

# Un primer encuentro con la modelación de enfermedades virales: el caso del virus HTLV-I

Horacio Gómez Acevedo

Departamento de Ciencias Matemáticas y Estadísticas

Universidad de Alberta

Edmonton

Alberta T2G-1G2

Canadá

horacio\_acevedo@yahoo.com

## 1. Introducción

Las enfermedades virales han estado siempre presentes en la historia del hombre. En la *Ilíada* de Homero se describe a Héctor como “rabioso”, y aún ahora los restos momificados de Ramsés V muestran marcas de varicela. El imperio azteca se vió doblegado ante la epidemia de viruela transportada por las tropas de Hernán Cortés. En la década de los 80’s se descubrió el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y con ello la pandemia del SIDA. Más recientemente, la repentina aparición del SARS paralizó prácticamente a la ciudad de Toronto por un par de meses. En estos momentos existen varios puestos de monitoreo alrededor del mundo para prevenir la próxima epidemia de influenza que presumiblemente se originará en Asia.

Resulta verdaderamente sorprendente que una entidad con tan sólo unos nanómetros de diámetro pueda causar tan severos estragos en nuestra sociedad. Igualmente sorprendente es la exquisita simplicidad de los virus: una cubierta de glicoproteínas, enzimas y material genético. Los virus desafían la noción de vida como comúnmente se conoce pues, al mismo tiempo que poseen características propias de un ser vivo,

carecen de procesos metabólicos capaces de producir energía y no se pueden reproducir a sí mismos sin una intervención externa.

Las epidemias virales producen un miedo generalizado en la población debido a las altas tasas de mortandad y los diversos mecanismos de transmisión. En *La Peste*, Albert Camus esboza una ciudad de Orán devastada por la peste bubónica transmitida por unos roedores. Los oraneses estoicamente se mantienen en una ciudad acorralada por el letal enemigo y la desesperanza. Ante este escenario cabe preguntarse: ¿será posible que la raza humana desaparezca como resultado de una infección viral?. A esta pregunta no se podrá responder con absoluta certeza, mas la historia natural del hombre ha demostrado que la raza humana ha sido capaz de sobrevivir pandemias en el pasado. La razón principal de esta sobrevivencia radica en el evolucionado sistema inmunológico que el hombre posee.

El sistema inmunológico cuenta con diversos tipos de células que actúan de manera coordinada para eliminar agentes patógenos. La respuesta inmune se clasifica en dos tipos: inata y adaptativa. La primera respuesta siempre actúa de la misma forma y no es específica de ninguna infección, pero su eficacia se ve incrementada por la celeridad con la que actúa. Entre los ejemplos de esta respuesta se encuentran las superficies mucosas que atrapan agentes patógenos, la respuesta inflamatoria, etc. La respuesta adaptativa, pese a tomar más tiempo en actuar, se especializa en cierto tipo de patógeno y elimina selectivamente a células infectadas. La respuesta adaptativa tiene la capacidad de “recordar” agentes patógenos y evitar así una nueva infección por el mismo invasor.

Mas surge la interrogante ¿cómo se puede describir en términos cuantitativos la escaramuza que sostiene el sistema inmunológico y las células infectadas por un cierto virus?. Aquí se presentará una metodología que muestra una manera de incorporar la maquinaria matemática para describir un cierto proceso infeccioso. Esta emulación biológica tiene sus inconvenientes, pues se deben considerar solamente los procesos “relevantes” de la infección al mismo tiempo que se debe estar pendiente de no complicar innecesariamente el problema. El aserto “trata de simplificar lo más posible, ¡pero no más!” de Albert Einstein tiene validez en la modelación biológica. Lamentablemente en la biología no existen leyes tan fundamentales como las leyes de Newton en la mecánica clásica. Más aún, la virología e inmunología son ramas que constantemente evolucionan ya que cada día son descubiertos nuevos genes, proteínas y hasta virus. El investigador matemático tiene una gran motivación cuando se embarca en un trabajo que puede reper-

cutir seriamente en el entendimiento de estos procesos biológicos. La *virología matemática* es, a juicio del autor, una disciplina viva y apasionante debido a la sutil belleza de este microcosmos y a los retos matemáticos que impone la modelación biológica.

Para este artículo se ha escogido para la modelación el virus de leucemia de células T humanas de tipo I (HTLV-I por sus siglas en inglés). Como no se supone que el lector esté familiarizado con la inmunología, se dará una descripción burda del sistema inmunológico así como del proceso infeccioso del virus HTLV-I. En seguida se planteará el modelo en términos matemáticos y se mostrará cómo los resultados analíticos se pueden traducir en inferencias biológicas. Al final del artículo el lector encontrará las conclusiones y una breve guía bibliográfica.

