su dominio es el conjunto de vecindades y su codominio es el conjunto de estados. Para iniciar la dinámica de evolución del AC deben existir condiciones iniciales o configuración inicial que nos servirán para determinar los valores futuros del AC. Estas condiciones iniciales pueden ser aleatorias o específicas.

3.5.3 Clasificación

Wolfram clasifico los AC lineales en cuatro clases.

- CLASE I (homogeneidad). Después de un número finito de iteraciones de acuerdo a una configuración inicial, los AC evolucionan a un único estado homogéneo, en el cual todas las células adoptan el mismo valor.
- CLASE II (periodicidad). Después de un determinado tiempo de evolución, en el AC se forman estructuras que repiten en distintos períodos de tiempo.
- CLASE III (caos). Las estructuras generadas son impredecibles y hay una gran variación de esas estructuras en cada iteración. Este tipo de AC es sensible a las condiciones iniciales.
- CLASE IV (complejidad). Las estructuras generadas no son ni caóticas ni periódicas.

3.5.4 Aplicaciones

Existen diversas áreas y problemáticas en las cuales se han utilizado los AC, por ejemplo:

- Modelación de reacciones químicas
- Modelación del comportamiento de un gas
- Estudio de electromagnetismo
- Modelación de procesos de filtración
- Propagación de incendios forestales
- Codificación del DNA
- Encriptación de datos
- Comportamiento colectivo de hormigas
- Modelación del flujo de automóviles
- Simulación del modelo depredador-presa

- Simulación de epidemias
- Modelación y simulación de diversas enfermedades como el VIH/SIDA
- Redes neuronales
- Sistemas dinámicos moleculares
- Economía
- Control de redes
- Ecologías naturales
- Procesamiento de imágenes

3.5.5 Ejemplo de un AC

Para mostrar el funcionamiento de un AC, se presenta el siguiente ejemplo:

- La dimensión $d = 1 \in \mathbb{Z}^+$,
- El conjunto de estados es $\{0, 1\}$.
- El radio de la vecindad es $r = 1$;
- la vecindad es: (x_{i-1}, x_i, x_{i+1})

La Figura 3.10, muestra una representación de una regla del AC lineal. Los cuadros negros representan células a las cuales se les asigna un valor de 1, los cuadros blancos, son células con un valor de 0. La primera fila dentro de cada una de las cajas indica una de las combinaciones posibles de colores para una célula y su vecindad en el tiempo $t + 1$, es decir, en la siguiente fila. La primera fila podemos visualizarla como la representación de un número binario el cual tiene un equivalente en un número de base diez; por ejemplo:

Para la primer caja, el numero decimal asociado es 111 que corresponde a 7 en decimal, para la caja dos es 110 que en decimal 6, etc., por lo que el número binario generado es 11111110 que en base diez corresponde al número 254.

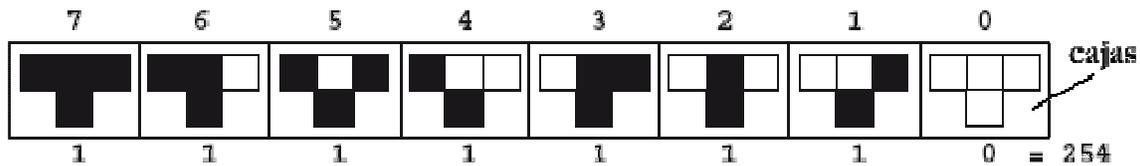


Figura. 3.10. Regla 245 de un AC lineal

Aplicando la regla 254 en el tiempo $t = 0$ tenemos que:

- con una configuración inicial de tres células blancas, la célula central en el tiempo $t + 1$ permanece blanca.
- con una configuración inicial de tres células negras, entonces la célula central será negra en el tiempo $t+1$.

El proceso se repite de manera iterativa, para $t+2, t+3, \dots$. La regla se aplican en paralelo. El resultado de la evolución, se muestra en la Figura. 3.11.

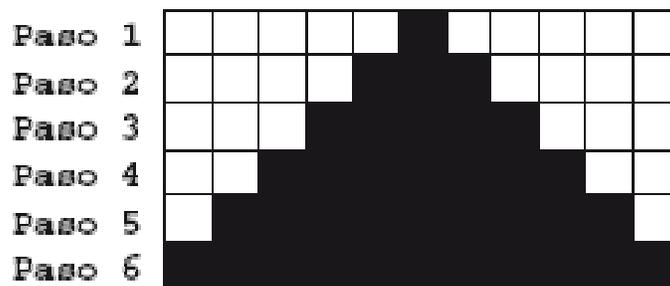


Figura.3.11. Evolución de la regla 254; el número de iteraciones es 6

Como se puede observar en este ejemplo, la dinámica de evolución de la regla 254 es simple. Sin embargo para otras reglas existe un comportamiento complejo partiendo de la misma configuración inicial; por ejemplo la dinámica de la regla 30 se muestra en la Figura 3.12.

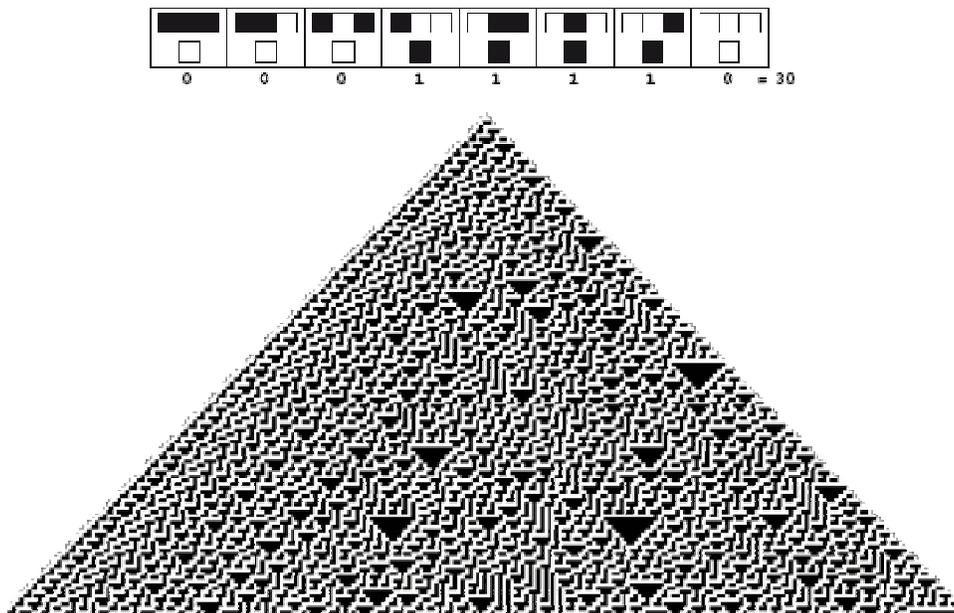


Figura. 3.12. Evolución de la regla 30.

3.5.6 Definición de AC

Definición 1: Una lattice es un arreglo que está formado por un conjunto finito o infinito de células; esta lattice puede ser de dimensión 1 (\mathbb{Z}), de dimensión 2 (\mathbb{Z}^2) o de más de 2 dimensiones (\mathbb{Z}^n).

Definición 2: El conjunto de estados del AC es:

$$(3.1) \quad \mathcal{S}_x = \{0, 1, 2, 3, \dots, k-1 : |k \in \mathbb{Z}^+\}$$

Notación 1: Sea \mathcal{L} una lattice, x una célula, y s un estado tal que $x \in \mathcal{L} \wedge s \in \mathcal{S}$, entonces el estado de x corresponde a un elemento s .

Definición 4: Sea \mathcal{L} una lattice y x una célula $\in \mathcal{L}$, entonces una vecindad para la célula x está dada por:

$$(3.2) \quad \mathcal{N}(x_{i,j}) = \{x_{i-1,j-1}, \dots, x_{i,j}, \dots, x_{i+1,j+1} \mid i, j \in \mathbb{Z}^+\} \subset \mathcal{L}$$

Al conjunto de estados de todas las células del AC en el tiempo t se le conoce como la configuración del AC para t

Definición 5: sea una $\mathcal{A} = (\mathcal{L}, \mathcal{S}, \mathcal{N}, f)$ una AC. Una configuración de A es una función $C_t: \mathcal{L} \rightarrow \mathcal{S}$ que asocia a cada célula de \mathcal{L} en el tiempo t con un estado de \mathcal{S} :

tal que:

$$(3.3) \quad C_t = \{x_0, x_1, x_2, x_3, \dots, x_{t-1} \mid l \in \mathbb{Z}^+\}$$

Definición 6: Sea \mathcal{N} una vecindad y x una célula $\in \mathcal{N}$, entonces la función de transición f está dada por:

$$(3.4) \quad f(x_{i-1,j-1}, \dots, x_{i,j}, \dots, x_{i+1,j+1}) \rightarrow s_k$$

Definición 7: Un autómata celular A es una 4-tupla $(\mathcal{L}, \mathcal{S}, \mathcal{N}, f)$ tal que:

- \mathcal{L} es una lattice regular con alguna condición de frontera y de dimensión $d \in \mathbb{Z}^+$.
- \mathcal{S} es un conjunto finito de estados.
- \mathcal{N} es un conjunto de vecindades dado por:

$$(3.5) \quad \mathcal{N} = \{ \mathcal{N}(x_{i,j}) : x_{i,j} \in \mathcal{L} \}$$

- f es una función de transición dada por:

$$(3.6) \quad f: \mathcal{S}_k^{\#(\mathcal{N}(x_{i,j}))} \rightarrow \mathcal{S}_k$$

Para modelar sistemas naturales tanto físicos como biológicos utilizando AC, es conveniente considerar en su dinámica aspectos probabilísticos que simulen el ruido presente. Estos pueden ser introducidos asignando una regla de transición local probabilística.

Definición 8: un autómata celular estocástico o probabilístico es una 4-tupla $(\mathcal{L}, \mathcal{S}, \mathcal{N}, f)$ talque:

- $\mathcal{L}, \mathcal{S}, \mathcal{N}$ se definen como en la definición 7 y
- La función de transición es estocástica $f: \mathcal{S}^{\mathcal{N}} \rightarrow \mathcal{S}$ es decir, de la función (3.4)

$x_{i,j}$ toma un valor de acuerdo a una probabilidad p_i

Donde:

$$0 \leq p_i$$

Capítulo 4

Modelo

En este capítulo definimos los parámetros que caracterizan al AC que proponemos en esta tesis, así como la adición de nuevas reglas.

AC es una tupla $(\mathcal{L}, \mathcal{S}_k, \mathcal{N}(l, f), f)$

Donde:

Lattice:

$$\mathcal{L} = \mathbb{Z} \times \mathbb{Z}$$

Conjunto de estados:

$$(4.1) \quad \mathcal{S}_k = \{0, 1, 2, 3, 4, 5\},$$

Donde:

Tabla 4. Tipos de células y su equivalente en número.

\mathcal{S}_k	Tipo de célula
0	Muerta
1	Sana
2	Infectada
3	Detectada
4	Latente
5	Protegida

- Vecindad de Moore de radio 1:

$$(4.2) \quad \mathcal{N}(i, j) = \{x_{i-1, j-1}, x_{i-1, j}, x_{i-1, j+1}, x_{i, j-1}, x_{i, j}, x_{i, j+1}, x_{i+1, j-1}, x_{i+1, j}, x_{i+1, j+1}\}$$

Ver Figura. 4a y 4b

- Función de evolución:

$$(4.3) \quad f(\mathcal{N}(x, y)) = S_{\mathcal{R}}$$

Esto es,

$$(4.4) \quad f: S_{\mathcal{E}}^{\mathcal{B}} \rightarrow S_{\mathcal{E}}$$

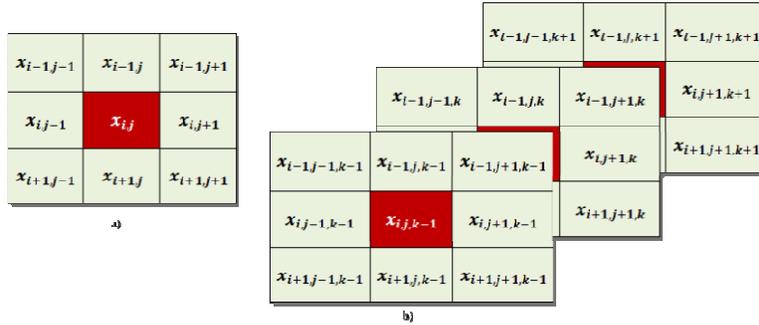


Figura. 4. a) Vecindad de Moore en 2 dimensiones, b) Vecindad de Moore 3 dimensiones

Para la evolución de este modelo propuesto se toman en cuenta los siguientes aspectos:

- 1) Probabilidades: de infección, de muerte, de nacimiento, de latencia y de efectividad de fármacos tanto al inicio de la infección como en el transcurso de la evolución.
- 2) Los estados de las células dentro de la vecindad.
- 3) Los tiempos de respuesta del sistema inmunológico, los cuales son variables debido al deterioro del sistema inmunológico.
- 4) Número de virus generados por cada célula infectada.
- 5) Tiempos de latencia.
- 6) Evolución de las tres etapas de la enfermedad.

El modelo se implementa:

- a) en una lattice \mathbb{Z}^2 . Se eligió la dimensión 2 debido a que los nodos linfáticos son como una superficie rugosa.
- b) Cada celda de la lattice está en un estado determinado; dichos estados representan células de un nodo linfático, porque es en ese lugar donde hay más evidencia de virus y es donde las células **CD4T** generan una respuesta específica para el antígeno.
- c) El estado de las células puede ser:
 - **T**: células sanas,
 - **cinf**: células infectadas,
 - **cdet**: células infectadas detectadas,
 - **clat**: células latentes,
 - **cpro**: células protegidas por algún fármaco y
 - **cdead**: células muertas.

Todos estos estados son aplicados a un solo tipo de células, es decir los linfocitos CD4⁺T.

Donde:

- d) Las células **T** representan células sanas CD4⁺T
- e) Las células **cinf** son células en las cuales el virus del VIH a penetrado y son capaces de producir nuevas copias de ARN viral; estas células son altamente contagiosas porque el sistema inmunológico no las ha detectado, por lo que tienen una alta probabilidad de infectar a las células **T**; este tipo de células permanecen en el estado **cinf** hasta que el sistema inmunológico genera una respuesta específica, usualmente es entre 2 y 8 semanas.
- f) Las células **cdet** también son células infectadas, pero estas ya han sido detectadas por el sistema inmunológico. Estas células permanecen en el estado **cinf** durante una semana, que es el tiempo que le toma al sistema inmunológico eliminarlas.

- g) Las células latentes **clat** son células que están infectadas pero que no se replican y pueden ser activadas después de un periodo de tiempo de inactividad para producir nuevas partículas de virus infecciosas.
- h) Las células protegidas por un fármaco **cpro** son células infectadas pero que gracias al medicamento pueden sanar.
- i) Las células **cdied** son células muertas que pueden ser reemplazadas por una nueva célula sana o por una nueva célula infectada.

