



Instituto Politécnico Nacional
Centro de Investigación en Computación

“Modelación de la patogenia de la influenza A con autómatas celulares ”

Tesis
que para obtener el grado de:

“Maestría en Ciencias de la Computación”

P R E S E N T A:

Ing. Balbuena Sánchez Alfonso

Director de Tesis

M. en C. Germán Téllez Castillo



Julio del 2016.



INSTITUTO POLITÉCNICO NACIONAL SECRETARÍA DE INVESTIGACIÓN Y POSGRADO

ACTA DE REVISIÓN DE TESIS

En la Ciudad de México, siendo las 12:00 horas del día 24 del mes de junio de 2016 se reunieron los miembros de la Comisión Revisora de la Tesis, designada por el Colegio de Profesores de Estudios de Posgrado e Investigación del:

Centro de Investigación en Computación

para examinar la tesis titulada:

“Modelación de la patogenia de la influenza A con autómatas celulares”

Presentada por el alumno:

BALBUENA
Apellido paterno

SÁNCHEZ
Apellido materno

ALFONSO
Nombre(s)

Con registro:

A	1	4	0	0	8	3
---	---	---	---	---	---	---

aspirante de: **MAESTRÍA EN CIENCIAS DE LA COMPUTACIÓN**

Después de intercambiar opiniones los miembros de la Comisión manifestaron **APROBAR LA TESIS**, en virtud de que satisface los requisitos señalados por las disposiciones reglamentarias vigentes.

LA COMISIÓN REVISORA Director de Tesis

M. en C. Germán Téllez Castillo

Dr. Sergio Suárez Guerra

Dr. Grigori Sidorov

Dr. Juan Carlos Chimal Eguía

Dra. Ma. Isabel Salazar Sánchez

PRESIDENTE DEL COLEGIO DE PROFESORES

Dr. Luis Alfonso Villa Vargas



INSTITUTO POLITÉCNICO NACIONAL
CENTRO DE INVESTIGACION
EN COMPUTACION
DIRECCION



INSTITUTO POLITÉCNICO NACIONAL
SECRETARÍA DE INVESTIGACIÓN Y POSGRADO

CARTA CESIÓN DE DERECHOS

En la Ciudad de México el día 7 del mes Julio del año 2016, el (la) que suscribe Balbuena Sánchez Alfonso alumno (a) del Programa de Maestría en ciencias de la computación con número de registro A140083, adscrito al Centro d Investigación en Computación, manifiesta que es autor (a) intelectual del presente trabajo de Tesis bajo la dirección del M. en C. Germán Téllez Castillo y cede los derechos del trabajo titulado Modelación de la patogenicia de la influenza A con autómatas celulares, al Instituto Politécnico Nacional para su difusión, con fines académicos y de investigación.

Los usuarios de la información no deben reproducir el contenido textual, gráficas o datos del trabajo sin el permiso expreso del autor y/o director del trabajo. Este puede ser obtenido escribiendo a la siguiente dirección alfonso1011@gmail.com. Si el permiso se otorga, el usuario deberá dar el agradecimiento correspondiente y citar la fuente del mismo.

Alfonso Balbuena Sánchez

Resumen

La influenza en humanos es una enfermedad infecciosa causada por un virus que ataca principalmente el tracto superior respiratorio. La Influenzavirus, es un virus de tipo ARN monocatenario negativo [63], que consiste de cinco géneros: Influenzavirus A, Influenzavirus B, Influenzavirus C, Thogotovirus e Isavirus; de estos, la influenza A y la influenza B son causa de epidemias anuales, y en el caso de la influenza A, causa pandemias a intervalos aleatorios [45]. El entendimiento de los mecanismos involucrados en el control de la infección dentro de un organismo huésped, toma importancia, ya que gracias a esto se podrán diseñar estrategias de tratamiento y control de la misma [94].

La modelación matemática es una herramienta valiosa en el entendimiento de los fenómenos biológicos y en particular, la respuesta inmunológica de enfermedades infecciosas [77]. La mayor parte de los modelos matemáticos usados en el estudio de la dinámica de la influenza A, se han centrado a nivel de población, esto es, en como se propaga dicha infección en una población de individuos, con el objetivo de ayudar a la toma de decisiones en salud pública [12].

Esta tesis centra la atención en la respuesta inmunológica del huésped en contra de la influenza A. En este trabajo se desarrolló un modelo discreto basado en autómatas celulares. El autómata celular propuesto, es un conjunto de ocho autómatas bidimensional; el modelo consta con seis elementos del sistema inmunológico: la molécula del interferón, una célula NK, una célula presentadora de antígeno, una célula de tipo CD8 T, una célula B, y anticuerpos IgG; además, de la célula epitelial, y como antígeno el virión de la influenza. También se modeló un tratamiento con oseltamivir. El oseltamivir es un inhibidor de la proteína neuraminidasa, la cual interfiere con la liberación de los viriones del virus de la influenza.

Los resultados de los experimentos realizados con el modelo diseñado muestran comportamientos que han sido reportados en otros trabajos tanto teóricos como experimentales.

Además, los resultados de las simulaciones muestran la diferencia en las dinámicas de la infección, si el paciente está tomando un antiviral o si es una respuesta secundaria generada por una vacuna. Finalmente, se realiza un análisis de sensibilidad, el cual analiza la información de entrada y salida del modelo para identificar la influencia de las variaciones en las entradas.

Abstract

Influenza in humans is an infectious disease caused by a virus. The virus attacks mainly the upper respiratory tract. Influenzavirus is an RNA negative single stranded type of virus [63], there are five variants of this kind of virus: Influenzavirus A, B, C, Thogotovirus and Isavirus. Only Influenzavirus A and B cause epidemics on annual basis, and Influenzavirus A has been cause of pandemic [45]. The understanding of the mechanisms involved in the control of the infection within a host is relevant because allows the design of strategies for treatment and control of the infection [94].

Mathematical modeling is a valuable tool for understanding biological phenomena, especially in the immune response against infectious disease [77]. Most of the mathematical models used for studying the dynamics of influenza virus A had focused at population level, i.e., how the infection propagates in a population of individuals, in order to help in decision making of public health [12].