## 2. El sistema inmunológico

Después de 400 millones de años de evolución el sistema inmunológico es un afinado sistema de señalamientos y activaciones que permiten librar al organismo de la mayoría de infecciones. Debido a que las infecciones virales tardan más tiempo en ser combatidas, se pondrá mayor atención a la respuesta adaptativa. Las células más importantes para esta respuesta son los linfocitos. Las sustancias ajenas al sistema que inducen una respuesta adaptativa son llamados *antígenos*. Existen a su vez dos tipos de repuestas adaptativas inmunes que se denominan humoral y mediada celularmente. La respuesta humoral está representada por los denominados *anticuerpos* producidos por las células B. La respuesta mediada celularmente está orquestada por las células T (o linfocitos T). Las células T a su vez se dividen principalmente en dos tipos funcionalmente distintos: CD4 y CD8. Esta clasificación se deriva de los receptores que los linfocitos T poseen en su superficie. Además de estas células, existe un arsenal completo que se activa para eliminar toda clase de antígenos.

Las células T circulan incesantemente en el torrente sanguíneo y el sistema linfático viz. páncreas, timo, hígado y nodos linfáticos. Estas células están encargadas de escrutar a las demás células buscando fragmentos de antígenos (llamados *péptidos*) para que sean activadas. Las células T segregan sustancias llamadas *citokinas* cuando se ven activadas por un péptido. Las citokinas segregadas por las células CD4 estimulan la proliferación y la llegada de otras células para eliminar a la célula infectada. Por otra parte, las citokinas de las células CD8

contienen toxinas que perforan la membrana de la célula infectada. La figura 1 sintetiza gráficamente todos estos conceptos.

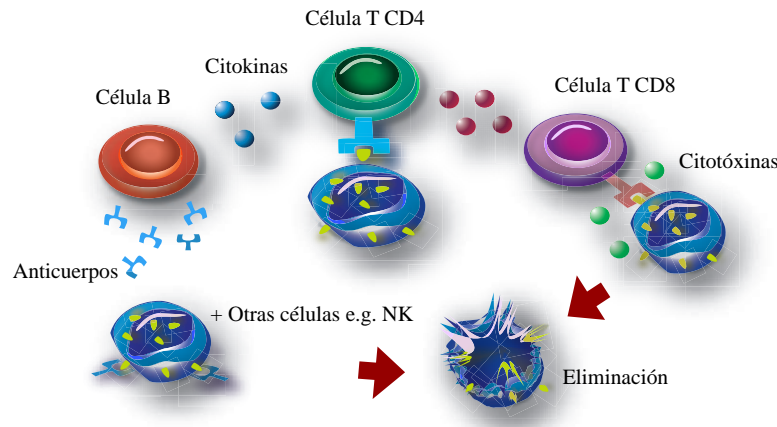


Figura 1: Respuesta inmunológica adaptativa.

### 3. La infección con HTLV-I

En 1977, K. Takatsuki y sus colaboradores [20] describieron una nueva enfermedad que denominaron leucemia de células T del adulto (ATL por sus siglas en inglés) en Japón. Un par de años más tarde, en el laboratorio de Robert Gallo [19] se descubrió el primer retrovirus nombrado virus de células T humanas de tipo I (HTLV-I por sus siglas en inglés). El descubrimiento del HTLV-I mereció la introducción de la familia *retroviridae* en la clasificación de los virus. El resultado de estos trabajos experimentales sirvió para relacionar al HTLV-I como el agente causante de la leucemia de células T del adulto. El HTLV-I también estableció el primer ejemplo de un virus causante de cáncer en los humanos; por tal motivo el HTLV-I es también reconocido como un *oncovirus*. Cabe mencionar que el mismo virus es capaz de producir una infección neurológica denominada mielopatía asociada al HTLV-I o paraparesia espástica tropical (HAM/TSP por sus siglas en inglés). En la figura 2 aparecen partículas virales de HTLV-I.

En nuestros días, se estima que el número de personas portadoras del HTLV-I oscila entre los 10 y 20 millones alrededor del mundo. Esta infección es endémica en Japón y las islas del Caribe. También se han reportado casos de portadores del virus en América del Sur, África central y Medio Oriente. Resulta interesante que el mismo virus provoque

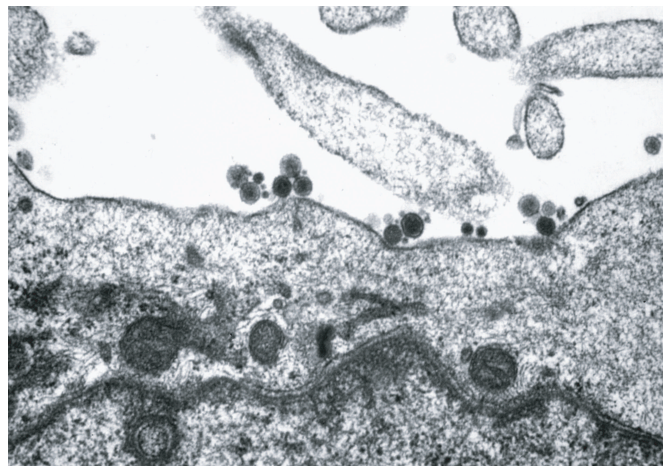


Figura 2: Fotografía con microscopio electrónico de las diminutas partículas virales de HTLV-I fuera de la célula (Cortesía de Steven Jacobson).

tan diferentes enfermedades. Más intrigante es saber que una pequeña fracción de los infectados desarrolla una de las enfermedades arriba citadas, mientras que el resto permanecen sin presentar sintomatología alguna.