Condiciones iniciales:

La lattice se inicializa llenando todos los sitios con células **J** (1) antes de comenzar el experimento y se distribuirán células **cinf** (2) de manera aleatoria con una probabilidad P_{vth} (en el tiempo $t = 0$), esta probabilidad infecta 1 de 100 ó 1 de 1000 células, es decir, el rango de valores es de $P_{vth} = 0.01$ a $P_{vth} = 0.001$ para cualquier configuración inicial.

Cada célula es actualizada simultáneamente de acuerdo a los estados de sus células vecinas en el tiempo $t - 1$, y de acuerdo al conjunto de reglas establecidas. Cada paso de tiempo del AC está asociado con 1 semana.

4.1 Reglas

Usando el conjunto de estados finitos de la ecuación (4.2) utilizaremos 6 reglas locales $f(x_{t-1,j-1}, \dots, x_{t,j}, \dots, x_{t+1,j+1}) \rightarrow S_k$ y para determinar la carga viral tenemos que: $f(PV * (T) - P_{disV} * CV_{t-1}) \rightarrow CV_{t+1}$

Las reglas locales que determinan la evolución del AC son:

4.1.1 Contagio por contacto directo

Una célula sana **J** se infecta:

- a) si tiene un número \mathcal{N}_{cinf} de células infectadas **cinf** en su vecindad, también se infecta
- b) si tiene un número \mathcal{N}_{cdet} de células infectadas **cdet** en su vecindad, de lo contrario, permanece sana.

$$f_{4.1.1} \begin{pmatrix} * & * & * \\ * & \mathbf{1} & * \\ * & * & * \end{pmatrix} = \begin{cases} 2 & \text{si } * \geq \mathcal{N}_{cinf} \vee * \geq \mathcal{N}_{cdet} \\ 1 & \text{en otro caso} \end{cases}$$

Esta regla representa la infección de células sanas por contacto directo con células infectadas.

El valor de \mathcal{N}_{cinf} es mayor que el de \mathcal{N}_{cdet} debido a que las células **cinf** tienen una capacidad mayor de propagar la infección, esto es, debido a que el sistema inmunológico aún no las ha detectado y por lo tanto aún no pueden ser eliminadas.

Cada vez que una célula se infecta, se establece un tiempo de detección asociado a esa nueva célula infectada; se consideran distintos valores de t_{res} para cada célula, esto es;

si $P_{res} = 0.9999$ entonces $t_{res} = 4$ ó

si $P_{res} = 0.001$ entonces $t_{res} = 5$

Durante la etapa aguda, el tiempo de respuesta del sistema inmunológico se mantiene constante, $t_{res} = 4$.

ie., las células comenzarán a detectarse en la semana $t_{res} + 1$.

4.1.2 Detección de las células infectadas

Una célula infectada es detectada después de t_{res} semanas.

$$f_{4.1.2} \begin{pmatrix} * & * & * \\ * & 2 & * \\ * & * & * \end{pmatrix} = \begin{cases} 3 & \text{si } t_{res} = 4 \vee t_{res} = 5 \\ 2 & \text{en otro caso} \end{cases}$$

Donde:

t_{res} representa el tiempo que le toma al sistema inmunológico detectar las células infectadas y generar una respuesta específica para poder eliminarla. Este tiempo de respuesta puede variar entre 2 y 6 semanas por lo que $t_{res} = 4$ para nuestra configuración inicial.

Sin embargo, conforme evolucione el AC los valores de t_{res} irán variando conforme a lo establecido en la regla 4.1.1. La variación de valores de t_{res} se determinó con el fin de tratar de simular el deterioro del sistema inmunológico.

4.1.3 Ingreso de nuevas células en el nodo linfático

Una célula **cdied** puede:

- Ser reemplazada por una célula **T** en el siguiente tiempo con una probabilidad P_1 .
- Permanecer muerta con una probabilidad P_2 .
- Si una célula muerta **cdied** es reemplazada por una célula **T**, esta nueva célula sana puede ser reemplazada por una célula infectada **cnf** con una probabilidad P_3 .

P_{remp} = Probabilidad de reemplazar células muertas por células sanas

P_{nuevaI} = Probabilidad de reemplazar células sanas por células infectadas

P_1 = $P_{remp} - P_{nuevaI}$

P_2 = $1 - P_1$

P_3 = P_{nuevaI}

$$f_{4.13a} \begin{pmatrix} * & * & * \\ * & \mathbf{0} & * \\ * & * & * \end{pmatrix} = \mathbf{0} \quad f_{4.13b} \begin{pmatrix} * & * & * \\ * & \mathbf{0} & * \\ * & * & * \end{pmatrix} = \mathbf{1} \quad f_{4.13c} \begin{pmatrix} * & * & * \\ * & \mathbf{0} & * \\ * & * & * \end{pmatrix} = \mathbf{2}$$

Esta regla ayuda a describir la capacidad que tiene el sistema inmunológico para reponer células sanas. El reemplazo de células sanas por células infectadas puede ayudar a representar las nuevas células infectadas que ingresan en el organismo o bien la activación de células latentes. La probabilidad de reemplazo disminuirá conforme la enfermedad avanza.

4.1.4 Muerte

- a. Una célula infectada detectada ***cdet*** se convierte en célula muerta ***cdied*** en la siguiente semana (*ie.*, ***en t + 1***).

$$f_{4.14a} \begin{pmatrix} * & * & * \\ * & \mathbf{3} & * \\ * & * & * \end{pmatrix} = \mathbf{0} \text{ en } t + 1$$

Una célula próxima a ser eliminada solo permanece en ese estado 1 semana.

- b. Una célula sana ***T*** tiene una probabilidad **P_{dsadT}** de morir.

$$f_{4.14b} \begin{pmatrix} * & * & * \\ * & \mathbf{1} & * \\ * & * & * \end{pmatrix} = \mathbf{0} \text{ si } P_4 \leq P_{dsadT}$$

- c. Una célula infectada ***ctnf*** tiene una probabilidad de morir **$P_{dsadInf}$**

$$f_{4.14c} \begin{pmatrix} * & * & * \\ * & \mathbf{2} & * \\ * & * & * \end{pmatrix} = \mathbf{0} \text{ si } P_4 \leq P_{dsadInf}$$

- d. Una célula latente **clat** tiene una probabilidad de morir $P_{deadLat}$

$$f_{4.1.4d} \begin{pmatrix} * & * & * \\ * & 4 & * \\ * & * & * \end{pmatrix} = 0 \text{ si } P_4 \leq P_{deadLat}$$

Todas las células que hay en el cuerpo humano, tienen un tiempo de vida determinado, una parte de las células muere por un proceso denominado apoptosis, la cual es una forma de muerte celular programada. Para imitar este comportamiento se agrega una probabilidad de mortandad por cada tipo de célula dentro de la lattice.

4.1.5 Latencia

Para incorporar la latencia en el modelo, se agrega un estado de latencia.

Una célula sana **S** durante el periodo de latencia se vuelve una célula latente con una probabilidad P_{lat} de lo contrario permanece sana, y esta nueva célula latente **clat** puede convertirse en una célula infectada **cinf** después de un tiempo determinado de latencia t_{lat} con una probabilidad P_{act} .

$$f_{4.1.5a} \begin{pmatrix} * & * & * \\ * & 1 & * \\ * & * & * \end{pmatrix} = 4 \text{ si } P_5 \leq P_{lat}$$

$$f_{4.1.5b} \begin{pmatrix} * & * & * \\ * & 4 & * \\ * & * & * \end{pmatrix} = 2 \text{ si } t_2 \leq t_{lat} \text{ y } P_6 \leq P_{act}$$

Los reservorios de células latentes juegan un rol importante ya que mantienen la infección activa. El proceso de la activación y transmisión de este periodo de células latentes es una de las

explicaciones del por qué se mantiene activa la infección [17].

4.1.6 Carga Viral

El número de virus es calculado en cada iteración de la siguiente forma:

$$(4.5) \quad V_{t+1} = PV * (NT) - P_{dteAV} * V_t$$

Donde:

- P_{dteAV} es la probabilidad de muerte de un virus libre en la sangre
- PV es el número total de células infectadas que se encuentran el tiempo t_{res}
- NT es el número de viriones producidos por cada célula infectada
- V_t es el total de carga viral en el tiempo t

El número total de viriones producidos por célula infectada es de 500 a 1000 viriones [29], por lo que cada célula infectada cnf tiene un numero PV de viriones entre ese rango.

4.1.7 Terapia de fármacos

■ Inhibidor de proteasa(IP)

Los IP bloquean la enzima proteasa y evitan que la célula produzca nuevos virus.

- a) Una célula infectada cnf se convierte en $epro$ con una probabilidad P_{ip}

$$f_{4.1.7a} \begin{pmatrix} * & * & * \\ * & 2 & * \\ * & * & * \end{pmatrix} = \{5 \text{ si } P_6 \leq P_{ip}\}$$

Los inhibidores de proteasa disminuyen rápidamente la carga viral en personas infectadas. Este tipo de fármacos han demostrado disminuir la carga viral en un 99% o más. Este efecto se obtiene entre las semanas cuatro a doce del tratamiento.

■ **Inhibidor de transcriptasa.**

- b) Una célula sana \mathcal{J} puede ser protegida por el inhibidor de transcriptasa con una probabilidad P_{it}
- c) Una célula *cpro* se convierte en una célula sana \mathcal{J} después de un tiempo t_{save} .

$$f_{4.1.7c} \begin{pmatrix} * & * & * \\ * & 5 & * \\ * & * & * \end{pmatrix} = \{1 \text{ si } t_3 = t_{save}\}$$

- d) Una célula sana que está protegida por el inhibidor de transcriptasa, después de t tiempos se vuelve susceptible al contagio de células infectadas.

$$f_{4.1.7d} \begin{pmatrix} * & * & * \\ * & 5 & * \\ * & * & * \end{pmatrix} = \{2 \text{ si } t_3 = t_{save}\}$$

El fármaco aplicado puede proteger a una célula que ha sido infectada y sanarla. Esta regla nos permite modelar la capacidad del fármaco después de un determinado tiempo.

A manera de ejemplo, se muestra la evolución de AC implementando las reglas 1.4.1 a 1.4.7; en una lattice cuadrada.

Donde:

- a) las células verdes representan células sanas (\mathcal{J}),
- b) las células rojas son células infectadas ($cinf$),
- c) las células amarillas son células infectadas que han sido detectadas ($cdet$),
- d) las células negras son células muertas ($cdead$),
- e) las células grises son células latentes ($clat$).
- f) El número asociado a cada célula corresponde al número de semanas en el que ha permanecido en un estado determinado.

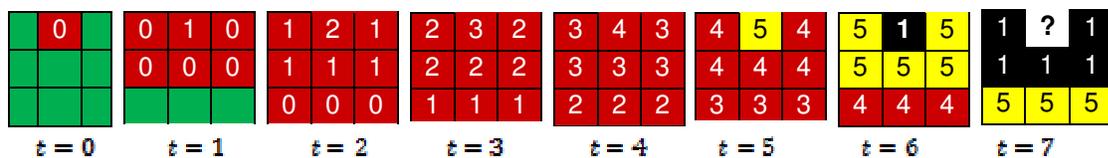


Figura. 4.3 Evolución de las células aplicando las reglas 4.1.1 a 4.1.6. Verde = células \mathcal{J} , rojo= $cinf$, amarillo= $cdet$, negro= $cdead$.

En la Figura 4.3, el color de cada cuadro representa un tipo de célula y el número escrito dentro del cuadro representa el número de semanas que la célula ha permanecido en ese estado.

Nótese que:

- a) En $t = 0$ solo está infectada la célula $(x_{i-1,j})$ por lo que aplicando la regla 4.1.1 de contagio por contacto directo, se tiene que dicha célula infectara a sus vecinos en el tiempo $t + 1$,
- b) En $t = 5$ se aplica la regla 4.1.2 y la célula es detectada por el sistema inmune.
- c) En $t = 6$ se aplica la regla 4.1.4 por lo que la célula muere y por último
- d) La regla 4.1.4 es una regla probabilista y el valor de la célula se determinara de acuerdo a la probabilidad generada, entonces el estado de la célula podría ser una célula \mathcal{J} , una célula $cinf$ o una célula $cdead$.

Capítulo 5

Simulación y Resultados

En este capítulo presentamos los resultados de la simulación del modelo propuesto, el cual fue implementado en java.

5.1 Evolución del VIH sin tratamiento.

En esta parte mostramos el desempeño de nuestro modelo considerando el caso de que no existe tratamiento para una persona infectada.

La Figura 1 del capítulo 1, exhibe la dinámica de la infección por virus del VIH, en la cual se muestra la carga viral y el conteo de células T con respecto al tiempo en la sangre de un paciente; las gráficas fueron creadas de datos clínicos reales y los datos fueron tomados de un micro litro de sangre [27]; dicha gráfica es la que se pretende reproducir en este modelo.

La Tabla 5.1, muestra los valores usados en los parámetros empleados en la simulación del modelo propuesto.

Tabla 5.1 Parámetros y valores utilizados en el modelo

Parámetro	Valor	Referencia	Observación
$L \times L$	1000	[28]	
P_{vih}	0.01-0.001	[23-25]	
P_{inf}	0.0001-0.00001	[23-25]	
N_{cinf}	1,2	[23]	
N_{det}	4-6	[23]	
P_{res}	0.9999	Sugerido	
T_{res}	4,5	[23]	se sugiere incorporar diferentes tiempos de respuesta a cada célula.
P_{ramp}	0.70-0.99	[23]	se sugiere disminuir la probabilidad conforme avanza la evolución del AC.
P_{nuevat}	0.00001	Sugerido	
P_{deadr}	0.02	[28]	
$P_{deadinf}$	0.0001	[25]	
$P_{deadlat}$	0.02	[28]	
P_{lat}	0.0003	Sugerido	
t_{lat}	10-60	sugerido	
P_{act}	0.003	[28]	
P_{deadv}	0.3	Sugerido	
NJ	500-1000	[29,28]	
P_{ip}	0.30-0.90	sugerido	
P_{it}	0.30-0.90	sugerido	

Para la simulación de nuestro AC usamos una lattice de 50 x 20, dado que se pretende simular un micro litro de sangre que corresponde aproximadamente a 1000 células biológicas [28].

La Figura 5.1 muestra la evolución de las células sanas T y la cantidad de virus generados con respecto del tiempo.

Nótese que en las escalas de tiempo involucradas en el transcurso de la enfermedad:

- i) Las células infectadas que están distribuidas en la configuración inicial del AC infectan a las células T en la siguiente semana, hasta que en la quinta semana se produce un nivel máximo de células infectadas y el sistema inmunológico comienza a detectarlas;
- ii) Una vez que las detecta las elimina del organismo, esto se debe a la regla 4.1.2, en la cual debido a la probabilidad de dicha regla, las células muertas son reemplazadas en su mayoría por células sanas, es por ello que después de la quinta semana, la cantidad de células infectadas disminuye de manera rápida.
- iii) El inicio de la etapa crónica comienza cuando el virus desciende hasta niveles indetectables (entre las 10 y 12 semanas), en la simulación esta etapa dura alrededor de 2 años ya que la cantidad de células T está por debajo del 30% del total, dando paso a la etapa del SIDA.