This thesis focus in host's immune response against Influenzavirus A. In this work we developed a discrete model based in cellular automata. The cellular automaton proposed is a set of eight different bidimensional cellular automata; the model consists of six elements of immune response: protein of interferon, NK cell, antigen cell, CDT8 cell, B cell and GigG antibodies; also an epithelial cell and virion of influenza.

There was modeled also a treatment with oseltamivir. Oseltamivir is a neuraminidase inhibitor, which interferes with the release of virions from influenza virus.

The results of experiments performed with the designed model shows the same behavior as such reported in other works either theoretical or experimental.

In addition the results of simulations showed difference in the dynamics of the infection, whether if a patient is under antivirals or is a secondary immune response generated by a vaccine.

At the end we performed a sensitivity analysis, which analyzes the input and output of the model to identify the influence of variation in the input.

Agradecimientos

A mis padres, Fernando y Margarita por todo su apoyo en esta etapa de mi vida.

Miriam e Isra por el apoyo y los consejos que me han dado.

A Mariana y a mi sobrina Montserrat por las risas y la comprensión.

A Luigi y Yess por todos los momentos de convivencia y noches de desvelo .

Al Maestro Germán por los consejos y la motivación de seguir adelante con la carrera académica.

A la Dra. Isabel Salazar por todo el apoyo brindado para la realización de este trabajo.

Al Instituto Politécnico Nacional, por las oportunidades que me ha brindado para mi desarrollo tanto personal como profesional.

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología por su apoyo para la realización de este trabajo.

Índice general

1. Introducción	6
1.1. Planteamiento del problema	6
1.2. Objetivos	7
1.2.1. Objetivo general	7
1.2.2. Objetivos particulares	7
1.3. Justificación	8
1.4. Hipótesis de trabajo	8
1.5. Organización de la tesis	8
2. Marco teórico	10
2.1. Influenza	10
2.1.1. Estructura y clasificación	10
2.1.2. Ciclo de replicación del virus de la influenza	11
2.2. Sistema inmunológico	12
2.2.1. Tipos de inmunidad	12
2.2.2. Células y moléculas del sistema inmunológico	14
2.2.3. Respuesta inmunológica al virus de la influenza	17
2.3. Inmunología computacional	19
2.3.1. Autómata celular	20
3. Estado del arte	25
3.1. Modelos basados en sistemas de ecuaciones diferenciales	25
3.1.1. Modelos basados en la limitación de células susceptibles	25
3.1.2. Modelos con respuesta inmunológica adaptativa	31
3.2. Modelos con otros enfoques	36
4. Propuesta de solución	40
4.1. Modelo	40
4.1.1. Célula epitelial	41
4.1.2. Virión	44
4.1.3. Interferón	45

4.1.4.	NK	47
4.1.5.	APC	48
4.1.6.	CD8 T	49
4.1.7.	Célula B	50
4.1.8.	Anticuerpo	52
4.2.	Tratamiento con oseltamivir	53
4.3.	Discusión del modelo	53
4.4.	Implementación	56
5.	Simulaciones y resultados	63
5.1.	Parámetros	64
5.2.	Datos de evaluación	66
5.3.	Análisis de sensibilidad	68
5.3.1.	Sensibilidad a la respuesta inmunológica	71
5.3.2.	Sensibilidad a la dosis inicial	74
5.3.3.	Sensibilidad al interferón máximo por célula	74
5.3.4.	Sensibilidad a la infectividad del virus	75
5.3.5.	Sensibilidad al tiempo del estado antiviral	75
5.3.6.	Vacunación	76
5.3.7.	Tratamiento con oseltamivir	76
5.3.8.	Comparación del título viral	76
6.	Conclusiones y trabajo a futuro	84
6.1.	Conclusiones	84
6.2.	Trabajo a futuro	85
	Apéndice A. Tablas de desviaciones estándar	86
	Glosario	93
	Bibliografía	95

Índice de figuras

2.1.	Esquema del ciclo de replicación de la influenza [82].	12
2.2.	Microfotografía de un macrófago y una célula dendrítica [68].	15
2.3.	Funciones de una célula NK. A: Los linfocitos NK reconocen ligandos en las células infectadas o en las que sufren algún tipo de daño y son matadas por los NK. B Los linfocitos responde a la IL-12 producida por los macrófagos y secretan IFN- γ , que activan a los macrófagos para que maten a los microbios fagocitados. [1].	16
2.4.	Los interferones del tipo I (IFN- α , IFN- β) los producen células infectadas por virus en respuesta a señales intracelulares. Los interferones del tipo I se unen a receptores situados en células vecinas no infectadas y activan las vías de transmisión, que inducen la expresión de genes cuyos productos interfieren con la replicación vírica. Los interferones del tipo I también se unen a receptores situados en las células infectadas e inducen la expresión de genes cuyos productos aumentan la propensión de la célula a la muerte mediada por los CTL [1].	17
2.5.	Diferentes tipos de teselación monohedra por polígonos regulares	21
2.6.	Vecindad de la celda 2, las celdas vecinas son las celdas amarillas, $V_2(2) = \{1, 3\}$	21
2.7.	Ejemplo de un vecindario extendido en un lattice triangular	22
2.8.	Ejemplos de vecindarios extendidos en un lattice cuadrado	23
2.9.	Ejemplo de un vecindario extendido en un lattice hexagonal	24
3.1.	Resultado del ajuste de los parámetros, los datos experimentales son representados por los cuadros negros, para 3.1(a), la línea sólida representa el modelo 3.1, la línea discontinua representa 3.2 y la fracción de células susceptibles restante, es la línea en azul, en el caso de 3.1(b), representa el modelo con la activación del interferón, el título viral es la línea negra, la concentración de interferón la línea en naranja.	27
3.2.	Representación esquemática de las ecuaciones 3.5, imagen tomada del trabajo de Kasla A. Pawelek et. al. [76]	28
3.3.	Mejor ajuste de las ecuaciones 3.5 representada por la línea roja, la línea discontinua verde representa lo obtenido en el modelo de Saenz et. al [85] y los datos de carga viral son representados por los cuadros rojos.	29
3.4.	Representación esquemática de las ecuaciones 3.6, imagen tomada de [85]	30