Pero el lector se preguntará ¿por qué la denominación de retrovirus? En los procesos celulares se sabía que el ADN podía transcribir ARN y que este último podía sintetizar proteínas. Esto se describía de manera simplificada como  $\text{ADN} \rightarrow \text{ARN} \rightarrow \text{proteína}$ . Los investigadores se sorprendieron cuando Howard Temin y David Baltimore descubrieron que el ARN podía inducir proteínas derivadas del ADN, es decir, se tiene ¡ $\text{ARN} \rightarrow \text{ADN} \rightarrow \text{proteína}$ !. En 1975, por el descubrimiento de tal proceso, Temin y Baltimore fueron galardonados con el premio Nobel de medicina y fisiología. El proceso inverso fué nombrado transcripción inversa y los virus que utilizan tal proceso de transcripción fueron denominados retrovirus.

El ciclo de vida de los retrovirus puede ser descrito burdamente como sigue. Las partículas virales buscan un receptor para enganchar su cubierta con la membrana celular. En el caso del HTLV-I, tal receptor se cree que es GLUT-1 que regula la entrada de glucosa a la célula. La partícula viral perfora la membrana celular e introduce al citoplasma ARN, transcriptasa inversa e integrasa. La transcriptasa inversa produce entonces ADN viral. Este ADN es integrado a la célula huésped

con la ayuda de la integrasa. Una vez que la célula huésped cuenta con el ADN viral, toda la maquinaria celular producirá proteínas que conlleven a la formación del virus. Finalmente los virus ensamblados abandonarán a la célula llevándose consigo parte de la membrana celular como abrigo. La figura 3 describe gráficamente este proceso.

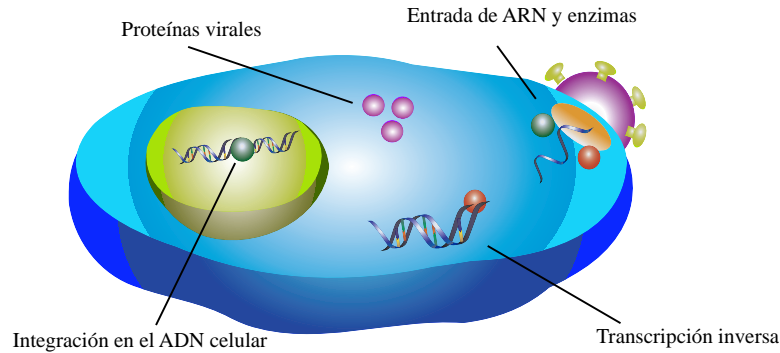


Figura 3: Ciclo infeccioso de un retrovirus

#### 4. ¿Cómo modelar el proceso infeccioso a nivel celular?

Como se describió arriba, la interacción entre los elementos del sistema inmunológico y los agentes patógenos mimetizan a los modelos de depredador-presa ampliamente estudiados en epidemiología matemática. En este microambiente, el depredador puede verse como los agentes patógenos y la presa como un conjunto especial de células a las que el invasor infecta. Se modelarán los eventos celulares de manera análoga a como se hace en epidemiología. Esta extensión no deja de ser riesgosa, pues se ignoran procesos que ocurren a nivel local e.g. quimiotaxis, respuesta inflamatoria, etc. Sin embargo, una ventaja es que el gran número de células restringidas a moverse en el cuerpo humano agrega cierto grado de realismo a esta extensión epidemiológica. Es importante enfatizar que tanto la epidemiología matemática como la virología matemática merecen sendos análisis que deben interpretarse en su justo contexto. Por ejemplo, las células se pueden dividir a sí mismas en un proceso llamado mitosis y tal evento no tiene similitud en la población humana.

Debido a que el HTLV-I infecta principalmente a linfocitos T CD4, se puede restringir el estudio a este grupo hematológico. Se dividirá pues

la población de células T CD4 en dos clases (o compartimentos): células sanas (susceptibles) e infectadas. En esta clasificación se ignoran las peculiaridades de la célula e.g. grado de envejecimiento, estado de activación, etc. En otras palabras, en cada compartimento se consideran representantes “promedio” que sintetizan las características de la clase. La dinámica del proceso infeccioso se representa en la figura 4 en lo que es llamado diagrama de transferencia.