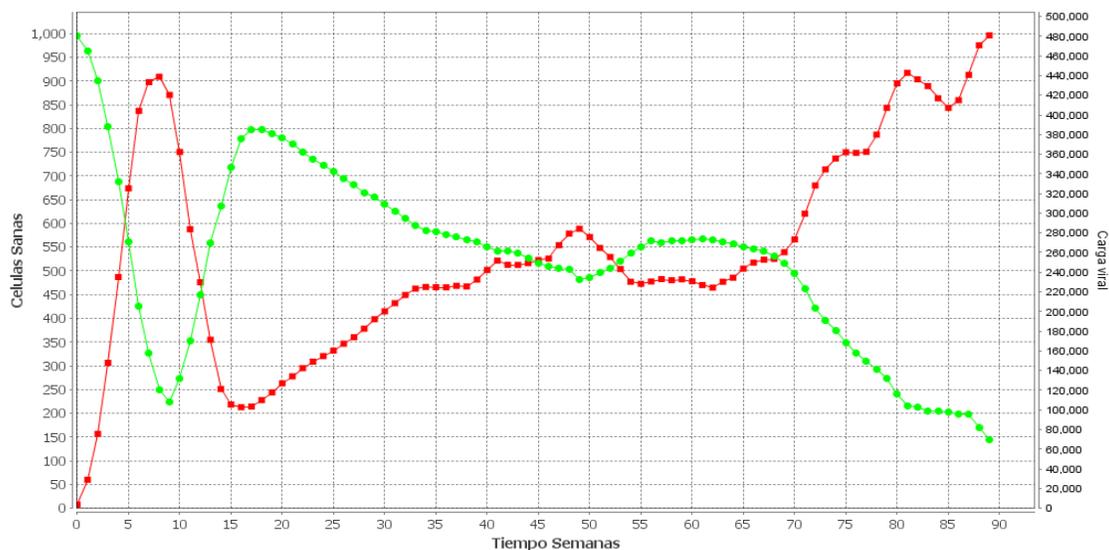


Figura. 5.1. Simulación de la evolución del VIH, con una configuración inicial de: $L=50 \times 20$, $P_{VIH}=0.005$, $P_{inj}=0.00001$, $t_{resp}=4$, $C_{inj}=1$, frontera Abierta. La línea roja es la carga viral, la verde son células sanas.

Usando una probabilidad de infección inicial $P_{vih} = 0.005$ el periodo de latencia para la simulación dura alrededor de 2 años; la evolución de las células dentro de la lattice se muestra en la Figura 5.2; en ella se muestran 6 imágenes de toda la lattice en diferentes tiempos de evolución. Nótese que:

- i) Las células infectadas que se distribuyen en la configuración inicial del AC infectan a las células sanas dentro de su vecindad;

- ii) Para este experimento, el tiempo de respuesta en la etapa aguda es de 4 semanas.
- iii) Cada sitio dentro de la lattice representa una célula $CD4^+T$.

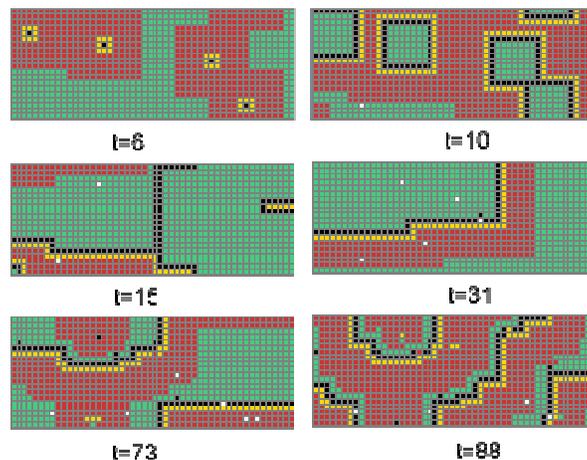


Figura. 5.2. Evolución de las células dentro de la lattice, $L=50 \times 20$. Las células verdes representan células sanas, las rojas son células infectadas, las amarillas son células infectadas detectadas, el negro representa células muertas y el blanco son células latentes.

En la Tabla 5.2, se muestran los conteos de células resultantes de la evolución de la Figura. 5.2. Se observa que:

- i) El pico máximo de infección durante la infección primaria sucede en la semana 9 por lo que las células sanas disminuyen.
- ii) En la semana 88 donde la densidad de células sanas disminuye a menos del 30% del total de células sanas, se considera que inicia la etapa de SIDA.

Tabla 5.2 Conteo de células de acuerdo a la Figura. 5.2

Sanas	Infectadas	Carga viral	Detectadas	Muertas	Latentes	Semana
996	4	3581	0	0	0	0
425	539	404007	32	4	0	6
224	563	420212	116	96	1	9
273	484	362334	126	116	1	10
719	141	105411	47	91	2	15
625	273	208528	49	47	6	31
395	462	344459	68	69	6	73
169	622	470823	104	101	4	88

A continuación variaremos los valores del tiempo de respuesta de la variable t_{resp} para ver el comportamiento del sistema; además, se incluyen tiempos de respuesta diferentes según la regla de detección de células infectadas; en la etapa crónica el tiempo de respuesta varía según una distribución de probabilidad:

$$t_{resp} = 4 \text{ si } P = 0.99$$

de lo contrario,

$$t_{resp} = 5$$

En la Figura 5.3 se muestra la evolución del sistema con diferentes tiempos de respuesta en cada simulación. La duración de infección aguda disminuye cuando t_{resp} es menor y la etapa crónica aumenta. Esto es debido a que las células infectadas son reemplazadas rápidamente por células sanas en su mayoría debido a las probabilidades de reemplazo.

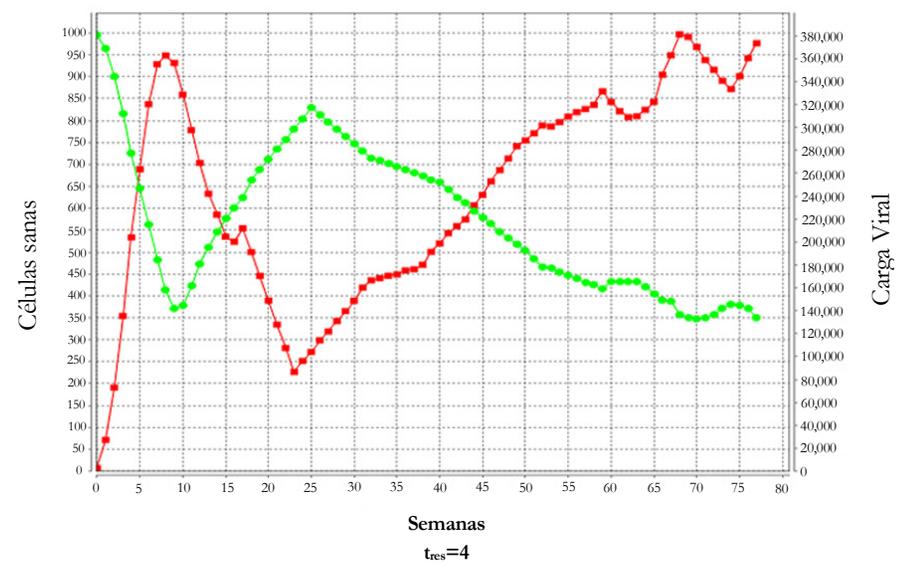
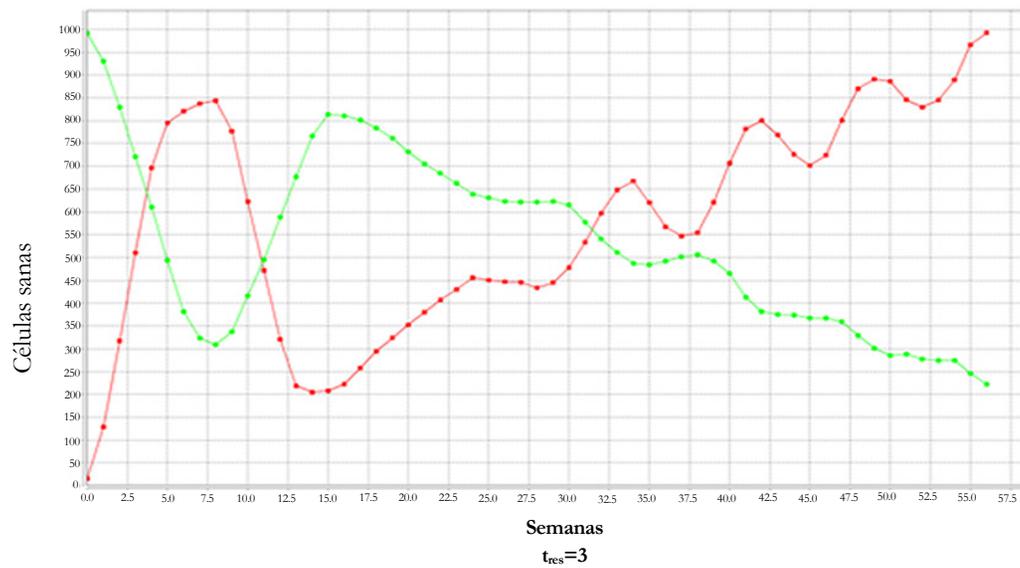
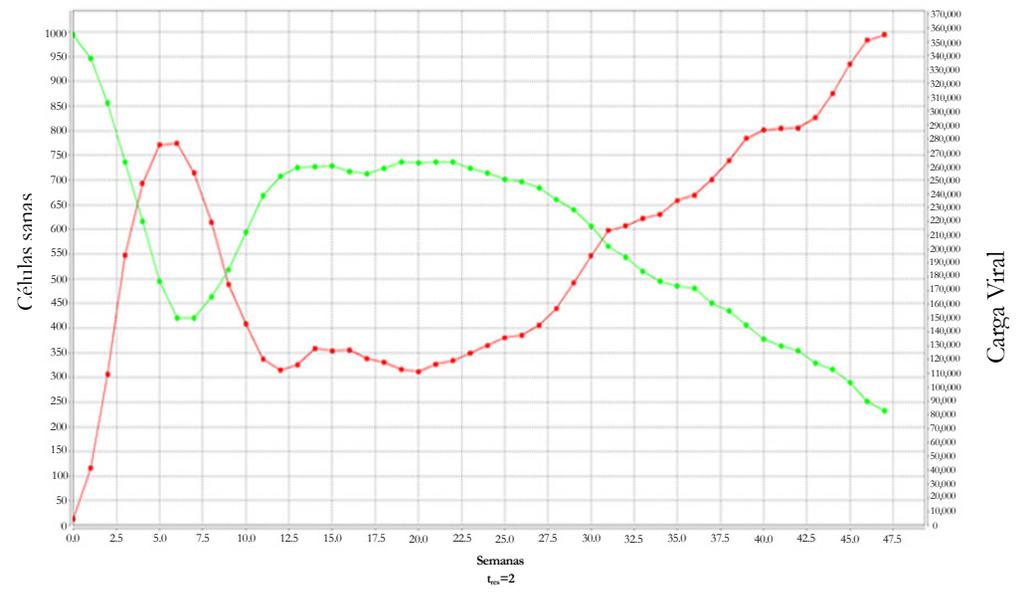
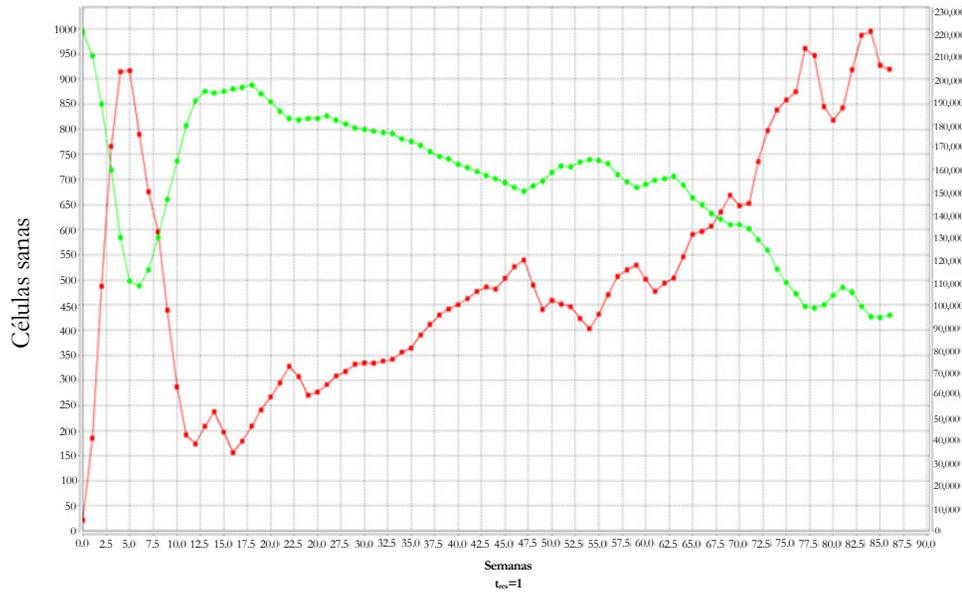


Figura 5.3. Evolución de las células con diferentes tiempos de respuesta ; los demás valores de la configuración inicial permanecen iguales que los de la simulación de la Figura 5.1.

Para una infección común en la que se han tenido infecciones repetitivas, el tiempo de respuesta sería menor debido a que el sistema inmunológico ya tendría identificado al antígeno, sin embargo, con el VIH esto no sucede ya que tiene una alta tasa de mutación; para este caso, lo más conveniente sería que el tiempo de respuesta se mantuviera constante porque los mecanismos de defensa se actualizan constantemente; sin embargo, también se debe tener en cuenta el desgaste del sistema inmunológico por lo que en la Figura 5.4 se muestra una variabilidad en el tiempo de respuesta de acuerdo a una distribución de probabilidad:

$$t_{resp} = 4 \text{ si } P = 0.99$$

de lo contrario,

$$t_{resp} = 5$$

Note que en la infección primaria de la Figura 5.4 no presenta un cambio considerable en comparación con las gráficas de la Figura 5.3; además, el periodo de latencia se ve reducido significativamente a causa de una leve variación en los tiempos de respuesta.