3.5.	Representación esquemática del modelo de Hancioglu et. al., imagen tomada de [36]	31
3.6.	Comportamiento del modelo de Hancioglu et. al. con los datos especificados en [36]	32
3.7.	Esquema del modelo desarrollado por Lee et. al. [53], donde las flechas negras denotan ya sea activación o diferenciación. La línea discontinua entre células representa interacción	32
3.8.	Resultados del modelo desarrollado por Lee et. al. [53], donde en 3.8(b), los cuadros rojos son los obtenidos en muestras experimentales	34
3.9.	Solución de la simulación del modelo de Bocharov y Romanyukha [13], donde en 3.9(b) la C^* representa el total de células epiteliales.	36
3.10.	Resultado del promedio de diez iteraciones de la simulación del modelo realizado por Beauchemin et. al. en 2004 [11]. Las líneas discontinuas largas, representan el porcentaje de células epiteliales sanas, las líneas discontinuas cortas representan las células epiteliales ya sea en estado infectada, expresión o infecciosa. La línea solida representa el porcentaje de células epiteliales muertas y por último, la línea con puntos y guiones, representa el porcentaje de células inmunológicas . .	37
3.11.	Esquema del modelo descrito por Beauchemin et. al en 2006 [10], donde $\tau_d \pm \sigma_d$, representa el tiempo de vida de una célula epitelial en estado segregando. Imagen tomada de [10]	38
3.12.	Resultado del modelo descrito por Beauchemin et. al en 2006 [10]. La línea negra sólida representa la fracción de células epiteliales sanas. La línea discontinua gris las células epiteliales en estado contenedora, la discontinua negra en estado segregando y la de puntos negros las que se encuentran en un estado muerta. Los viriones son representados por la línea discontinua con puntos. Y por último los diamantes y los círculos, representan los datos experimental para el título viral y la fracción de células infectadas respectivamente.	38
3.13.	Resultado obtenido en el modelo hecho por Zou et. al. [112]	39
4.1.	Representación de una matriz hexagonal con una matriz cuadrada	56
4.2.	Vecinos del sitio (1, 3)	57
4.3.	Vecinos del sitio (3, 1)	57
4.4.	Vecinos del sitio (2, 4) de acuerdo al conjunto en 4.41	58
4.5.	Vecinos del sitio (2, 4) de acuerdo al conjunto en 4.44	58
4.6.	Representación de la clase vector	59
4.7.	Eliminación del segundo elemento en una estructura vector	60
4.8.	Ejemplo de comparación del tiempo de ejecución de cada iteración con respecto al número de elementos	60
4.9.	Eliminación del segundo elemento en una estructura vector de forma matricial .	61
4.10.	Ejemplo de comparación del tiempo de ejecución de cada iteración con respecto al número de elementos con una representación de los elementos de forma matricial	62
4.11.	Comparación de los tiempos de ejecución en una representación de los elementos unidimensional contra una representación bidimensional	62

5.1. Curso típico de la infección de la influenza dentro de un huésped. RP se refiere a la respuesta primaria a la infección [12].	67
5.2. Dinámica patrón del modelo	70
5.3. Dinámica patrón del modelo al equivalente a 30 días	71
5.4. Dinámica del modelo sin una respuesta inmunológica adaptativa.	72
5.5. Dinámica del modelo quitando diferentes elementos de la respuesta inmunológica.	74
5.6. Dinámica del modelo variando la dosis inicial con que inicia la infección.	77
5.7. Dinámica del modelo variando el número necesario de pmoles de IFN para que una célula no pueda ser infectada.	78
5.8. Dinámica del modelo variando la probabilidad de infección de los viriones a las células epiteliales.	79
5.9. Dinámica del modelo variando el tiempo en que una célula epitelial puede permanecer en estado antiviral.	80
5.10. Dinámica del modelo con una respuesta inmunológica secundaria.	81
5.11. Dinámica del modelo con un tratamiento con la medicina oseltamivir.	82
5.12. Comparación de los títulos virales del análisis de sensibilidad.	83

Capítulo 1

Introducción

1.1. Planteamiento del problema

La influenza en humanos es una enfermedad infecciosa causada por un virus que ataca principalmente el tracto superior respiratorio, la nariz, la garganta, los bronquios y raramente los pulmones. De acuerdo con el documento técnico "Influenza" del año 2014 de la Dirección General de Epidemiología la mayoría de las personas afectadas se recuperan en una o dos semanas sin necesidad de tratamiento médico; sin embargo, la influenza puede representar un grave riesgo para la salud en niños menores de cinco años de edad, ancianos, pacientes con terapias inmunosupresoras y personas con una o varias de las siguientes afectaciones: obesidad, diabetes, enfermedades cardiovasculares o pacientes con VIH. La gravedad de la enfermedad puede variar dependiendo de diversos factores, y aunque en la mayoría de las personas produce una enfermedad leve, sin embargo en otras puede convertirse en una afección seria que incluso puede causar la muerte.

El virus de la influenza A circula constantemente en diferentes tipos de huéspedes animales, tales como humanos, aves, caballos, perros y puercos. La infección estacional del virus de la influenza en humanos, causa epidemias anuales o en algunos casos pandemias, que resulta en millones de humanos infectados en todo el mundo y tiene una repercusión en los aspectos de la salud y en lo económico [66]. En una epidemia anual de influenza, del 5-15% de la población es afectada. Aunque es difícil evaluar, se cree que estas epidemias anuales provocan entre tres y cinco millones de casos graves de la enfermedad y entre 250,000 y 500,000 muertes cada año alrededor del mundo (Organización Mundial de la Salud 2003). En el caso de las pandemias por influenza, pueden tener efectos globales devastadores, resultando en millones de muertes, es por esto que el virus de la influenza se considera como un importante patógeno.

El entendimiento de los mecanismos involucrados en el control de la infección dentro del huésped, toma importancia, ya que gracias a esto se pueden diseñar nuevas y efectivas estrategias de tratamiento [94].

En la infección del virus de la influenza se estimula una respuesta inmunológica que la combate. Esta respuesta se divide en innata y adaptativa. La respuesta adaptativa toma varios

días para consolidarse, siendo esta de gran importancia para completar la limpieza del virus y el establecimiento de la inmunidad proactiva. Este tipo de respuesta se compone a su vez de la respuesta humoral y la celular.

Al igual que otros virus, los virus de la influenza de tipo A, han evolucionado estrategias para limitar la inducción de respuestas inmunológicas innatas. El cambio y la acumulación antigénica alteran el grado preexistente de la inmunidad para controlar el virus. Estos factores también influyen si las diferentes formas del sistema inmunológico adaptativo pueda reaccionar contra nuevas cepas del virus.