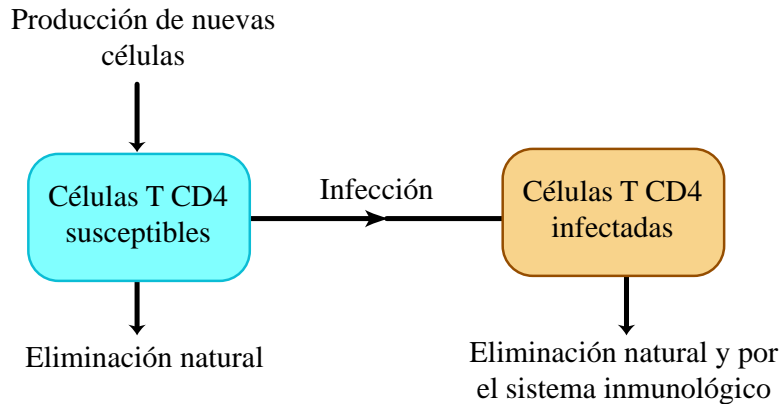


Figura 4: Diagrama de transferencia

Sean  $x(t)$  e  $y(t)$  el número de células T CD4 susceptibles e infectadas, respectivamente, en el tiempo  $t$ . Debido a que la transmisión de HTLV-I requiere un contacto celular directo, se puede considerar que la tasa de infección es proporcional al producto del número de células sanas e infectadas, es decir  $\beta x(t)y(t)$  (suponer que la tasa de infección sea proporcional al producto  $x(t)y(t)$ , tiene como fundamento la *ley de acción de masas* bajo el supuesto de que todos los encuentros son igualmente probables.) La constante  $\beta$  sintetiza la eficiencia del proceso infeccioso, p. ej. el número de contactos efectivos capaces de transmitir la infección, la probabilidad de que se produzca contacto, etc. Las células T se generan a partir de células progenitoras de la médula ósea; una vez que abandonan la médula, las células precursoras T se dirigen al timo o páncreas para diferenciarse en células T CD4. El proceso de selección y maduración es complejo, por lo tanto se considerará el caso más simple de producción en el que las células susceptibles son generadas a un ritmo constante  $\lambda$ . También se considera que el promedio de vida de una célula T CD4 sana es  $1/\mu_1$ , y el correspondiente valor para un célula infectada es  $1/\mu_2$ . Los parámetros  $\mu_1$  y  $\mu_2$  pueden diferir debido a la respuesta inmunológica. Las consideraciones previas son traducidas en el siguiente sistema de ecuaciones diferenciales ordi-

narias.

$$\begin{aligned}x'(t) &= \lambda - \mu_1 x(t) - \beta x(t)y(t) \\y'(t) &= \beta x(t)y(t) - \mu_2 y(t)\end{aligned}\tag{1}$$

En la ausencia de células T CD4 infectadas con HTLV-I, en el sistema (1) se tiene  $y = 0$ , y el número de células sanas se aproxima al límite  $x_0 = \frac{\lambda}{\mu_1}$  cuando  $t$  tiende a infinito. El punto de equilibrio  $P_0 = (x_0, 0)$  del sistema (1) se le denomina *punto de equilibrio en ausencia de infección*. El que se establezca una infección crónica depende del parámetro denominado *número básico de reproducción* y se le denota regularmente por  $R_0$ . Este número se define como el número de células infectadas que produce una sola célula infecciosa a lo largo de su vida cuando se le coloca en un conglomerado de células todas ellas susceptibles y sanas. Para el modelo (1), el número básico de reproducción está dado por

$$R_0 = \frac{\lambda\beta}{\mu_1\mu_2}.\tag{2}$$

Si  $R_0 < 1$ , las células infectadas serán eliminadas, pues en principio, cada célula infectada no producirá otra célula infectada. Por el contrario, cuando  $R_0 > 1$ , cada célula infectada producirá, al menos, otra célula igualmente infectada, provocando que la infección se vuelva crónica.

El cálculo del número básico de reproducción normalmente se obtiene del análisis de la estabilidad local del punto de equilibrio  $P_0$ . Dada la relevancia de  $R_0$  debe procederse con cautela al definirlo, pues dicho parámetro debe de tener una interpretación biológica. En este simplificado ejemplo, se puede interpretar  $R_0$  de la siguiente manera: cuando la infección no está presente, en el sistema hay  $x_0$  células susceptibles. Una vez que una célula infectada con HTLV-I se introduce, ésta producirá  $\beta x_0$  células infectadas durante su promedio de vida  $\frac{1}{\mu_2}$ . Finalmente,  $R_0$  será el producto de todas estas cantidades.

Los puntos de equilibrio del sistema (1) vienen dados por  $P_0 = (x_0, 0)$  y  $P_1 = (x^*, y^*)$ , en donde

$$\begin{aligned}x^* &= \frac{x_0}{R_0}, \\y^* &= \frac{\mu_1}{\beta}(R_0 - 1).\end{aligned}\tag{3}$$

A  $P_1$  se le denomina el *punto de equilibrio crónico*. En términos biológicos, los valores que  $x$  e  $y$  deben estar localizados en el interior primer cuadrante, es decir  $x > 0$  e  $y > 0$ . Luego la existencia del punto  $P^*$



en la región mencionada se obtiene si y solamente si  $R_0 > 1$ . Utilizando el principio de invariancia de LaSalle se puede demostrar que si  $R_0 \leq 1$ , el punto de equilibrio en ausencia de infección  $P_0$  es globalmente asintóticamente estable. Esto significa que para cada vector inicial  $\vec{x}_{inicial} = (x(0), y(0))$ , la solución  $\vec{x} = \vec{x}(t; \vec{x}_{inicial})$  de (1) se aproxima eventualmente a  $P_0$ . De manera análoga, cuando  $R_0 > 1$ , cada solución de (1) se aproxima al punto de equilibrio crónico  $P_1$  (considerando por supuesto que  $\vec{x}_{inicial}$  se encuentra en el primer cuadrante). El último aserto se puede demostrar utilizando el criterio de Dulac aunado a nociones de persistencia de sistemas dinámicos.