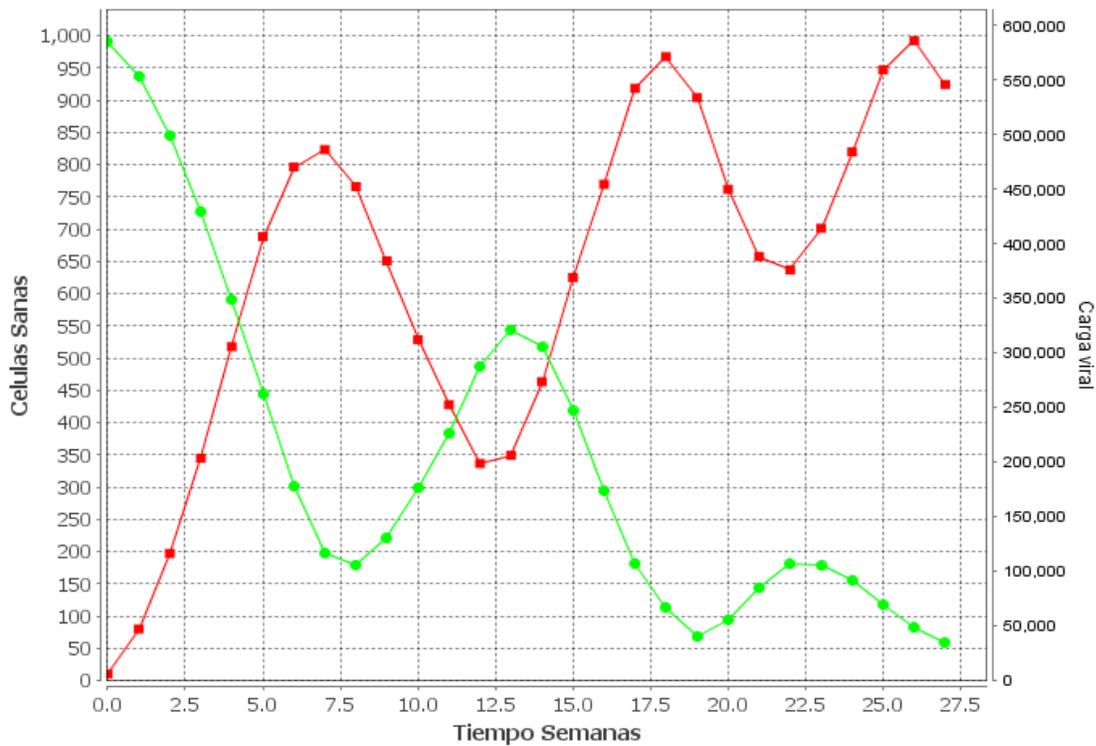


Figura 5.4. Evolución de las células con diferentes tiempos de respuesta:

de lo contrario

Al variar los tiempos de respuesta, la evolución del sistema no se ve afectada significativamente, ya que se obtiene el mismo patrón de evolución en todas las gráficas de la Figura 5.3; lo que si varia, es la duración tanto de la etapa aguda como la de la etapa crónica. Si es mayor el valor t_{resp} entonces la densidad de las células infectadas aumentan.

Con una sola célula CINF basta para infectar a las células que se encuentran dentro de una vecindad, si bien la regla 1 imita el contagio por contacto directo, se podría suponer que hay individuos más resistentes a las infección por lo que el numero de CINF que se necesita para infectar una célula sana tendría que ser mayor, como por ejemplo $N_{cinf}=2$.

En la siguiente simulación, se distribuyen de igual manera las células infectadas en la configuración inicial, es decir, el 5%. En la Figura 5.5 aproximadamente en la semana 50, la cantidad de células infectadas está por debajo del 30%, por lo que, el surgimiento del SIDA aparece rápidamente. Se supondría que con $N_{cinf}=2$ la duración de la etapa crónica aumentaría ya que las células son más resistentes a la infección, sin embargo, esta etapa se reduce de manera drástica.

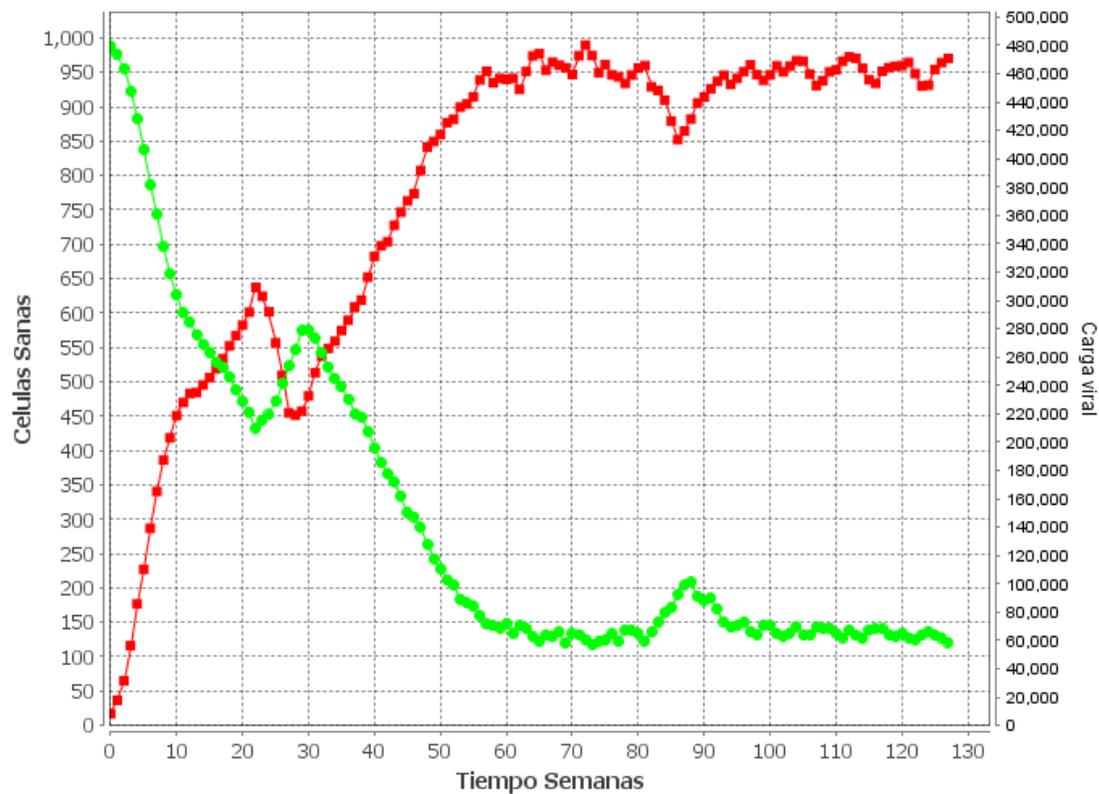


Figura 5.5 Evolución de las células con $N_{cinf}=2$, representa una mayor resistencia de las células sanas a la infección.

La proximidad (vecindad) de las células ayuda a la propagación de la infección, por lo que supondríamos que la infección sería más lenta con $N_{cinf}=2$ debido a que las células sanas son más resistentes a la infección, sin embargo, sucede lo contrario. La Figura 5.6 muestra la evolución de las células dentro de la lattice, en la cual las estructuras celulares tienen una forma de rombo. Las células sanas son infectadas en un periodo de tiempo más corto.

La variación de parámetros del tiempo de respuesta arroja que no se modifica la dinámica de la infección, sin embargo, al variar el parámetro del número de células necesarias para infectar las células dentro de una vecindad N_{cinf} la gráfica de evolución presenta patrones un tanto diferentes a las gráficas generadas con $N_{cinf}=2$, como se muestra en la Figura 5.6

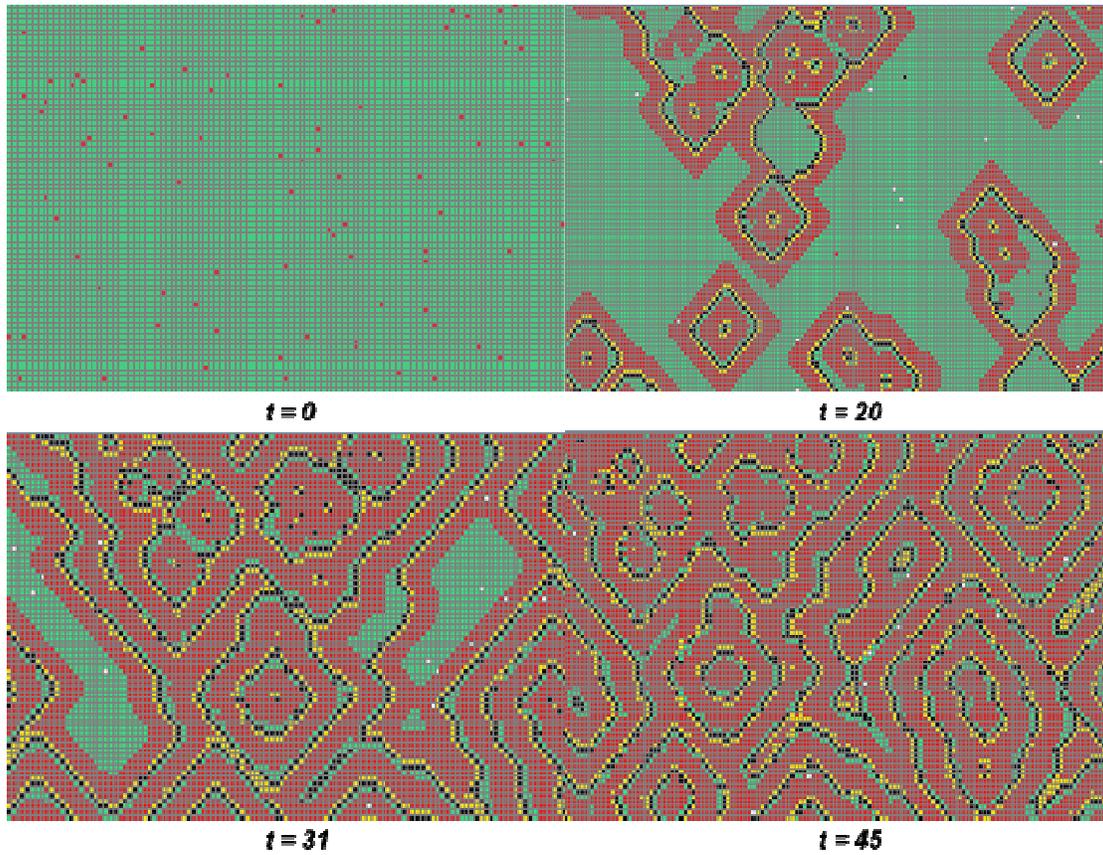


Figura 5.6 Evolución de células con $N_{cinf}=2$

5.1.1 Comparación de resultados obtenidos en este trabajo, con datos clínicos.

En esta sección se comparan los resultados experimentales obtenidos en esta tesis y otros procedentes de referencias que utilizan modelación con AC y modelación con ecuaciones diferenciales. Los parámetros usados con sus respectivos valores son los mostrados en la Tabla 5.3.

Tabla 5.3. Valores utilizados en las simulaciones

Parámetro	Valor
$L \times L$	1000
P_{vih}	0.005
P_{inf}	0.00001
N_{cinf}	1
N_{det}	4
P_{res}	0.9999
T_{res}	4
P_{remp}	0.99
P_{nuevat}	0.00001
P_{deadT}	0.02
$P_{deadInf}$	0.0001
$P_{deadLat}$	0.02
P_{lat}	0.0003
t_{lat}	30
P_{act}	0.003
P_{diedV}	0.3
N_T	500-1000
P_{ip}	0.90
P_{it}	0.90

Al comparar la gráfica 5.7a, (publicada en *SLAM review* [1]) con la gráfica 5.7b , (obtenida por esta tesis) nótese su similitud; en ambas gráficas la línea roja representa la carga viral, y la línea verde las células sanas. Al comparar estas dos gráficas, se observa que en la etapa primaria de la infección se genera un pico máximo de infección, seguido de una disminución del mismo, dando paso a la recuperación de células sanas, este periodo de infección dura alrededor de 2 a 12 semanas, este intervalo de tiempo sucede en ambas gráficas. Durante el periodo de latencia se genera una disminución gradual en el recuento de células sanas que dura alrededor de 2 a 10 años en un paciente sin tratamiento médico; además, el conteo de células sanas está por debajo del 30 al 20 % del total de células sanas por lo que se da inicio a la etapa del SIDA.

Las gráficas 5.7b, 5.8b, 5.8c [1, 20] y 5.8d tienen un comportamiento similar al de la gráficas 5.7a, 5.8a y 5.8c, por lo que deducimos que en este trabajo se obtienen mejores resultados que en otros modelos de AC, ver Figura 5.9b.

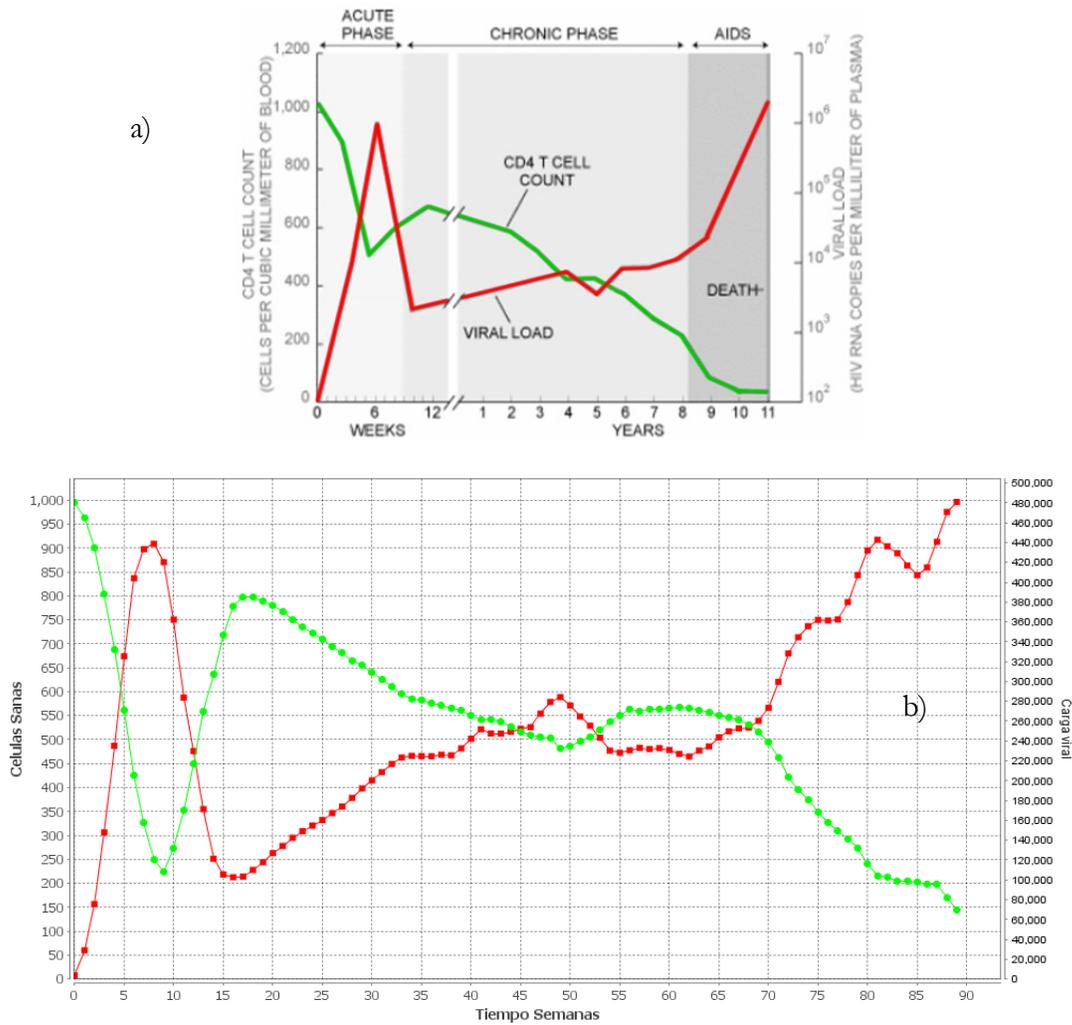


Figura 5.7 Resultados experimentales obtenidos en esta tesis, comparados con gráficas obtenidas de datos clínicos de un paciente. Gráfica a) imagen tomada de: Bryan Christie [20]. b) gráfica obtenida generada con el modelo propuesto en esta tesis. En ambas gráficas, las líneas rojas son carga viral y la línea verde son células sanas.