1.2. Objetivos

1.2.1. Objetivo general

Diseñar e implementar un modelo con autómatas celulares que incorpore componentes de la respuesta inmunológica tales como: NK, IFN, APC, células B, CD8 y anticuerpos, para simular la patogenia de la influenza A. Determinar con este modelo si dichos componentes son esenciales en el desarrollo de la infección.

1.2.2. Objetivos particulares

- Modelar el comportamiento del virión de la influenza A.
- Modelar el comportamiento de la célula objetivo (célula epitelial).
- Modelar el comportamiento de: interferón, NK, APC, células B, linfocitos CD8 y de los anticuerpos.
- Crear un sistema para simular la patogenia de la influenza A con parámetros de la simulación configurables.
- Mostrar en pantalla el desarrollo de la simulación.
- Exportar en archivo de texto el número de elementos de cada autómata y en que estados se encuentran para su análisis posterior.
- Exportar en vídeo la simulación de la patogenia de la influenza A.
- Realizar un análisis de sensibilidad.

1.3. Justificación

La cinética viral ha sido ampliamente estudiada a través del uso de sistemas de ecuaciones diferenciales, describiendo la evolución en el tiempo del estado de enfermedad. Sin embargo la caracterización espacial tal como localizar poblaciones de células muertas quizá tenga un efecto negativo en la propagación de la infección [11]. El modelado matemático ha probado ser una herramienta valiosa en el entendimiento de la respuesta inmunológica para enfermedades infecciosas [77], las cuales ayudan a clarificar y probar hipótesis, buscando el número más pequeño de factores suficientes para explicar el fenómeno biológico y analizar los resultados experimentales [6, 94].

El aspecto multigénico de la patogénesis del virus de la influenza hace difíciles las predicciones experimentales y ocasiona pérdida de tiempo. Otro aspecto importante a considerar es la replicación del virus de la influenza A que es rápida y de corta duración en adultos inmunocompetentes sugiere la búsqueda otros puntos de vista alternativos del virus y de la dinámica del sistema inmunológico.

Dado lo antecedente es importante saber como el sistema inmunológico combate la infección del virus de la influenza y como el virus puede afectar el sistema inmunológico siendo esto crucial para predecir y diseñar estrategias profilácticas y terapéuticas contra la infección [75]. Sin embargo la información concerniente a la cinética del virus de la influenza durante una infección dentro de un individuo es limitada [7]. Debido a lo anterior es que los modelos matemáticos y las simulaciones por computadora han probado ser herramientas útiles en el análisis de infecciones virales, ya que pueden ser usados para analizar datos experimentales y explicar fenómenos biológicos. Estos pueden ser utilizados para probar hipótesis acerca de mecanismos antivirales [94].

1.4. Hipótesis de trabajo

El efecto de un tratamiento con una vacuna o el tratamiento con un inhibidor de neuraminidasa (oseltamivir) repercute en la dinámica de la infección por influenza, por lo que, para el caso de la vacuna, el tiempo de infección se disminuye y para el caso del inhibidor, se da un menor daño en el tejido epitelial.

1.5. Organización de la tesis

La tesis está formada por seis capítulos y cada uno de ellos está organizado de la siguiente manera:

- Capítulo uno: consiste en el planteamiento del problema de la infección por influenza A, objetivo general, objetivos particulares y por último la justificación del problema que sustenta el trabajo.

- Capítulo dos: presenta los conceptos básicos sobre el virus de la influenza y sus características. Además de hacer una revisión de algunos conceptos del sistema inmunológico y como el sistema combate la infección de la influenza. Por último se dan los conceptos básicos sobre la teoría de autómatas celulares.
- Capítulo tres: muestra una revisión de los trabajos previos acerca de los modelos de la dinámica de la infección por influenza A. Estos modelos son divididos en dos grupos: modelos continuos (ecuaciones diferenciales) y modelos discretos (autómatas celulares y modelos basados en agentes).
- Capítulo cuatro: se explica el modelo desarrollado, el cual consisten en un conjunto de ocho autómatas celulares. También se proporciona una comparativa acerca de las consideraciones biológicas con otros modelos. Por último se detallan ciertos aspectos referentes a la implementación del modelo.
- Capítulo cinco: en este capítulo se define la selección de parámetros para la simulación de control. Además de presentar el análisis de sensibilidad y la selección de cada parámetro modificado.
- Capítulo seis: presenta las conclusiones a partir del análisis de sensibilidad. Asimismo se exponen algunas propuestas para la extensión del trabajo realizado.

Capítulo 2

Marco teórico

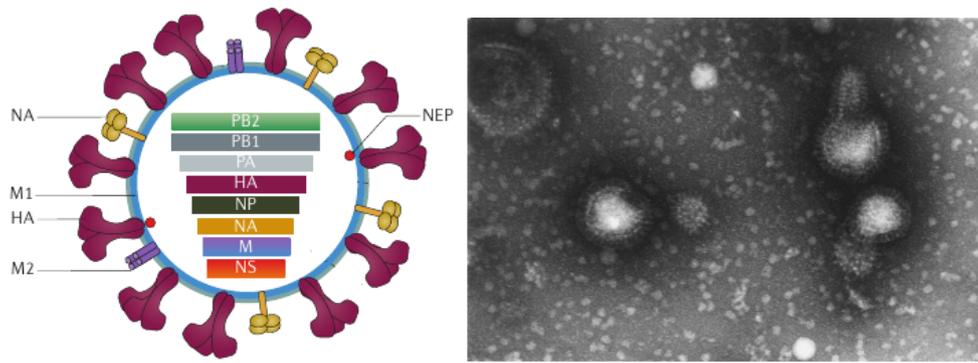
2.1. Influenza

La Influenzavirus:, es un virus de tipo ARN monocatenario negativo [63], que consiste de cinco géneros: *Influenzavirus A*, *Influenzavirus B*, *Influenzavirus C*, *Thogotovirus* e *Isavirus*. En el caso de los thogotovirus e Isavirus no tienen relevancia médica en los humanos. La influenza C, es capaz de infectar al humano, pero causa leves infecciones asintomáticas, sin embargo la influenza A y la influenza B son causa de epidemias anuales, y en el caso de la influenza A causa pandemias a intervalos aleatorios [45]. Existen diferencias entre los distintos tipos de influenza, los más importantes son los cuales incluyen antigenicidad, gama de huéspedes, patogenicidad, transmisión y estacionalidad [82, p. 4].