En la expresión (3) se observa la relevancia del número básico de reproducción. Cuando  $R_0 \gg 1$ , el número de células infectadas con HTLV-I aumenta mientras que el número de células susceptibles decrece. Suena razonable entonces tratar de controlar la infección reduciendo los parámetros involucrados en la relación (2). En fechas recientes, experimentos con primates [15] demostraron que la infectividad del HTLV-I puede reducirse con zimoduvin (esta sustancia inhibe la transcripción inversa y fué originalmente diseñada para combatir el VIH). Esto dice que, en principio, la constante de infección  $\beta$  puede reducirse. Análogamente, si se incrementa la efectividad del sistema inmunológico (p. ej. con la introducción de anticuerpos clonados) se tendría un aumento en  $\mu_2$ , y por tanto una reducción en  $R_0$ .

Pero ¿cuánto tiempo tarda la infección en desaparecer? Para tener una idea aproximada, se puede suponer que  $x \approx \frac{\lambda}{\mu_1}$ , entonces la segunda expresión de (1) implica que  $y(t) \approx y(0) \exp(\mu_2(R_0 - 1)t)$ . Por lo tanto, si había un número  $N$  de células infectadas originalmente, tomará aproximadamente un tiempo  $\frac{\ln N}{\mu_2(1 - R_0)}$  para terminar con casi todas las células. Un razonamiento análogo muestra que cuando  $R_0 > 1$ , el número de células infectadas se duplicará en un tiempo  $\frac{\ln 2}{\mu_2(R_0 - 1)}$ . Es interesante notar que para este segundo caso el tiempo requerido para la duplicación no depende del número de células infectadas originalmente.

Las siguientes simulaciones numéricas darán una mejor idea de la manera en que se aproximan las soluciones al respectivo punto de equilibrio. Cabe mencionar que los valores de los parámetros se encuentran en rangos comúnmente usados en la literatura. Se usará un valor de  $\lambda = 20$  células por día por  $\text{mm}^3$ . En un individuo sano, el promedio de células T CD4 oscila entre las 1000 células por  $\text{mm}^3$  de sangre. Por lo tanto, se puede suponer una tasa de eliminación de las células sanas de  $\mu_1 = 0.02$  (día)<sup>-1</sup> por  $\text{mm}^3$ . Se supondrá que las células infectadas son eliminadas rápidamente y que su promedio de vida es una décima parte de aquel de las células sanas, es decir  $\mu_2 = 0.2$  (día)<sup>-1</sup> por  $\text{mm}^3$ .

Se pondrá primeramente  $\beta = 1.9 \times 10^{-4}$  células/día/mm<sup>3</sup>. Si se considera que originalmente hay 1000 células T CD4 sanas y 200 células infectadas, las soluciones se comportarán como en la figura 5a. Cabe notar que en dicha figura  $R_0 = 0.95$ , por lo tanto las células infectadas eventualmente desaparecerán y el número de células sanas alcanzará el nivel promedio mediante oscilaciones forzadas. Ahora bien, si se pone  $\beta = 1.03 \times 10^{-3}$  células/día/mm<sup>3</sup> (una aproximación propuesta por Alan Perelson) se tiene  $R_0 = 5.15$ , y por tanto, usando los mismos valores iniciales, se obtiene un comportamiento mostrado en la figura 5b. En esta última figura se observa que las células infectadas no son eliminadas y su número se aproxima al punto de equilibrio mediante oscilaciones forzadas.

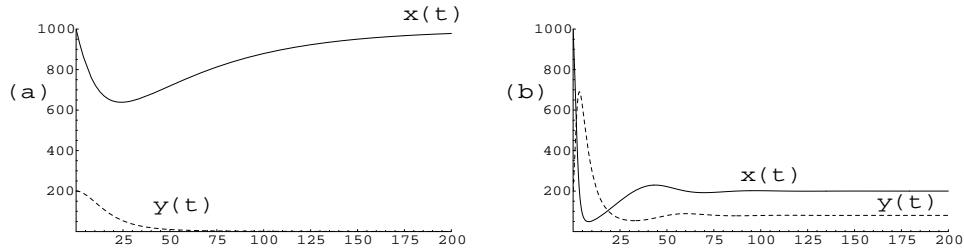


Figura 5: Simulación numérica del sistema (1). En (a)  $R_0 < 1$ , mientras que en (b) se tiene  $R_0 > 1$

Los pacientes infectados con HTLV-I pueden pasar décadas sin registrar ninguna complicación relacionada con el virus. Esta largo período de latencia sugiere la presencia de la respuesta citotóxica. Más aún, en pacientes con HAM/TSP se ha detectado una alta concentración de células T CD8 en el torrente sanguíneo así como en el sistema nervioso central. Por tal motivo, suena razonable considerar un nuevo compartimento formado por células T CD8. Sea pues  $z(t)$  el número de células T CD8 que se encuentran activadas para eliminar células T CD4 infectadas con HTLV-I en el tiempo  $t$ . El siguiente sistema describe la dinámica de dicha interacción.

$$\begin{aligned} x'(t) &= \lambda - \mu_1 x(t) - \beta x(t)y(t), \\ y'(t) &= \beta x(t)y(t) - \mu_2 y(t) - \gamma y(t)z(t), \\ z'(t) &= \gamma y(t)z(t) - \mu_3 z(t). \end{aligned} \quad (4)$$

Se considera que la eliminación de células infectadas también obedece a una ley de acción de masas con constante  $\gamma$ ; dicha constante sintetiza la eficiencia de las células citotóxicas CD8 para eliminar células infectadas. Se presume también que la vida promedio de las células T CD8 es  $\frac{1}{\mu_3}$ .