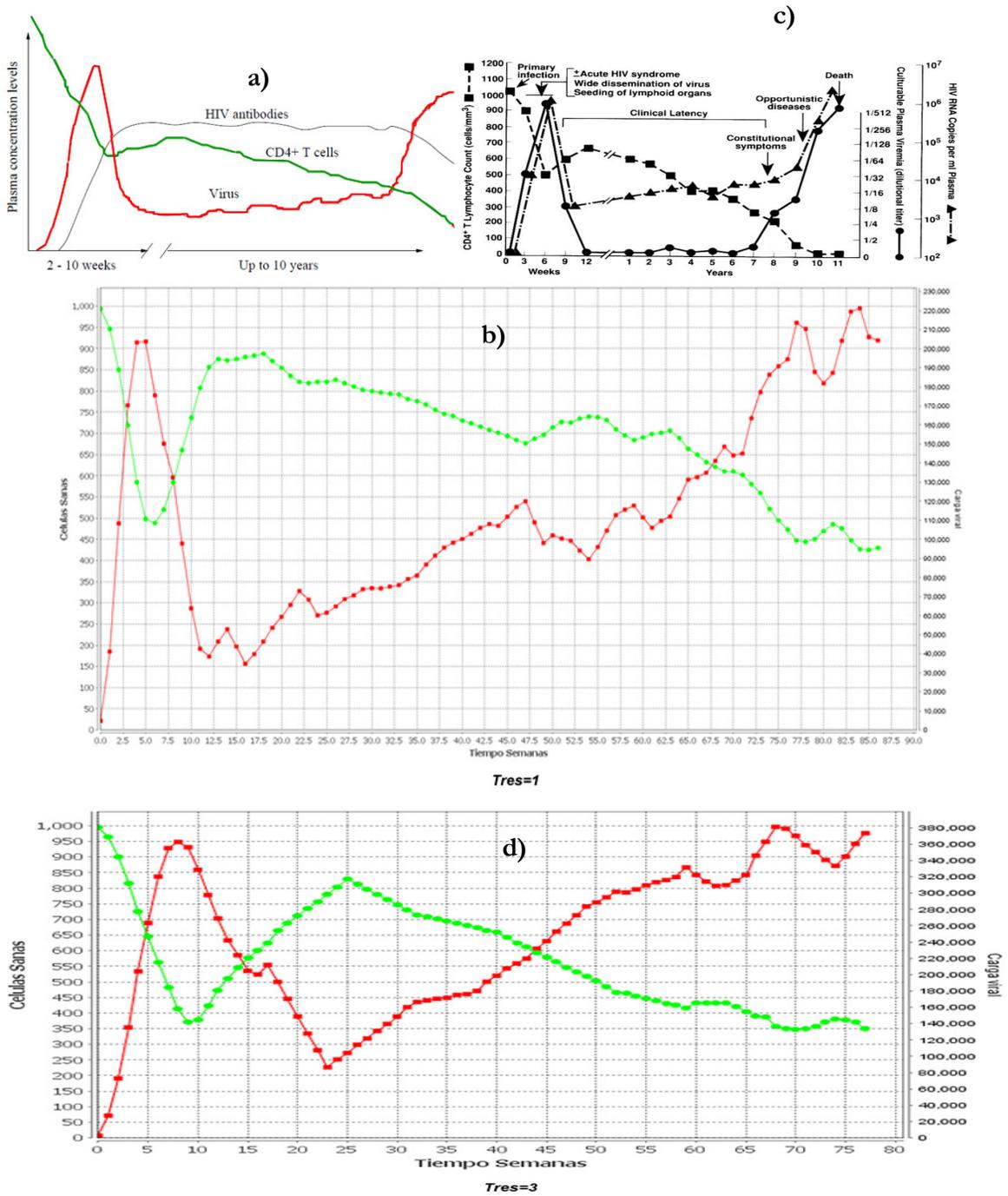


Figura 5.8 Resultados experimentales obtenidos en esta tesis comparados con gráficas obtenidas de datos clínicos de un paciente. Gráfica a) Imagen: Alan S. Perelson, Patrick W. Nelson, [1] b) gráfica obtenida generada con el modelo propuesto en esta tesis. En las gráficas a, b y d, las líneas rojas son carga viral y la línea verde son células sanas. En la gráfica c), los cuadros representan células sanas y los triángulos carga viral [23].

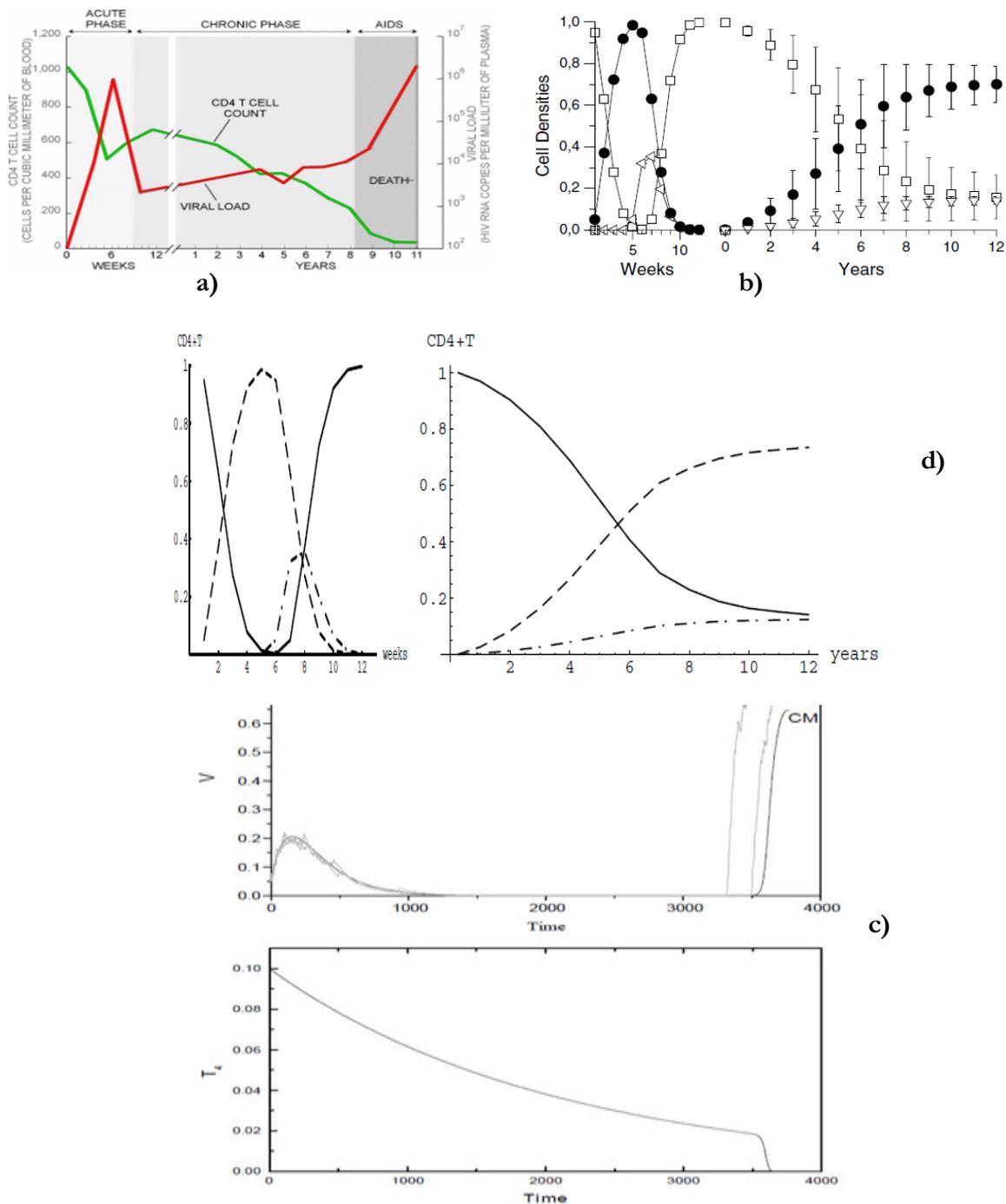


Figura 5.9 Gráfica b) obtenida en el modelo de R. M. Zorzenon dos Santos [23], los cuadros representan células sanas y los círculos las células sanas, Gráfica a) imagen tomada de: Bryan Christie [cita], la línea roja representa la carga viral y la línea verde las células sanas. c) gráfica obtenida del modelo de P. Sloat, la línea sólida son las células sanas, la línea punteando son células infectadas y la líneas punteada con rayas son células muertas [24]. D) gráfica obtenida del modelo M. Loulidi [25], V Representa la densidad del virus, T_4 representa la densidad de células sanas.

En la Figura 5.9a se muestra el comportamiento en los conteos celulares obtenidos en pacientes comparados con los resultados del modelo de los modelos [23, 24, 25]. Obsérvese que en 5.9b y 5.9c las células sanas se recuperan en un 100% en la etapa aguda, mientras que en 5.9a el número de células sanas no vuelve al valor original, es decir a 1,000 células. La carga viral de 5.9b, 5.9c, 5.9d en algún punto de la evolución disminuye a niveles de 0 virus.

5.2. Resultados de simulaciones de evolución del VIH con tratamiento.

El momento óptimo para iniciar la terapia es desconocida entre los pacientes en la fase asintomática con un conteo de células $CD4^{+}T > 200/mm^3$. La Tabla 5.4 proporciona recomendaciones para un paciente individual. Todas las decisiones referentes a la terapia se deben iniciar en base al recuento de células $CD4^{+}T$ y el nivel plasmático de ARN del VIH, los beneficios y riesgos potenciales de la terapia, y la voluntad del paciente para aceptar el tratamiento.

Tabla 5.4 indicaciones terapéuticas para iniciar una terapia antirretroviral en un paciente infectado.
<http://www.aidsinfo.nih.gov/Guidelines/>

Categoría Clínica	Conteo de células $CD4^{+}$	Conteo de virus	Recomendaciones
SIDA- definición de la enfermedad o síntomas severos (AI)	Cualquier valor	Cualquier valor	tratamiento
Asintomática (AI)	$CD4^{+}T < 200/mm^3$	Cualquier valor	tratamiento
Asintomática (BIII)	$CD4^{+}T > 200/mm^3$ pero $\leq 350/mm^3$	Cualquier valor	El tratamiento debe ser ofrecido después de un análisis completo de los pros y los contras de cada paciente

Asintomática (CII)	CD4 ⁺ T > 350/mm ³	≥ 100,000	La mayoría de los médicos recomiendan aplazar el tratamiento, pero algunos médicos deciden iniciar la terapia.
Asintomática (DI)	CD4 ⁺ T > 350/mm ³	< 100,000	Aplazar terapia

Las recomendaciones terapéuticas se clasifican en tres niveles I, II y III y en seis grados A, B, C, D, E, I. Dichas recomendaciones de acuerdo a estas cinco clasificaciones muestran la fuerza de la recomendación y la magnitud del beneficio neto (beneficio menos riesgo).

A continuación, se muestran las simulaciones realizadas de acuerdo al los regímenes terapéuticos que se muestran en la Tabla 5.4.

Cuando un paciente infectado con VIH se encuentra en la etapa de SIDA, sin importar cuales sean sus conteos de células sanas y de carga viral, el tratamiento debe ser aplicado inmediatamente. En la Figura 5.10 se muestra la simulación aplicando una terapia, en este caso solo se aplica un inhibidor de proteasa para disminuir inmediatamente la carga viral del paciente. En la Tabla 5.5 se muestra la semana de inicio de la terapia, el conteo de células T, la carga viral, la efectividad de los fármacos al inicio de la terapia. El “paciente ¹” 1 inicia la terapia en la semana 50 y se aplica un inhibidor de proteasa con una efectividad del 90%, obsérvese que el número de células sanas comienza a incrementar después de 2 semanas, esto es debido a que el fármaco no actúa inmediatamente, ver Figura 5.10a. Después de las 2 semanas de ser aplicado el fármaco, los conteos de células sanas disminuyen comprometiendo la salud del paciente, en este punto el paciente tiene que estar medicándose, de lo contrario sus niveles de células sanas caen abruptamente como se muestra en la Figura 5.10a. en la semana 202, el fármaco se dejó de aplicar.

¹ Para fines ilustrativos de este trabajo, utilizaremos la palabra paciente en este capítulo para referirnos a las simulaciones realizadas.

El paciente 2 inicia la terapia en la semana 40 y se le aplica una terapia combinada, es decir, un inhibidor de proteasa y un inhibidor de transcriptasa; ambos con una efectividad del 90%. En la siguiente semana la carga viral comienza a disminuir y en la segunda semana el sistema inmunológico comienza a recuperar células sanas, esto debido a la acción del medicamento. Si observamos la Figura 5.10b, la terapia combinada de fármacos suministrada es más efectiva, esto es debido a que el inhibidor de proteasa suprime la creación de nuevas copias virales y el inhibidor de transcriptasa evita que el virus penetre en las células, por lo que en pacientes en la etapa de SIDA, es mejor seguir un régimen terapéutico combinado. Todo medicamento, a la larga provoca reacciones secundarias que podrían poner en riesgo la salud de un paciente, por lo que en esta simulación (Figura 5.10b), a pesar de que la terapia está funcionando para combatir el VIH, se sugiere suprimir un fármaco una vez que los niveles de carga viral sean indetectables. En la semana 251 el inhibidor de transcriptasa se suprime y se observa que el número de células sanas disminuye abruptamente, en este punto, es recomendable ver los pros y los contras de quitar el medicamento.

El paciente 3 inicia la terapia combinada con una efectividad del 90% en la semana 42, este paciente a diferencia del paciente 2, se le suprime el inhibidor de proteasa, los resultados se muestran en la Figura 5.10c. En esta simulación se muestra que al suprimir el inhibidor de proteasa la disminución de células sanas no sucede de manera rápida, por lo que se obtendrían mejores resultados que en el paciente 2.

En el paciente 4, se aplicó la terapia de la misma manera que en el paciente 3, pero en este caso se suprimieron ambos medicamentos en la semana 100 y se observa que los niveles de células sanas disminuyen de manera considerable, lo cual provocaría la muerte del paciente. Ver Figura 5.10d.

Tabla 5.5 “pacientes” que inician una terapia en la categoría clínica de SIDA

Paciente	Inicio de la terapia	Conteo T	Conteo viral	Inhibidor proteasa	Inhibidor transcriptasa
1	50	134	342810	90%	-----
2	40	197	286955	90%	90%
3	42	164	322852	90%	90%
4	47	180	338153	90%	90%

En el régimen terapéutico asintomático BIII, se observó el mismo comportamiento que el de las gráficas de la Figura 5.10.