2.1.1. Estructura y clasificación

Las partículas del virus de influenza, son aproximadamente esféricas y con un diámetro de 80-120 nm [110]. El genoma de la influenza A e influenza B, consta de ocho ARNs monocatenarios [14]. Estos segmentos son numerados en orden decreciente de acuerdo a su longitud. Los tres segmentos más largos junto al quinto segmento codifican los componentes para la replicación viral (PB2, PB1, PA y la nucleoproteína NP). Para el cuarto segmento y sexto segmento, codifica las glicoproteínas de la superficie viral (HA y NA) cuyas funciones principales son: receptor de enlace para la infección y limpiar la superficie viral de ácido siálico respectivamente [45, 63]. El séptimo segmento, codifica la proteína matricial M1. En el genoma de la influenza A, también se encuentra codificada la otra proteína matricial M2 en el séptimo segmento [14]. Por último, el segmento más pequeño codifica el antagonista del interferón la proteína NS1 [63].

La influenza A, es subtipificada de acuerdo a las características antigénicas y genéticas de los inmunodominantes virales, las proteínas HA (hemaglutinina) y NA neuraminidasa [89]. Hasta la fecha han sido descritos 16 HA y 9 NA [82].



(a) Esquema de la estructura de una partícula del virus de la influenza [63] (b) Apariencia de la partícula del virus, vista de microscopio [110]

2.1.2. Ciclo de replicación del virus de la influenza

Una infección de influenza A inicia normalmente después de la inhalación de gotas de Flüge de personas infectadas las cuales contienen viriones de influenza [22,30]. En el caso de humanos, este virus es transmitido por vía respiratoria. Los receptores de las células huéspedes consisten de oligosacáridos residentes en la superficie de células epiteliales [82]. Esta infección conlleva a la descamación del revestimiento de las células epiteliales de la mucosa nasal, la laringe y el árbol traqueobroncial. En el caso de una influenza típica y sin complicaciones en humanos, la infección sólo involucrara el tracto respiratorio superior y la división superior de los bronquios [17]. El tiempo de incubación de la influenza es típicamente alrededor de 48 horas, pero puede variar entre 24 y 96 horas, posiblemente debido al tamaño inicial del inóculo [110].

La infección de la célula, es iniciada por la adsorción de los viriones a la superficie celular. La hemaglutinina del virus de la influenza es responsable de la unión de los receptores del ácido siálico en la superficie de células epiteliales proporcionando un fuerte vínculo, facilitando la adsorción de los viriones en la célula [14, 45, 87]. Esto da como resultado la endocitosis mediada por receptor de la partículas de virus de aproximadamente 20 minutos después de la infección [110].

Una vez adentro de la célula, la acidez del compartimento endosomal es crucial para eliminar la cubierta y liberar su contenido genético [14]. Después de ser liberado el material genético dentro del citoplasma, el vRNP debe ingresar al núcleo para modificar las funciones de la célula y empezar a ensamblar los viriones [87]. Para el proceso de ensamblaje, existen dos modelos: *random incorporation* e *incorporation selective*. Después de ensamblados los viriones, estos son liberados por *budding* que tiene lugar sólo en la superficie apical de la membrana de las células infectadas. El periodo entre una infección exitosa de la célula y la liberación de descendientes virales es también llamada la “fase eclipse”.

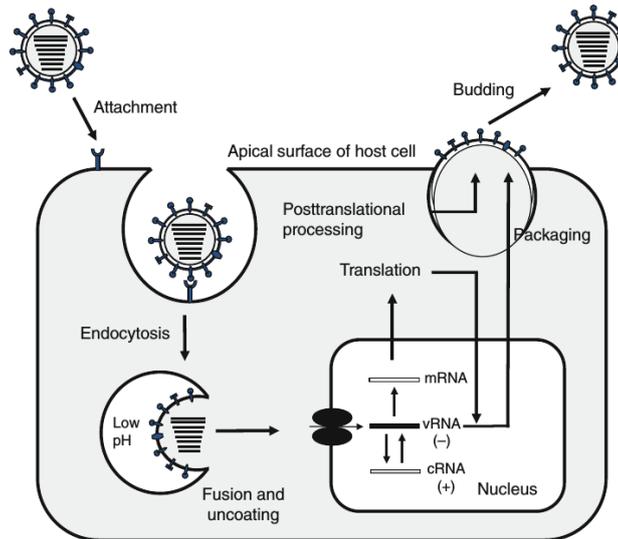


Figura 2.1: Esquema del ciclo de replicación de la influenza [82].

2.2. Sistema inmunológico

En medicina, el término inmunidad se refiere a la condición de un organismo vivo mediante la cual resiste y supera una infección o enfermedad. Los mamíferos han desarrollado un robusto sistema de defensa, llamado sistema inmunológico para tratar con patógenos foráneos y potencialmente peligrosos. El sistema inmunológico consiste en un conjunto de órganos, células, moléculas; su respuesta coordinada en presencia de un patógeno es conocida como una respuesta inmunológica [23]. La respuesta inmunológica es una reacción a los componentes de los microbios, así como a macromoléculas, como proteínas, polisacáridos y pequeñas sustancias químicas, que son reconocidos como extraños, independientemente de la consecuencia fisiológica o patológica de tal reacción [1]. Los patógenos pueden ser responsables de infecciones intracelulares o extracelulares, para los cuales la respuesta inmunológica debe de ser diferente. El sistema inmunológico ha desarrollado una variedad de respuestas apropiadas para combatir cada tipo de patógeno, al mismo tiempo que mantiene la tolerancia a los componentes del propio organismo. Para eliminar un patógeno que haya establecido una infección lo primero que hace el sistema inmunológico, es reconocerlo y a continuación desarrollar una respuesta adecuada para destruirlo. Para ello, el sistema inmunológico ha desarrollado dos tipos de mecanismos: innato y adaptativo, cuya diferencia principal reside en las estructuras de reconocimiento [33].