Para el sistema (4) se puede verificar que la dinámica está gobernada por el número básico de reproducción descrito en (2) y el siguiente parámetro:

$$R_1 = \frac{\lambda\beta\gamma}{\mu_2(\mu_1\gamma + \beta\mu_3)}. \quad (5)$$

A este último parámetro Martin Nowak y Robert May [17] lo llaman el *número básico de reproducción en la presencia de la respuesta inmunológica*. Nótese que  $R_1 < R_0$ .

Con las notaciones anteriores, los puntos de equilibrio del sistema (4) son:  $P_0 = (x_0, 0, 0)$ ,  $P_1 = (x^*, y^*, 0)$  y  $P_2 = (x_*, y_*, z_*)$ , en donde

$$\begin{aligned} x_* &= \frac{\mu_2 R_1}{\beta}, \\ y_* &= \frac{\mu_3}{\gamma}, \\ z_* &= \frac{\mu_2(R_1 - 1)}{\gamma}. \end{aligned} \quad (6)$$

De aquí se observa que el punto  $P_2$  tiene coordenadas positivas si y solamente si  $R_1 > 1$ . A partir de la expresión para  $y_*$  se infiere que, en equilibrio, el número de células T CD4 infectadas es inversamente proporcional a la eficiencia de los linfocitos T CD8 para eliminar células infectadas. También es de esperarse que entre mayor sea el promedio de vida de los linfocitos CD8, menor será el valor de  $y_*$ .

El análisis matemático de las soluciones del sistema (4) es más delicado. Sin embargo, mediante el uso de matrices compuestas [16], por ejemplo, se puede probar que los puntos de equilibrio  $P_0$ ,  $P_1$  y  $P_2$  son globalmente estables en el primer octante cuando  $R_0 \leq 1$ ,  $R_1 \leq 1 < R_0$  y  $R_1 > 1$  respectivamente. Es decir, cualquier solución  $\vec{x}(t; \vec{x}_{inicial})$  del sistema (4) cuyo vector inicial  $\vec{x}_{inicial} = (x(0), y(0), z(0))$  tenga coordenadas positivas se aproxima eventualmente a:

- (i) el punto de equilibrio en ausencia de infección  $P_0$ , cuando  $R_0 \leq 1$ ;
- (ii) el punto de equilibrio  $P_1$ , cuando  $R_1 \leq 1 < R_0$ ;
- (iii) el punto de equilibrio  $P_2$  cuando  $R_1 > 1$ .

Este aserto merece una interpretación en términos biológicos. Primeramente, recuérdese que del análisis del sistema (1) se concluye que la infección se vuelve crónica cuando  $R_0 > 1$ . Segundo, a partir de las partes (ii) y (iii) se infiere que  $R_1$  determina si la respuesta mediada

celularmente se mantiene activa o no. Más específicamente, si  $R_1 \leq 1$  la respuesta citotóxica eventualmente será desactivada, mientras que cuando  $R_1 > 1$  el organismo continuará produciendo constantemente linfocitos T CD8. Es importante enfatizar que una producción incesante de sustancias tóxicas produce daño tanto a células sanas como al organismo en general. Se cree que fallas en la desactivación de los linfocitos T CD8 produce inflamación en el sistema nervioso central en los pacientes con HAM/TSP.

En la figura 6 se tiene una simulación numérica del sistema (4). Se considera un valor  $\gamma = 0.002$  células/día/mm<sup>3</sup> para (a) y un valor  $\gamma = 2 \times 10^{-4}$  células/día/mm<sup>3</sup> para (b). También se considera que la vida promedio de los linfocitos T CD8 es la misma que la de los CD4 (i.e.  $\mu_3 = \mu_1$ ). El valor inicial para  $z(0)$  es 500 linfocitos CD8 por mm<sup>3</sup> de sangre. Los valores para el resto de los parámetros fueron descritos previamente. En la simulación numérica 6(a) se presenta el caso de la desactivación de la respuesta citotóxica (i.e.  $R_1 < 1$ ). Obsérvese el declive de los linfocitos T CD8 mientras que el número de células infectadas alcanza un valor fijo positivo. Por otra parte, en la figura 6(b) se muestra el caso  $R_1 > 1$ . Note que ambas soluciones se aproximan a sendos puntos de equilibrio mediante oscilaciones forzadas. Nótese también que el nivel de células T CD8 es sensible a las variaciones en el número de células infectadas.