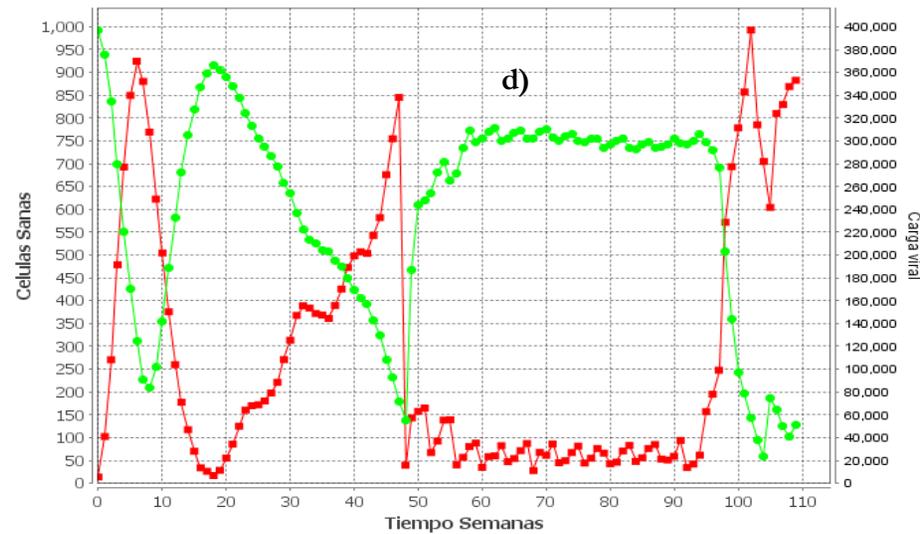
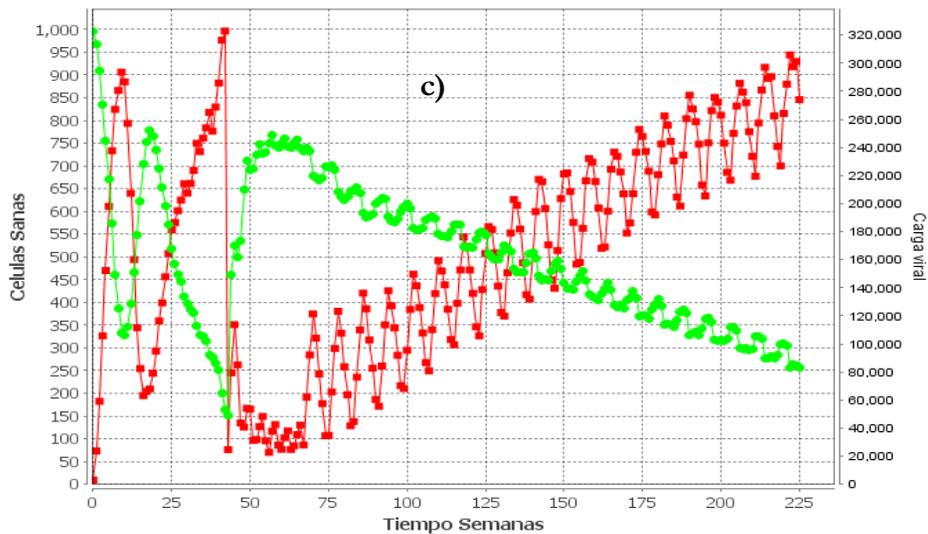
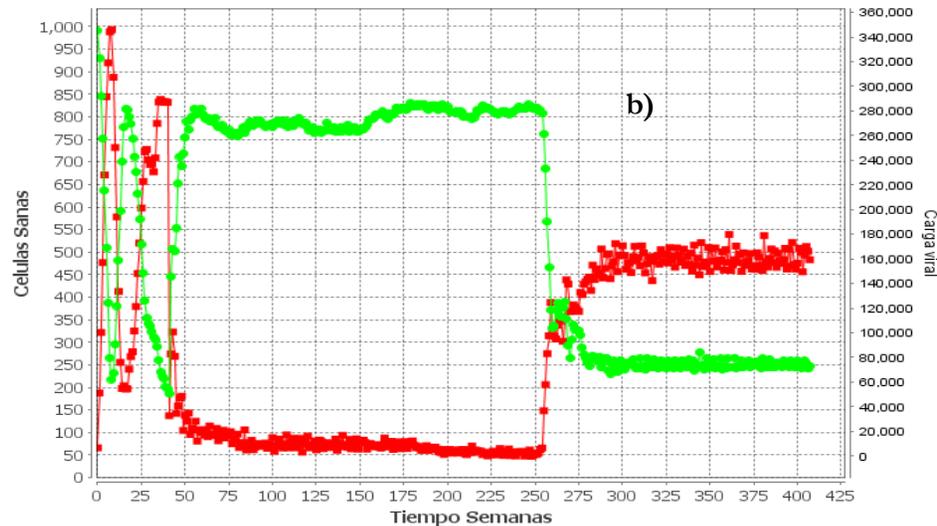
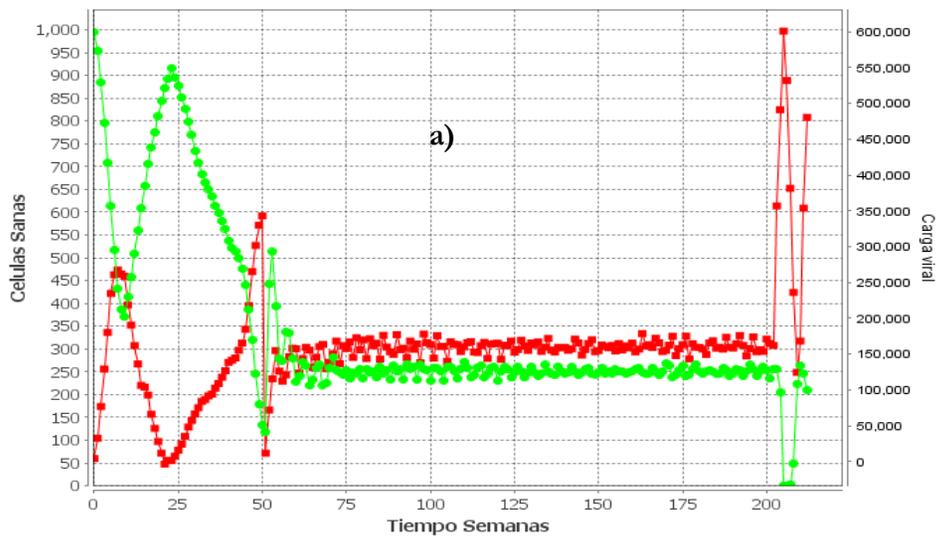


Figura 5.10 régimen terapéutico en la categoría clínica de SIDA (AI), parámetros utilizados: $L \times L = 50 \times 20$, $f_{rontera} = \text{abierta}$, $P_{vih} = 0.005$, $T_{res} = 4$, $P_{inj} = 0.00001$, $P_{new} = 0.99$, $N_{cinf} = 1$, $N_{cdet} = 4$, $P_{act} = 0.003$, $T_{lat} = 30$, $P_{lat} = 0.01$, $P_{ip} = 90\%$, $P_{it} = 90\%$

Capítulo 6

Conclusiones y Trabajos Futuros

El autómata celular propuesto en este trabajo, es capaz de simular las tres etapas de la infección del VIH con y sin tratamiento, de acuerdo a datos clínicos.

Con este modelo se incluyen dos diferentes antirretrovirales para reflejar mejor sus efectos biológicos individuales y combinados. El tratamiento inhibidor de proteasa, simula la reducción del número de viriones infecciosos producidos por las células infectadas, y el inhibidor de transcriptasa inversa ayuda a que las células sanas no sean contagiadas por células infectadas. Estas dos características de los inhibidores fueron tomadas de la literatura médica, a diferencia de los otros modelos que solo aplican una probabilidad en las células sanas, esto es, que si la probabilidad $P_i < 0.90$, entonces la célula T permanece sana, de lo contrario se infecta.

Algunos otros aspectos de la dinámica del VIH que no han sido simulados, son la latencia de las células, la incorporación de viriones, la muerte de las células y la adición de reglas para aplicar fármacos. Estos nuevos enfoques nos acercan un paso más hacia un modelo más realista para la dinámica del VIH y tratamiento con fármacos. La inclusión de nuevas reglas al modelo permitió obtener gráficas más parecidas a las gráficas de la Figura 1, sin embargo, los periodos de latencia se redujeron alrededor de 5 a 8 años.

Los resultados que aparecen en este trabajo de tesis, indican que este modelo tiene un potencial para proporcionar información sobre la infección por virus del VIH y el tratamiento con fármacos. Se pueden añadir fácilmente reglas al modelo ya sea para simular un ajuste en las dosis de cada fármaco y la programación de una terapia de fármacos, ya sea combinada o mono-

terapia. Esto indica que el modelo es muy prometedor en la evaluación y el diseño de regímenes de tratamiento con diferentes fármacos.

Las conclusiones de este modelo se describen a continuación:

- i) Al incorporar viriones al modelo, se obtuvo un aporte más realista, como se muestra en la Figura 5.1.
- ii) La inclusión de células latentes que son incapaces de infectar a más células, pero que están infectadas, permitió una disminución gradual en las células sanas, como se muestra en la Figura 5.1.
- iii) La inclusión de células infectadas con diferentes tiempos de respuesta ocasionó una disminución en la duración del periodo de latencia, como se muestra en la Figura 5.4.
- iv) La variación del parámetro que determina el número de células que se necesitan dentro de una vecindad para infectar a la célula central, produjo un notable cambio en el comportamiento del sistema, y da origen a una infección más rápida con un tiempo de latencia de menos de un año.
- v) Los resultados de la Figura 1 del capítulo 1, muestran que la carga viral disminuye hasta niveles indetectables, y el número de células sanas no se recupera del todo, tal y como sucede con los datos de la Figura 5.1, lo cual nos da una característica más realista de la dinámica del modelo.
- vi) Los datos clínicos aplicados en este modelo incrementan la sensibilidad de las células T con respecto al tiempo de evolución, como se muestra en la Figura 5.5.

Para continuar con este trabajo, se deberán hacer mejoras para tratar de incorporar más características biológicas de la enfermedad en el modelo. Las investigaciones futuras deben incluir un análisis de los parámetros y sus efectos sobre el rendimiento del modelo, y los datos clínicos deben ser utilizados para verificar los resultados.

Trabajo Futuro

En esta sección se sugiere una serie de trabajos futuros que permitan obtener mejores resultados en la modelación del comportamiento del virus del VIH y la predicción de la evolución en sus diferentes escalas de tiempo. Si bien, las reglas establecidas en este modelo reproducen de manera aproximada el comportamiento generado en las graficas de la Figura 1, es posible agregar nuevas reglas o modificar las ya existentes, con el fin de obtener mejores resultados.

Las sugerencias pueden resumirse en los puntos siguientes:

- Incorporar más parámetros al modelo con el objetivo de hacer más realista la simulación, por ejemplo: edad, estatura, género, nivel socio-económico, país, tipo de cepa, entre otras.
- Investigar los efectos en el tiempo de inicio de la terapia, su interrupción y la periodicidad con que debería aplicarse. También considerar una terapia antirretroviral altamente activa HAART.
- Modificar el modelo de tal forma que considere virus en diferentes ubicaciones, como por ejemplo: el torrente sanguíneo y los distintos ganglios linfáticos.

Las mejoras a este modelo, también deben dirigirse a hacer que el modelo sea capaz de caracterizar cuantitativamente la progresión de la enfermedad y el tratamiento con fármacos. Esto sería útil para la búsqueda de un régimen óptimo de tratamiento con fármacos e investigar el efecto en los tiempos en que debe aplicarse la terapia.

Referencias

- [1] A. S. Perelson, P. W. Nelson. *Mathematical Analysis of HIV-1 Dynamics in Vivo*. SIAM Review. 41:3-44 (1999).
- [2] U. Hershberg, Y. Louzoun, H. Atlan, and S. Solomon. *HIV time hierarchy: Winning the war while, loosing all the battles*. Physica A. 34:54-57. (2001).
- [3] C. A. Janeway, P. Travers, M. Walport, M. J. Shlomchik. *Immunobiology*. Garland Publishing. 5th ed. (2001).
- [4] MS Gottlieb. **AIDS Past and Future**. New England Journal of Medicine. 344:1788–1791. (2002).
- [5] MS Gottlieb. Pneumocystis pneumonia--Los Angeles. *MMWR*.30:250–252. (1981)
- [6] CNN. 33 countries reported cases of AIDS. (1983)
- [7] S. H. Weiss, W. C. Saxinger, D. Rechtman, M. H. Grieco, J. Nadler, S. Holman, H. M. Ginzburg, J. E. Groopman, J. J. Goedert, P. D. Markham and al. et. *HTLV-III infection among health care workers. Association with needle-stick injuries*. JAMA.254:2089-93. (1985).
- [8] *Situación de la epidemia mundial del VIH*. ONUSIDA. <http://www.unaids.org>. (2008).
- [9] S. Baron MD. *Medical Microbiology*. The University of Texas Medical Branch at Galveston. 4th Ed. (1996).
- [10] J. C. Morales. *Técnicas de Diagnostico en Virología*. Madrid: Díaz de Santos, (1993).
- [11] A. Guyton, J. Hall. *Tratado de Fisiología Médica*. McGraw Hill. 9ª ed. (1997).
- [12] B. Alberts et al. *Biología molecular de la célula*. Omega. 3ª ed. (1996).
- [13] R. E. Behrman, R. M Kliegman, H. B. Jenson. *Nelson Tratado de Pediatría*. ELSEVIER. 17 Ed. (2004).
- [14] G. Piédrola Gil. *Medicina preventiva y salud pública*. Editorial MASSON. 10 Ed. (2000).
- [15] Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas. *La infección por el VIH: Guía práctica*. 2ª Ed. (2003).

- [17] J. Bailey, J. N Blankson, M. Wind-Rotolo, R. F. Siliciano. *Mechanisms of HIV-1 escape from immune responses and antiretroviral drugs*. ELSEVIER. 16:470-476. (2004).
- [18] G.Pocock, Chistopher D. Richards. *Fisiologia humana: la base de la medicina*. Masson. 2^{da} Ed. (2005).
- [19] S. U. Díez. *Estudio de la influencia del estrés percibido sobre las recidivas del herpes simple tipo-I*. Universidad de Castilla-La Mancha. (2001).
- [20]P. Sloot, F. Chen, and C. Boucher. *Cellular Automata Model of Drug Therapy for HIV Infection*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg. ACRI 2002, LNCS 2493.(2002).
- [21] M. A. Nowak, A. J. McMichael. *How HIV defeats the immune system*. Scientific American. 8:58-65 . (1995).
- [22] A. Ilachinski. *Cellular Automata: A discrete universe*. World scientific publishing. (2001)
- [23] R. M. Zorzenon dos Santos. *Dynamics of HIV Infection: A Cellular Automata Approach*. Physical Review Letters. vol. 87, num. 16. (2001).
- [24] P. Sloot, F. Chen, and C. Boucher. *Cellular Automata Model of Drug Therapy for HIV Infection*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg. ACRI 2002, LNCS 2493.(2002).
- [25] A. Benyoussef, N. El HafidAllah, A. ElKenz, H. Ez-Zahraouy, M. Loulidi. *Dynamics of HIV infection on 2D cellular automata*. Physica A. 322:506-520. (2002).
- [26] SM Schnittman. *The reservoir for HIV-1 in human peripheral blood is a T cell that maintains expression of CD4*. AAAS. 245:305-308. (1989).
- [27] Fauci A., Pantaleo G., Stanley S., Weissman D. *Immunopathogenic mechanisms of HIV infection*. Annals of Internal Medicine. 124:654-663. (1996).
- [28] Perelson A., kirschner D., boer R. *Dynamics of HIV Infection of CD4+ T cells*. Mathematical biosciences. 114:81-125 (1993)
- [29] J.X. Velasco, J.A. García, D.E. Kirschner. *Remarks on modeling Host-Pathogen System*.Special year in mathematical biology. Vol.125 (2001).