2.2.1. Tipos de inmunidad

Las respuestas del ser humano contra infecciones provocadas por agentes patógenos potenciales se conocen como respuestas inmunológicas. Una respuesta del sistema inmunológico puede ser

vista como un sistema multicapa, en donde cada capa consiste en diferentes tipos de mecanismos de defensa [1]. La defensa biológica puede ser clasificada dentro de dos clases: mecanismos de defensa no específica y específica. La defensa no específica produce el mismo tipo de respuesta independientemente del patógeno que ingrese al cuerpo. Por otro lado la defensa específica esta basada en el reconocimiento particular de patógenos [23].

Inmunidad innata

En el caso de la inmunidad innata (también llamada inmunidad natural o nativa), constituye la primera línea de defensa en contra de microbios. Su estrategia no consiste en reconocer cada patógeno en particular, sino en reconocer un grupo de patrones moleculares que son comunes a un grupo o familia entera de patógenos, este tipo de inmunidad es capaz de combatir la infección desde el mismo momento de su inicio y durante sus primeras fases con gran eficacia [33]. La inmunidad innata esta compuesta principalmente por los siguientes mecanismos:

- **Barrera fagocítica.** Son algunas células especializadas que son capaces de ingerir sustancias extrañas, incluyendo microorganismos patogénicos enteros. Esta ingestión tiene dos propósitos: matar a los antígenos y presentar fragmentos de las proteínas del invasor a otras células y moléculas inmunológicas.
- **Respuesta inflamatoria.** Los macrófagos activados, producen citocinas, las cuales inducen una respuesta inflamatoria. Estos cambios permiten la circulación de un gran número de células inmunológicas en el sitio donde esta el foco de infección.

Inmunidad adaptativa

La inmunidad adaptativa, representa una parte de los mecanismos inmunológicos que es capaz de reconocer específicamente y eliminar microorganismos y moléculas extrañas selectivamente. Esta induce una inmunoreacción adaptativa cuando una infección satura los mecanismos de defensa innata [68]. Las características que definen la inmunidad adaptativa son: la especificidad, que es la capacidad de distinguir diferentes sustancias; la memoria, considerada como la capacidad de responder de forma más vigorosa a exposiciones repetidas del mismo microbio [1, 23].

La inmunidad adaptativa produce dos tipos de respuesta en presencia de patógenos en las que intervienen componentes diferentes del sistema inmunológico que sirven para eliminar microbios de distintos tipos [1], estas respuestas son:

- **Inmunidad humoral.** Es mediada por los anticuerpos que están contenidos en los fluidos corporales. Esté tipo de inmunidad, involucra interacción de células B, y la subsecuente proliferación y diferenciación de células B dentro de las células plasmáticas secretoras de anticuerpos. La función de los anticuerpos es efectora de la respuesta humoral por enlace de antígenos que facilitan su eliminación. La inmunidad humoral es el principal mecanismo de defensa contra los microbios extracelulares y sus toxinas, debido a que los anticuerpos secretados pueden unirse a ellos y contribuir a su destrucción.

- **Inmunidad celular.** Es mediada por células; las efectoras células T, son generadas en respuesta a un antígeno. Los linfocitos citotóxicos T (CTLs) participan en la reacción inmunológica mediada por células, matando las células auto alteradas; ellos juegan un rol importante matando las células infectadas por virus y las células de tumor. Las citocinas segregadas por células T, pueden mediar la inmunidad celular, y activar varias células fagocíticas. Este tipo de respuesta inmunológica es especialmente importante en las defensas del huésped contra bacterias y protozoarios intracelulares.

La respuesta inmunológica adaptativa, no se realiza en cualquier parte, sino en unos órganos o tejidos denominados linfoides. Existen dos tipos de órganos linfoides: primarios donde los linfocitos adquieren la capacidad de reconocer antígenos, y secundarios donde los linfocitos reconocen los antígenos y se fragua la respuesta inmunológica [33].

2.2.2. Células y moléculas del sistema inmunológico

El sistema inmunológico de los vertebrados superiores esta compuesto por una variedad de células morfológicas y funcionalmente diferentes llamados leucocitos o células blancas, que se diferencian a partir de células primordiales pluripotenciales. Todos estos tipos de células ejercen funciones diferentes, interactuando constantemente entre si [33].

El sistema inmunológico esta compuesto por una gran variedad de células y moléculas, las cuales interactúan entre ellas para lograr una adecuada respuesta inmunológica. Prácticamente todas las células del sistema inmunológico se origina a partir de células primordiales pluripotentes que viven en la médula ósea.

La manera más intuitiva de deshacerse de un patógeno es ingestarlo y digerirlo. Y esto es lo que hacen los fagocitos precisamente, existe un gran grupo de células con actividad fagocítica constituido por los fagocitos mononucleares o macrófagos [33]. Los macrófagos son células especializadas, las cuales engullen partículas grandes por un procesos llamado fagocitosis. Estas se encuentran por todos los tejidos y cavidades, siempre palpando su entorno en busca de patógenos. Cuando los encuentra hace dos cosas: 1) los fagocita y digiere, y 2) avisa mediante factores solubles a otras células para que le ayuden a combatir la infección y reparar el posible daño que haya hecho el patógeno. A esto ultimo se le llama inflamación [33].

Las células presentadoras de antígenos (APC) son células que capturan antígenos microbianos de otros tipos, que los muestran a los linfocitos y producen señales que estimula la proliferación y diferenciación de los linfocitos. El principal tipo de APC es la célula dendrítica. Las células dendríticas son las APC más importantes que activan a los linfocitos T vírgenes [1]. Las células dendríticas convencionales (cDCs), pueden detectar y neutralizar viriones, y cuerpos apoptóticos de las células infectadas. Una ves capturado el material, a través de la endocitosis del antígeno, esta migra el sistema linfático. Aquí ellas presentan los derivados del antígeno para las células T, activándolas. Los cDC degradan las proteínas virales y subsecuentemente los péptidos son presentados por el complejo mayor de histocompatibilidad (MHC *major histocompatibility complex*) clase I o clase II [48,54], por otro lado las pDC (pDC del inglés *Plasmacytoid dendritic*

cell) participan en la respuesta innata antiviral, con una rápida producción de una gran cantidad de interferón- α de tipo I [4, 38].