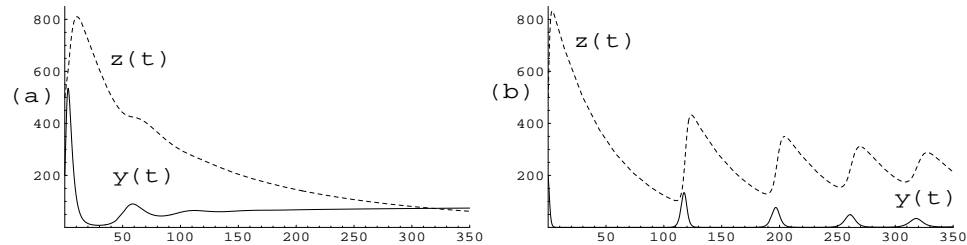


Figura 6: Simulación numérica del sistema (4). En (a)  $R_1 < 1$ , mientras que en (b) se tiene  $R_1 > 1$ . Véase el texto para detalles

Hasta aquí se deja esta primera extensión del modelo básico. Existen varios mecanismos e interacciones aún por considerar, pero estas perspectivas van más allá del alcance de este artículo. El lector interesado puede revisar el esbozo bibliográfico en la siguiente sección para proseguir en el estudio de esta área.

En esta sección, se ha descrito un modo simple de modelar una infección viral y la manera en que la infección depende del número básico de reproducción. Pero ¿se puede conocer exactamente el valor de

$R_0$  (o  $R_1$ ) para un determinado paciente? Desafortunadamente este tipo de modelación es relativamente nueva en el área médica y son pocos los investigadores que dedican esfuerzos para obtener valores de las constantes arriba mencionadas. Otra desventaja es que los experimentos son excesivamente costosos aunado a los riesgos que involucra el trabajo con virus en ambientes controlados. Sin embargo, en los próximos años debe de ser posible conocer algunos valores involucrados, mientras que otros podrán ser obtenidos indirectamente a través de modelos similares a los aquí expuestos.

## 5. Conclusiones y recomendaciones bibliográficas

En una interminable lucha por la supervivencia, nuevas variantes de virus evolucionan para evadir el sistema inmunológico. Las enfermedades producidas por estos nanorganismos no solamente atentan contra la raza humana sino también a sus fuentes de consumo: ganado, cosechas, etc. Con el avènement de la tecnología médica ahora es posible generar vacunas que pueden aligerar el trabajo del sistema inmunológico. Cada día nuevos genes son estudiados y nuevos procesos celulares descubiertos. Asimismo, las técnicas de investigación virológica son cada vez más complejas.

En medio de la actual revolución científica, la modelación matemática de enfermedades tiene un amplio campo de acción. Desafortunadamente en este trabajo se tuvo que dejar a un lado muchos tópicos interesantes p. ej. mecanismos de control, efecto de la vacunación, etc. También se limitó al uso de ecuaciones diferenciales ordinarias, mas no es ésta la única aproximación al problema. Basta considerar la edad de las células en el sistema (1) para que éste se transforme en uno de derivadas parciales. Más todavía, si se considera que el proceso infeccioso no sucede de manera automática sino después de un cierto intervalo de tiempo, entonces se puede introducir ecuaciones diferenciales con retardo, etc. Todas estas extensiones deben de tener una fuerte motivación biológica antes de ser consideradas. Al mismo tiempo se debe proceder con cautela, la incorporación de consideraciones extras puede incrementar el grado de realismo al modelo, pero al mismo tiempo puede originar una matemática impenetrable.

Pese a todas las limitaciones de este artículo, se espera motivar al lector a inmiscuirse en esta apasionante área. Para ello se describe a continuación una escueta guía bibliográfica en la que el lector podrá encontrar información más completa y detallada de las áreas aquí esbozadas.

- Sistema inmunológico. Una referencia rápida para todos los conceptos mencionados se encuentra en [3], además este libro está profusamente ilustrado. Para un tratamiento más profundo se puede revisar [9].
- Virología. Para un tratamiento elemental se puede revisar [14]. Sería fantástico que se tradujese a la lengua castellana el sucinto libro [5]. Las más de 2000 páginas de [7] sirven para el análisis de infecciones particulares, lamentablemente B. N. Fields falleció hace un par de años. El libro [8] contiene información novedosa.
- Modelación Viroológica. Este campo es relativamente nuevo y el único libro que el autor puede referir es [17]
- Modelación del VIH. Los trabajos clásicos son [12] y [22] que aparecen de manera contigua en el mismo volumen de *Nature*. El trabajo de A. Perelson y colaboradores es ampliamente recomendado tanto por el profundo conocimiento biológico como por el impresionante arsenal de técnicas matemáticas utilizadas. Una excelente referencia para una modelación similar a la aquí descrita, pero para el VIH, aparece en [18].
- Infección con HTLV-I. Para el lector interesado en esta enfermedad en particular, dos referencias ampliamente recomendadas son [4] y [13]. Para una modelación de este virus se puede revisar [21], [10] y [11].
- Modelación epidemiológica. El libro clásico de Robert May y Roy Anderson [1] da una explicación de los alcances y limitaciones de los modelos de compartimentos. También se puede revisar la singular obra [6]. Más recientemente apareció [2] que también se recomienda para el lector interesado en la epidemiología matemática.