Apéndice A

Glosario

ADN. (Ácido Desoxirribonucleico): constituye el material genético de las células del cuerpo humano. El ADN se encuentra exclusivamente en el núcleo de las células.

ARN (Ácido ribonucleico): es el material genético de ciertos virus y de los organismos celulares; es una molécula que dirige las etapas intermedias de la síntesis proteica. En los virus ARN, esta molécula dirige los procesos: La síntesis de proteínas (producción de las proteínas que forman la cápsula del virus) y replicación (proceso mediante el cual el ARN forma una copia de sí mismo).

Angiosarcoma de Kaposi: Es un tumor canceroso del tejido conectivo, a menudo asociado con el SIDA.

Antígeno: Es una sustancia que induce la formación de anticuerpos, debido a que el sistema inmune la reconoce como una amenaza. Esta sustancia puede ser extraña (no nativa) proveniente del ambiente (como químicos) o formada dentro del cuerpo (como toxinas virales o bacterianas).

Apoptosis: es una forma de muerte celular programada. En la apoptosis el núcleo de las células se condensa y fragmenta por lo que la célula muerta es fagocitada.

Cápside: cubierta proteica que recubre los virus y protege su ácido nucleico.

Glóbulo blanco: Conocido como leucocito. Estos glóbulos constituyen el sistema inmunitario e incluyen linfocitos, monocitos, neutrófilos, eosinófilos, macrófagos y mastocitos. Son producidos por la médula ósea y ayudan al cuerpo a luchar contra las enfermedades infecciosas y de otra índole.

Lentivirus: subfamilia de los retrovirus, estos suelen ser virus lentos, con largos periodos de incubación, que pueden retrasar la aparición de síntomas varios años después de la exposición.

Microorganismos: Organismo que solo puede verse bajo un microscopio. Los microorganismos incluyen las bacterias, los protozoos, las algas y los hongos.

Neumocystis: Se trata de un tipo de neumonía causada por un hongo llamado *Pneumocystis carinii* que se encuentra diseminado en el medio ambiente y no es un agente patógeno (no causa enfermedad) en individuos sanos. Son las personas con sistemas inmunitarios debilitados por enfermedades como el cáncer, VIH/SIDA, etc.

Patógeno: Término general para referirse a cualquier microorganismo causante de enfermedad.

Retrovirus: Es un tipo de virus que contiene ARN en lugar de ADN como material genético. Usa una enzima llamada transcriptasa inversa para convertirse en parte del ADN de las células huésped.

SIDA (Síndrome de inmunodeficiencia adquirida): Enfermedad del sistema inmunitario causada por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). El SIDA se caracteriza por la muerte de los linfocitos CD4 (un elemento importante del sistema inmunitario), que deja el cuerpo vulnerable a afecciones potencialmente mortales, como infecciones y cáncer.

VIH (Virus de la inmunodeficiencia humana): Virus que causa el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). Pertenece a la familia de los retrovirus y se han identificado dos tipos: VIH-1 y VIH-2. El VIH-1 causa la mayoría de las infecciones por el VIH en el mundo, mientras que el VIH-2 se presenta sobre todo en África Occidental.

Viron: Nombre que reciben los virus cuando están en una etapa temprana, es decir cuando acaban de ser producidos dentro de la célula invadida, pero que ya están fuera de ella, maduros y libres en el torrente sanguíneo.

Virus: son agentes sub-celulares que son incapaces de reproducirse por sí mismos, están formados por un solo tipo de ácido nucleico que es ADN o ARN, y están cubiertos por una capa proteica llamada cápside.

Macrofago: Tipo de glóbulo blanco que rodea los microorganismos y los destruye, extrae las células muertas y estimula la acción de otras células del sistema inmunitario.

Médula ósea: Tejido suave y esponjoso que se encuentra en el centro de la mayoría de los huesos. Produce los glóbulos blancos, los glóbulos rojos y las plaquetas.

Cromatina nuclear: (ADN + proteínas) da lugar a unas estructuras denominadas cromosomas.

Transcriptasa inversa: enzima que convierte la cadena simple del ARN vírico en cadena doble de ADN vírico.

Integrasa: enzima del VIH que pone el ADN vírico dentro del propio ADN de la célula objetivo.

Proteasa: enzima que divide las cadenas largas de proteínas del VIH en pequeñas proteínas individuales.

Glicoproteínas: Proteína con moléculas de azúcar. El VIH tiene en la capa externa, incluyendo las espículas dos glicoproteínas denominadas GP-120 y GP-41.

Tropismo celular: es cuando un tipo de virus tiene una atracción específica hacia una célula en particular, determinado en parte por los marcadores de superficie de las células de este.

Proteína: Molécula compuesta de aminoácidos que el cuerpo necesita para funcionar en forma adecuada. Las proteínas son la base de las estructuras del cuerpo tales como la piel, el cabello, y de sustancias como las enzimas, las citocinas y los anticuerpos.

Linfocito: Tipo de célula inmunitaria elaborada en la médula espinal; se encuentra en la sangre y el tejido linfático. Los dos tipos de linfocitos son los linfocitos B y los linfocitos T. Los linfocitos B elaboran anticuerpos y los linfocitos T ayudan a destruir las células tumorales y ayudan a controlar las respuestas inmunitarias. Un linfocito es un tipo de glóbulo blanco.

Sistema linfático: Tejidos y órganos que producen, almacenan y transportan los glóbulos blancos que combaten las infecciones y otras enfermedades. El sistema incluye la médula ósea, el bazo, el timo, los ganglios linfáticos y los vasos linfáticos.

Ganglio linfático: Masa redondeada de tejido linfático rodeada por una cápsula de tejido conjuntivo. Los ganglios linfáticos filtran la linfa (líquido linfático), y almacenan los linfocitos (glóbulos blancos). Están ubicados a lo largo de los vasos linfáticos.

Respuesta inmunológica: La respuesta inmune es la forma en que el cuerpo reconoce y se defiende a sí mismo contra las bacterias, virus y sustancias que parecen extrañas y dañinas para el organismo.

Granulocitos: Es un tipo de glóbulo blanco que abarca neutrófilos, eosinófilos y basófilos. Se denomina granulocito debido a que tiene pequeños gránulos que contienen proteínas importantes dentro de ellos. Ellos ayudan a combatir infecciones bacterianas.

Leucocito: ver definición de glóbulo blanco.

Glóbulos rojos: Células encargadas de transportar el oxígeno de los pulmones y llevarlos a todas las partes del organismo por medio de la sangre.

Fagocitosis: Proceso por el cual un fagocito (tipo de glóbulo blanco) rodea y destruye las sustancias extrañas (como bacterias) y extrae las células muertas.

Teselación: es un patrón de figuras que cubre completamente una superficie plana que cumple con dos requisitos los cuales son que no queden huecos y no se superpongan o traslapen las figuras.

Apéndice B

Manual de usuario

El sistema de “Modelación y simulación de la dinámica de un fármaco usado para la infección del VIH (*MSDVIH*)” es una herramienta que permite realizar simulaciones de la dinámica del virus del VIH, el cual te permite visualizar el contagio de las células, graficar los resultados obtenidos de la simulación y obtener los conteos de las células durante toda la evolución del autómata celular.

MSDVIH fue desarrollado en el lenguaje de programación JAVA y utiliza JFreeChart para la creación de gráficas.

Requerimientos del sistema

Para ejecutar la aplicación son necesarias las siguientes características:

Requerimientos de Hardware

- ❖ Unidad de CD-ROOM
- ❖ 512 de memoria RAM como mínimo
- ❖ Procesador Pentium III o superior

Requerimientos de Software

- ❖ Sistema operativo: cualquiera que cuente con la maquina virtual de java (JVM)
- ❖ Máquina virtual de Java JVM que se incluye en el Java Runtime Environment (JRE) 1.6 de Sun Microsystems¹.

¹ El archivo Java Runtime Environment debe de encontrarse dentro de la misma carpeta que contiene la aplicación.

Pantalla principal

Cuando ejecute la aplicación MSDVIH.jar, lo primero que aparecerá es una interfaz gráfica de usuario (GUI), la cual te permitirá visualizar el comportamiento del autómatu celular, ver Figura 1.

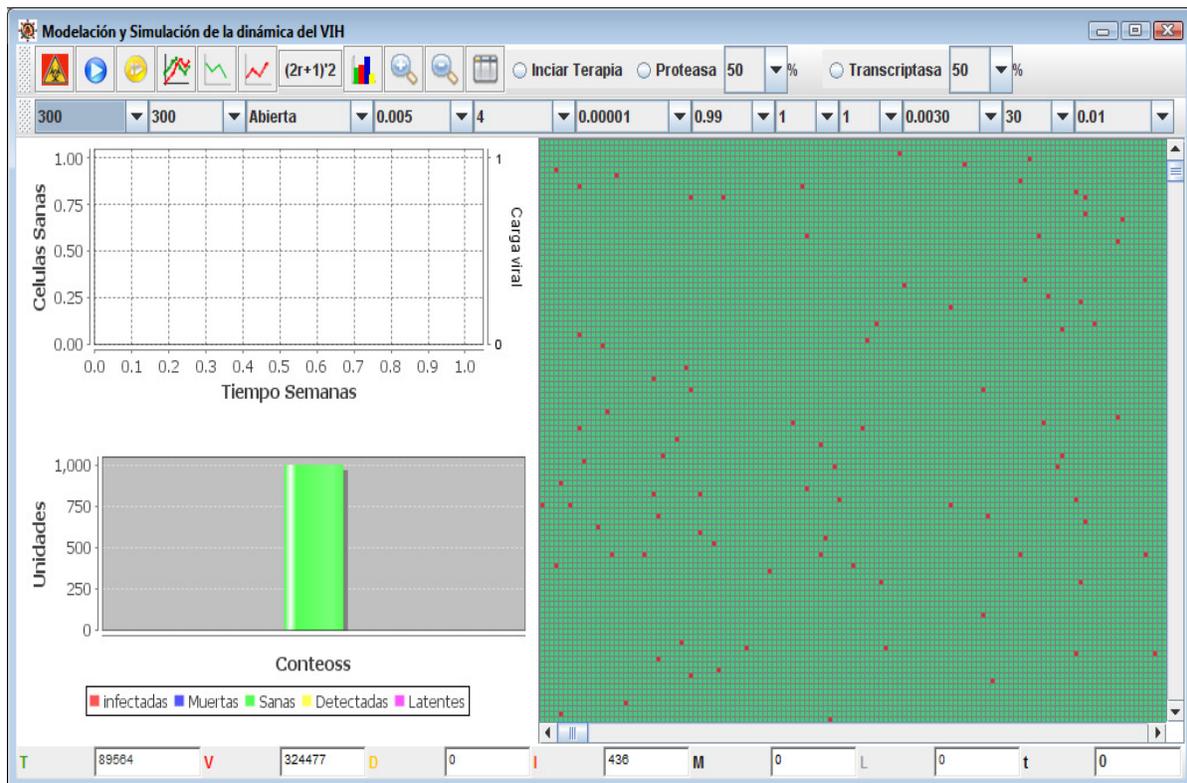


Figura 1. Pantalla Principal.

Los elementos de la interfaz gráfica son, ver figura 2:

- ❖ Lattice
- ❖ Gráficas
- ❖ Conteos
- ❖ Parámetros
- ❖ Botones

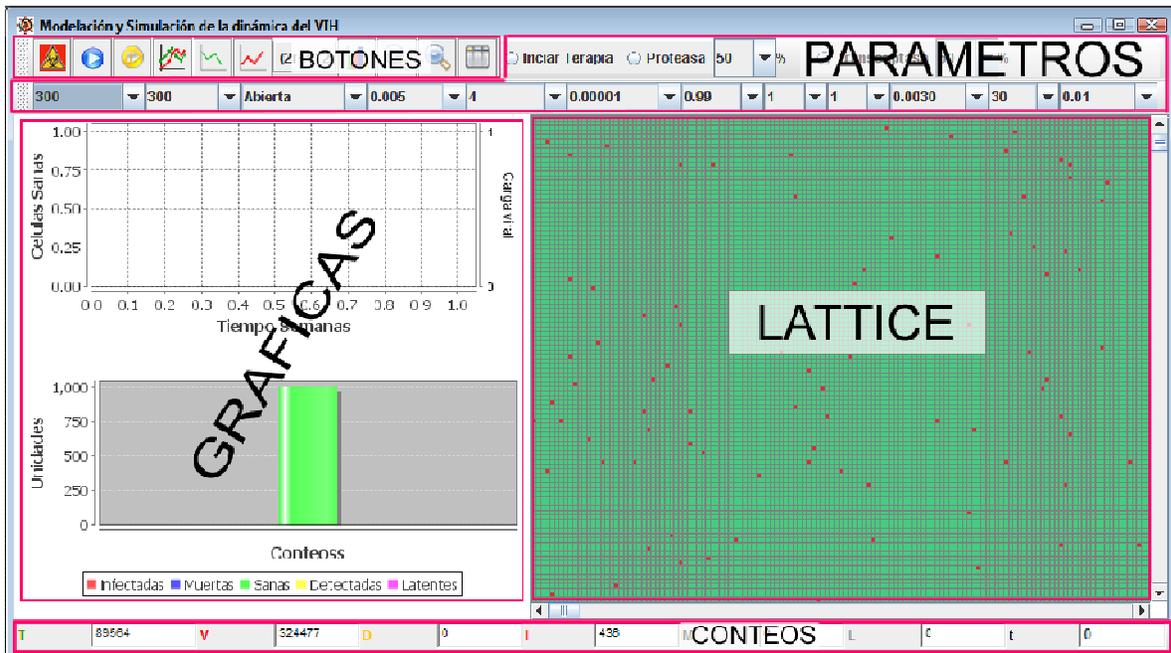


Figura 2. Elementos de la pantalla principal.

Lattice

En esta área es donde se visualiza la simulación, se muestra la evolución temporal de las densidades de células sanas (verdes), infectadas (rojas), infectadas detectadas (amarillo), muertas (negras), latentes (blancas) y protegidas (magenta). Ver Figura 3.