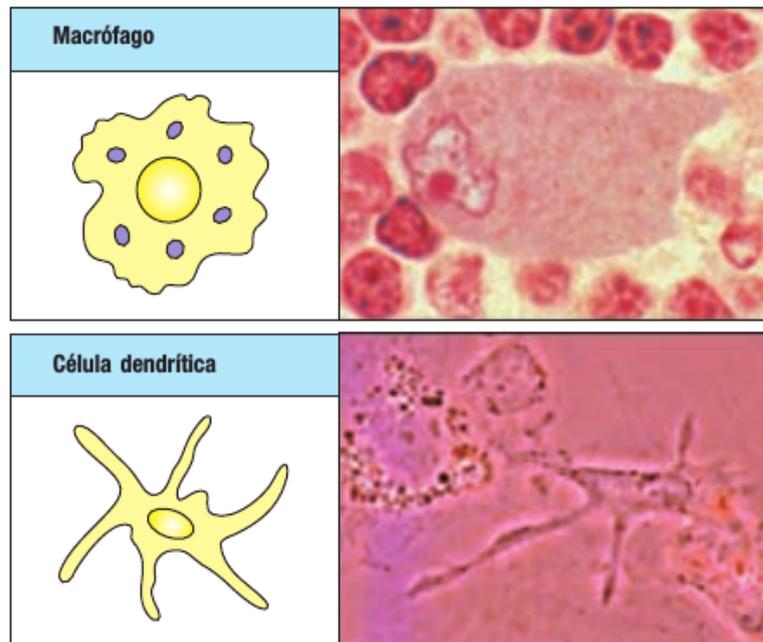


Figura 2.2: Microfotografía de un macrófago y una célula dendrítica [68].

El siguiente tipo de célula es una célula linfocítica innata, también conocida como linfocito citolítico espontáneo (NK del inglés *natural killer*). Ésta célula puede lisar directamente las células infectadas por virus o células de tumor. Los Nk producen citocinas y quimiocinas para atraer células inflamatorias a los sitios de infección [111]. El proceso de muerte realizado por los NK es la liberación de gránulos citotóxicos hacia la superficie de la célula objetivo, y las proteínas efectoras que contienen penetran en la membrana celular e inducen la muerte celular programada. Otra de las funciones de esta célula es producir interferón- γ (IFN- γ), que activa a los macrófagos para que destruyan a los microbios fagocitados.

La infección de células por virus induce la producción de proteínas que se reconocen como interferones, ya que inhiben la replicación vírica [1, 68]. El IFN es comunmente agrupado dentro de tres clases llamados tipo I, II y III, de acuerdo a su secuencia de aminoácidos [80]. Diferentes tipos de células pueden producir el IFN de tipo I (esta clase esta dividido en IFN- α e IFN- β) conocido como IFN viral. El tipo II también llamado IFN- γ es producido por NK conocido como IFN inmunológico [88, 91]. El IFN tipo III ha sido descrito recientemente, secretado y se enlaza a receptores en las células. El IFN tipo III es inducido en respuesta directa a la infección viral [80]. A continuación mencionaremos algunas de las funciones del IFN tipo I.

- Actividad antiviral: el IFN es esencial para la supervivencia de vertebrados debido a que ellos proveen una defensa temprana en contra de infecciones virales. Dicha función se

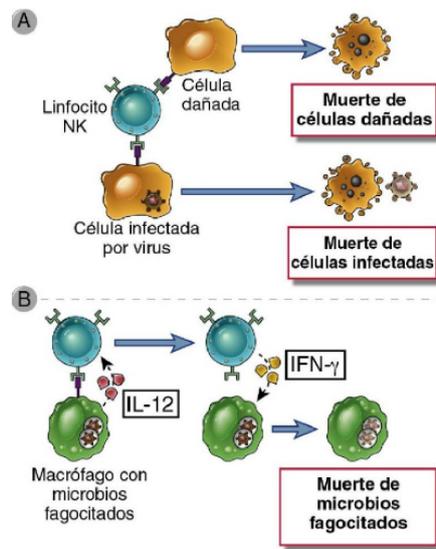


Figura 2.3: Funciones de una célula NK. **A:** Los linfocitos NK reconocen ligandos en las células infectadas o en las que sufren algún tipo de daño y son matadas por los NK. **B** Los linfocitos responde a la IL-12 producida por los macrófagos y secretan IFN- γ , que activan a los macrófagos para que maten a los microbios fagocitados. [1].

realiza gracias a que la exposición de las células al IFN, induce un estado antiviral que previene la infección viral [32, 43, 101].

- Inhibición del crecimiento celular: el IFN inhibe el crecimiento de células [32].
- El IFN de tipo I aumenta la expresión de moléculas de la clase I MHC y con ello aumenta la probabilidad de que células infectadas por virus sean reconocidas y lisadas por los CTL CD8⁺.

Lo anterior pertenece a la respuesta inmunológica innata. Con respecto a la respuesta inmunológica adaptativa, explicaremos brevemente los dos tipos de linfocitos, los linfocitos T, B y los anticuerpos. Los linfocitos, son las células más características de la inmunidad adaptativa, son las únicas células del cuerpo que expresan receptores para el antígeno distribuidos de forma clonal, cada uno específico frente a un determinante antigénico diferente [1]. Estas células son producidas en la médula ósea circulando en la sangre y en el sistema linfático.

Los linfocitos B, son parte de la inmunidad humoral y son las células encargadas de la producción de los anticuerpos. Los linfocitos B tienen un tipo de receptores de antígeno sobre su superficie. Después de que el antígeno se une a un receptor de antígeno de células B, sobre su superficie, el linfocito proliferará y se diferenciará hacia una célula plasmática. Esta es la forma efectora de los linfocitos B para producir anticuerpos, que son una forma secretada del receptor de células B y tienen una especificidad de antígeno idéntica. De esta manera, el antígeno que activa a una célula B dada se convierte en la diana de los anticuerpos producidos por la progenie