## 6. Agradecimientos

El autor agradece a Steven Jacobson del National Institutes of Health (NIH) de Estados Unidos la gentileza de proporcionar la fotografía de los virus de HTLV-I. Se agradece profundamente la invitación y motivación que el autor recibió por parte de Jorge X. Velasco Hernández para escribir el presente artículo. También se agradece el cuidadoso empeño de la persona que revisó la versión preliminar de este artículo.

## Referencias

- [1] R. M. Anderson and R. M. May. *Infectious Diseases in Humans: Dynamics and Control*. Oxford University Press, 1991.
- [2] F. Brauer and C. Castillo-Chávez. *Mathematical Models in Population Biology and Epidemiology*. Springer-Verlag, 2000.
- [3] G. R. Burmester and A. Pezzutto. *Color Atlas of Immunology*. Thieme, 2003.
- [4] A. J. Cann and I. S. Y. Chen. Human T-cell leukemia virus type I and II. En B.Ñ. Fields, D. M. Knipe, and P. M. Howley, editores, *Fields Virology*, págs 1849–1880. Lippincott-Raven Publishers, 1996.
- [5] D. H. Crawford. *The Invisible Enemy: A Natural History of Viruses*. Oxford University Press, 2000.
- [6] O. Diekmann and J. A. P. Heesterbeek. *Mathematical Epidemiology of Infectious Diseases: Model building, analysis and interpretation*. John Wiley & Sons, 2000.
- [7] B. N. Fields, D. M. Knipe, and P. M. Howley (editores). *Fields Virology*. Raven Press, 1996.
- [8] S. J. Flint, L. W. Enquist, R. M. Krug, V. R. Racaniello, and A. M. Skalka. *Principles of Virology: Molecular Biology, Pathogenesis, and Control*. American Society of Microbiology Press, 2000.
- [9] R. A. Goldsby, T. J. Kindt, B. A. Osborne, and J. Kuby. *Immunology*. W. H. Freeman and Company, 5th. edition, 2003.
- [10] H. Gómez-Acevedo and M. Y. Li. Global dynamics of a mathematical model for HTLV-I infection of T cells. *Canad. Appl. Math. Quart.*, 10:71–86, 2002.
- [11] H. Gómez-Acevedo and M. Y. Li. Backward bifurcation in a model for HTLV-I infection of CD4<sup>+</sup> T cells. *Bull. Math. Biol.*, 67:101–114, 2005.
- [12] D. D. Ho, A. U. Neuman, A. S. Perelson, W. Chen, J. Leonard, and M. Markowitz. Rapid turnover of plasma virions and CD4 lymphocytes in HIV-1 infection. *Nature*, 373:123–126, 1995.

- [13] R. Kubota, M. Osame, and S. Jacobson. Retrovirus: Human T-cell lymphotropic virus type I-associated diseases and immune dysfunction. En M. W. Cunningham and R. S. Fujinami, editores, *Effects of Microbes on the Immune System*, pags 349–371. Lippincott Williams & Wilkins, 2000.
- [14] A. J. Levine. *Viruses*. Scientific American Library. W. H. Freeman & Co, 1992.
- [15] F. Mortreux, M. Kazanji, A-S. Gabet, B. de Thoisy, and E. Wattel. Two-step nature of human T-cell leukemia virus type 1 replication in experimentally infected squirrel monkeys (*saimiri sciureus*). *J. Virol.*, 75:1083–1089, 2001.
- [16] J. S. Muldowney. Compound matrices and ordinary differential equations. *Rocky Mountain J. Math.*, 20:857–872, 1990.
- [17] M. A. Nowak and R. M. May. *Virus Dynamics: Mathematical Principles of Immunology and Virology*. Oxford University Press, 2000.
- [18] A. S. Perelson and P. W. Nelson. Mathematical analysis of HIV-I dynamics in vivo. *SIAM Rev.*, 41:3–44, 1999.
- [19] B. J. Poiesz, F. W. Ruscetti, A. F. Gazdar, P. A. Bunn, J. D. Minna, and R. C. Gallo. Detection and isolation of type C retrovirus particles from fresh and cultured lymphocytes of a patient with cutaneous T cell lymphoma. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 77:7415–7419, 1980.
- [20] K. Takatsuji. Discovery of adult T-cell leukemia: reminiscences. En K. Sugamura, T. Uchiyam, M. Matsuoka, and M. Kannagi, editores, *Two Decades of Adult T-cell Leukemia and HTLV-I Research*, pags 7–9. Japan Scientific Societies Press, 2003.
- [21] L. Wang, M. Y. Li, and D. E. Kirschner. Mathematical analysis of the global dynamics of a model for HTLV-I infection and ATL progression. *Math. Biosci.*, 179:207–217, 2002.
- [22] X. Wei, S. K. Ghosh, M. E. Taylor, V. A. Johnson, E. A. Emini, P. Deutsch, J. D. Lifson, S. Bonhoeffer, M. A. Nowak, and B. H. Hahn. Viral dynamics in human immunodeficiency virus type 1 infection. *Nature*, 373:117–122, 1995.