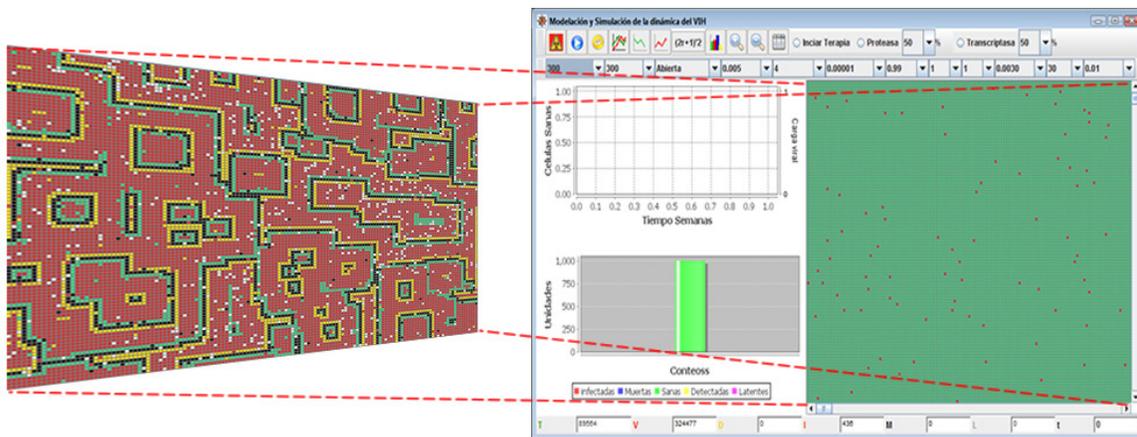


Figura 3. Área de lattice

Gráficas

En el área de gráficas se muestra una gráfica espacio-temporal de las células sanas (línea verde) y de la carga viral (línea roja) y una gráfica de barras con los conteos de cada una de las células, ver Figura 4.

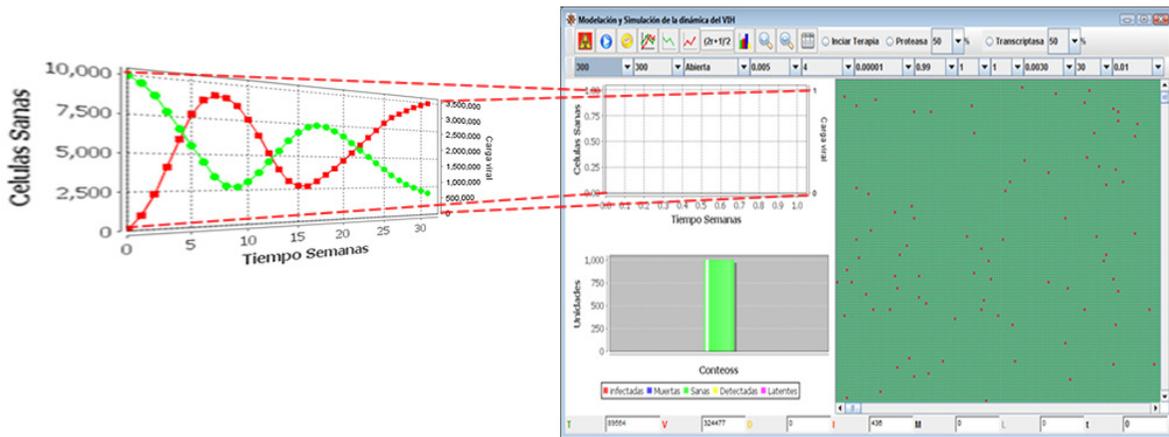


Figura 4. Área de gráficas

Conteos

En el área de conteos se muestran los totales de cada una de las células en cada paso de tiempo. T = células sanas, V = carga viral, D = células detectadas, I = células infectadas, M = células muertas, L = células latentes, t = semanas. Ver Figura 5.

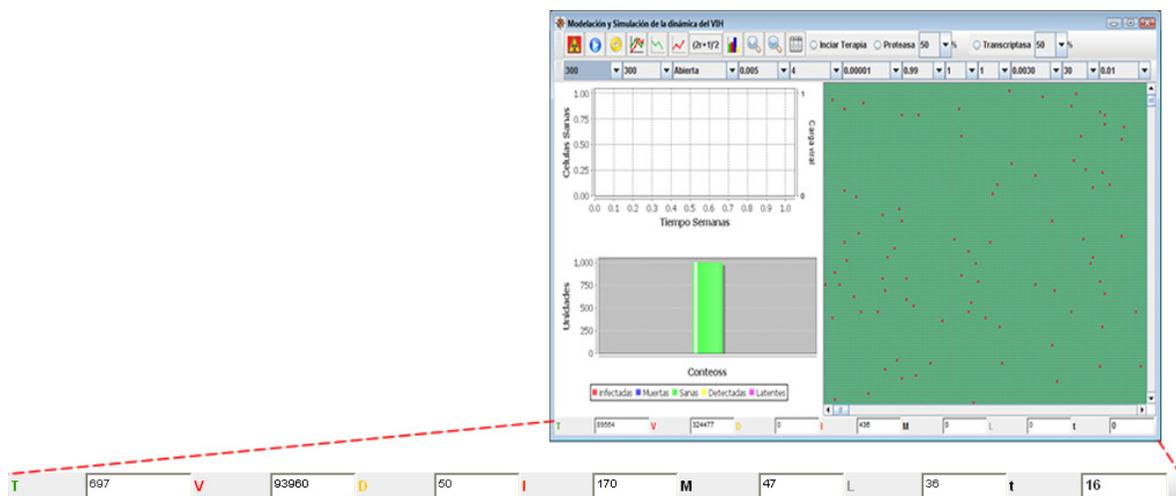


Figura 5. Área de conteos

Parámetros

Contiene las variables que rigen el comportamiento del AC dentro de la simulación. Estas variables se deben cambiar antes de la simulación conforme el usuario lo desee. Estas variables son las necesarias para poder desarrollar una simulación del comportamiento del VIH. Ver Figura 6.



Figura 6. Área de parámetros

Los parámetros utilizados son los siguientes, ver figura 4 de izquierda a derecha: ancho de la lattice, alto de la lattice, frontera, probabilidad de infección durante la etapa aguda, tiempo de respuesta del sistema inmunológico, probabilidad de infección en la etapa crónica, probabilidad de reemplazo de células muertas por células sanas, numero de células infectadas necesarias para infectar una célula sana, numero de células detectadas necesarias para infectar una células sana, probabilidad activación de células latentes, numero de semanas que una célula latente permanece en estado latente y probabilidad de que una célula sana se vuelva latente. En la parte superior de la figura 4 se muestran las probabilidades para los dos tipos de fármacos (proteasa y transcriptasa) manejados en este modelo.

Botones

Contiene los botones para poder realizar o detener la simulación además de poder visualizar las gráficas de la simulación, obtener todos los conteos celulares y hacer un zoom de la lattice, ver Figura 7.



Figura 7. Área de botones

Una vez configurados todos los parámetros podemos dar comienzo a la simulación.



Botón para iniciar contagio, esto es, inicializa la lattice de acuerdo a una probabilidad de infección.



Botón para iniciar la evolución de manera automática.



Botón para detener la simulación.



Botón para iniciar o continuar la evolución del AC paso a paso.



Botón para visualizar la gráfica que representa el conteo de células sanas y de cargas virales, la gráfica que se desplegará se muestra en la Figura 8.

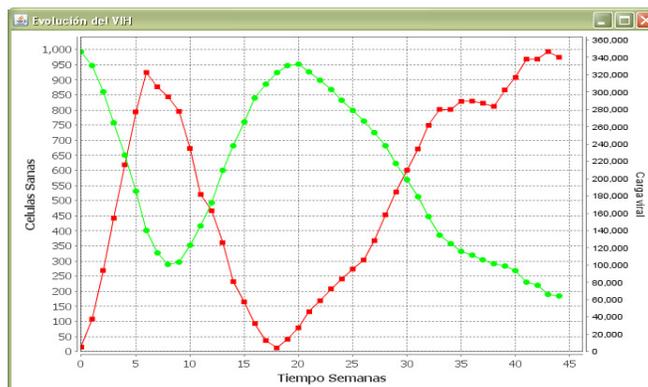


Figura 8. Gráfica espacio-temporal del conteo de células sanas (línea verde) e infectadas (línea roja)



Botón que muestra una gráfica de barras de todos los conteos celulares. La gráfica generada se muestra en la Figura 9.

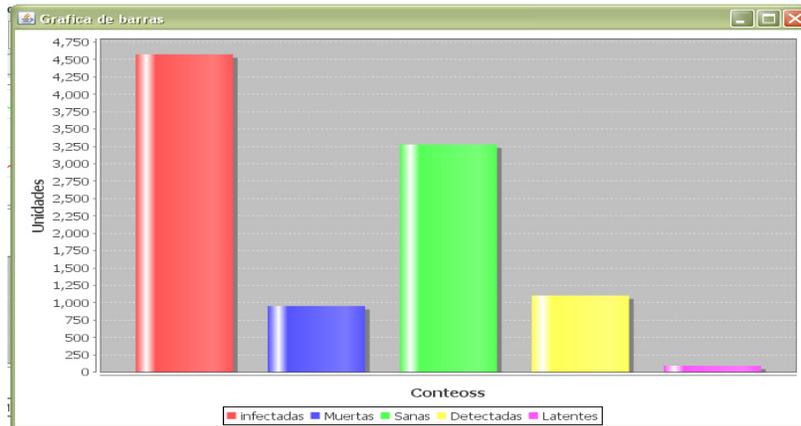


Figura 9. Gráfica de barras de los conteos celulares. Rojo = células infectadas, azul= células muertas, verde = células sanas, amarillo = células detectadas, rosa = células latentes.



Botón de zoom out, permite acercar la lattice.



Botón de zoom in, permite alejar la lattice.



Botón que muestra almacena en un grid todos los conteos celulares. Ver Figura 10.

Conteo de Celulas por semana								
Sanas	Infectadas	CargaViral	Detectadas	Muertas	Latentes	Tiempo		
9955	45	34391	0	0	0	0		
9601	394	283913	0	5	0	1		
8930	1065	708200	0	5	0	2		
7996	1999	1277295	0	5	0	3		
6891	3102	1932727	0	7	0	4		
5791	4160	2524254	44	5	0	5		
4728	4878	2885677	348	46	0	6		
3769	5161	2992471	672	352	46	7		
3292	5015	2853506	935	683	75	8		
3278	4576	2576568	1103	951	92	9		
3653	4006	2244138	1101	1124	116	10		
4240	3425	1905350	1066	1122	147	11		
4849	2932	1640071	954	1084	181	12		
5445	2568	1449042	789	979	219	13		
5943	2326	1310037	664	801	266	14		
6218	2259	1291784	532	680	311	15		
6311	2288	1324515	484	549	368	16		
6239	2382	1383592	460	501	418	17		
6000	2636	1550681	426	480	458	18		
5638	2985	1765699	422	452	503	19		
5203	3354	1980879	466	437	540	20		
4629	3810	2264119	512	489	560	21		
4066	4258	2520488	555	539	582	22		
3476	4659	2750367	680	586	599	23		
2889	5031	2962327	771	703	606	24		
2436	5322	3114045	836	797	609	25		
2097	5464	3161627	968	869	602	26		
1826	5580	3220953	1003	991	600	27		
1656	5633	3240085	1081	1033	597	28		
1499	5658	3251557	1143	1105	595	29		
1393	5716	3304681	1125	1180	586	30		
1373	5785	3343508	1111	1153	578	31		
1275	5901	3420915	1119	1140	565	32		

Figura 10. Conteos celulares

Ejecutar aplicación

Para ejecutar el sistema de “modelación y simulación de la dinámica de un fármaco usado para la infección del VIH” se debe ingresar el CD, ingresar a la carpeta “MSDVIH” y dar doble click en el icono “MSDVIH.jar”, aparecerá la interfaz del sistema.



Figura 11. Icono del sistema

Ejemplo de simulación

Para crear una simulación de deben de seguir los siguientes pasos:

1. Configurar el tamaño de la lattice
2. Elegir el tipo de frontera
3. Configurar todos los parámetros o bien dejar los parámetros que aparecen por default
4. Iniciar simulación
5. Observar Gráficas

6. Detener simulación
7. Observar los conteos celulares
8. Habilitar las probabilidades de efectividad de fármacos
9. Reiniciar simulación
10. Realizar una nueva simulación con una configuración inicial diferente

Tamaño de la lattice

El tamaño de la lattice puede incrementar el número de células, por default tiene un tamaño de $L=50 \times L=20$. Para configurar el tamaño de la lattice debemos de seleccionar los primeros dos parámetros del área de parámetros.

Tipo de frontera

Después de haber indicado el tamaño de la lattice, se debe elegir el tipo de frontera para el AC. Los tipos de frontera son: (i) Abierta y (ii) periódica. La frontera abierta considera que existen células fuera de los bordes de la lattice y estas células se les asocia un estado del conjunto de estados del AC. La frontera periódica considera que los bordes de la lattice están conectados unos con otros.

Configuración de todos los parámetros

Una vez cargado nuestro entorno gráfico donde se generará el comportamiento del AC, debemos de configurar las variables que rigen la evolución de las células.

Probabilidad de infección durante la etapa aguda

Se distribuirán células infectadas de manera aleatoria con una probabilidad P_{vih} (en el tiempo $t = 0$), esta probabilidad infecta 1 de 100 ó 1 de 1000 células, es decir, el rango de valores es de $P_{vih} = 0.01$ a $P_{vih} = 0.001$ para cualquier configuración inicial. Ver Figura 12.



Figura 12. Parámetro de infección inicial

Tiempo de respuesta del sistema inmunológico

Este parámetro representa el tiempo que le toma al sistema inmunológico detectar las células infectadas y generar una respuesta específica para poder eliminarla. Los valores para este parámetro van de 1 hasta 8. Ver Figura 13.



Figura 13. Parámetro de respuesta del sistema inmunológico

Probabilidad de infección en la etapa crónica

Durante la etapa crónica se infectan células en un rango de 1 de 100 ó 1 de 1000 células, es decir, el rango de valores es de $P_{vih} = 0.01$ a $P_{vih} = 0.001$ para cualquier configuración inicial. Ver Figura 14.



Figura 14. Parámetro de infección durante la etapa crónica

Probabilidad de reemplazo de células muertas por células sanas.

Este parámetro ayuda indica la probabilidad que tiene el sistema inmunológico para reponer células sanas. Ver Figura 15.



Figura 15. Parámetro de ingreso de nuevas células.

Número de células infectadas necesarias para infectar una célula sana

Este parámetro indica el número de células infectadas que se necesitan dentro de la vecindad para infectar a la célula central de la vecindad. Ver Figura 16.



Figura 16. Parámetro de células infectadas necesarias para infectar dentro de la vecindad

Número de células detectadas necesarias para infectar una célula sana

Este parámetro indica el número de células detectadas que se necesitan dentro de la vecindad para infectar a la célula central de la vecindad. Ver Figura 17.



Figura 17. Parámetro de células detectadas necesarias para infectar dentro de la vecindad

Probabilidad activación de células latentes

Indica la probabilidad que tiene una célula latente se active y se convierta en una célula infectada. Ver Figura 18.



Figura 18. Parámetro de activación de células latentes

Número de semanas en que una célula latente permanece en estado latente

Este parámetro indica el número de semana que una célula latente permanece en estado de latencia. Ver Figura 19.



Figura 19. Parámetro de activación de células latentes

Probabilidad de que una célula sana se vuelva latente.

Este parámetro indica la probabilidad en que una célula sana  durante el periodo de latencia se vuelve una célula latente. Ver Figura 20.



Figura 20. Parámetro de Probabilidad de latencia

Probabilidades para los dos tipos de fármacos (proteasa y transcriptasa).

El parámetro de fármacos indica su efectividad de sanar a las células sanas. Para iniciar la terapia se debe seleccionar el radioButton que dice iniciar terapia, una vez seleccionado, se debe seleccionar alguno de los dos fármacos o bien seleccionar ambos fármacos. Ver Figura 21.



Figura 21. Parámetro de Probabilidad de latencia