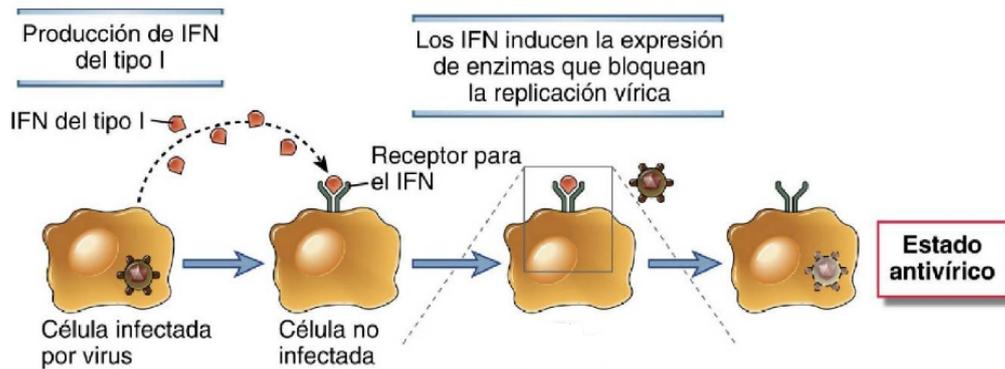


Figura 2.4: Los interferones del tipo I ($\text{IFN-}\alpha$, $\text{IFN-}\beta$) los producen células infectadas por virus en respuesta a señales intracelulares. Los interferones del tipo I se unen a receptores situados en células vecinas no infectadas y activan las vías de transmisión, que inducen la expresión de genes cuyos productos interfieren con la replicación vírica. Los interferones del tipo I también se unen a receptores situados en las células infectadas e inducen la expresión de genes cuyos productos aumentan la propensión de la célula a la muerte mediada por los CTL [1].

de esas células. Las moléculas de anticuerpos se conocen como inmunoglobulinas (Ig); de este modo, el receptor de antígeno de linfocitos B también se conoce como inmunoglobulina de membrana (mIg) o como inmunoglobulina de superficie (sIg) [68]. Los anticuerpos son proteínas circulantes que se producen en los vertebrados. Entre las funciones efectoras mediadas por los anticuerpos están la neutralización de microbios o productos microbianos tóxicos. El tipo de sustancias que generan o son reconocidas por anticuerpos se llaman antígenos.

Para el caso de la inmunidad celular se encuentran los linfocitos T. Las principales funciones de los linfocitos T son erradicar las infecciones producidas por los microbio intracelulares y activar otras células, como los macrófagos y los linfocitos B. Los dos principales subgrupos de linfocitos T son los linfocitos cooperadores CD4^+ y los CTL CD8^+ que expresan receptores para el antígeno, y actúan como mediadores de la inmunidad celular. Los linfocitos T reguladores CD4^+ son un tercer subgrupo de linfocitos T cuya función es inhibir las respuestas inmunológicas [1].

2.2.3. Respuesta inmunológica al virus de la influenza

Como se vio en la sección 2.1 el principal objetivo del virus de la influenza son las células epiteliales del tracto respiratorio en el cual se inicia la respuesta inmunológica antiviral. La primera línea de defensa esta formada por el sistema inmunológico innato, el cual es rápido pero no cuenta con especificidad ni memoria [102]. A pesar de eso, los mecanismos de defensa que son provistos por el sistema inmunológico innato son una barrera formidable para el virus de la influenza [39]. El virus de la influenza activa la respuesta inmunológica innata, donde las células innatas y moléculas son factores que están implicados en la restricción de la propagación viral.

Algunos de estos efectores trabajan dentro de pocos días, siguiendo la infección, no solo para ayudar a mantenerla bajo control, sino como comunicadores (APC) o activadores (citocinas) para la subsecuente respuesta inmunológica adaptativa [97].

El sistema inmunológico innato detecta la infección viral del virus de la influenza A por receptores de reconocimiento de patrones (PPRs por su nombre en inglés *pattern recognition receptors*) que reconocen el ARN viral [48, 82]. El virus de la influenza es reconocido por el sistema inmunológico innato por miembros de al menos tres clases distintas de PPRs [39]. Una vez que el virus de la influenza es detectado, por el PPRs inicia múltiples señales en cascada que le facilitan a las respuestas innatas y adaptativas poder eliminar el virus [82]. Una de las consecuencias de estas señales es la transcripción de citocinas, una de éstas es el IFN de tipo I que activa la respuesta antiviral [46].

El sistema del IFN juega un papel crítico durante la infección por virus de influenza [62], ya que su actividad antiviral inhibe la síntesis de proteínas en las células del huésped y limita la replicación del virus [48]. La producción de IFN por virus de influenza A generalmente se produce de 2 a 4 horas después de la infección, seguido de un aumento constante en la acumulación secretada de IFN. La cantidad máxima se observa que se encuentra en el intervalo de 20 ± 5 horas postinfección [62]. Además de la producción de IFN por parte de las células infectadas, las pDCs son las mayores productoras de IFN de tipo I en respuesta a varios virus, y en particular para el virus de la influenza [82]. El interferón de tipo I también estimula a las células dendríticas, resultando en un mejoramiento en la presentación de antígenos para las células $CD4^+$ y $CD8^+$ que contribuyen a iniciar la respuesta inmunológica adaptativa [48].

Las NK son células efectoras clave y pueden destruir rápidamente células infectadas durante la infección aguda, limitando la replicación viral y la transmisión. Además de producir IFN- γ que también ayuda a la inhibición de la propagación viral. Sin embargo, se ha demostrado que el virus de la influenza ha desarrollado una estrategia de escape, la cual consiste en infectar y matar a las células NK con el objetivo de contener su actividad [60].

Tras la infección de los alvéolos, los macrófagos son activados y fagocita cuerpos apoptóticos de células infectadas por el virus de la influenza y así limitar la propagación viral además de servir como células presentadoras de antígeno. Por otro lado, una vez que los macrófagos son activados en los pulmones durante la infección, ellos producen óxido nítrico sintasa y factor de necrosis tumoral alfa de esta forma contribuye a la inducción de la patología del virus de la influenza [48].

Como se menciona en la sección 2.2.2 las APC son esenciales en la inducción de la respuesta inmunológica adaptativa. La APC profesional es la célula dendrítica (cDC), la cual, facilita: la adquisición del antígeno; procesamiento y presentación de los péptidos antigénicos como moléculas de MHC y el suministro de señales coestimuladoras [82]. Las DC tiene dos formas de adquirir el antígeno. La primera es la captura de cuerpos apoptóticos de células infectadas. La segunda forma es ser infectada directamente por el virus [105]. Una vez que el antígeno es adquirido por las cDCs, éstas migran a los nódulos linfáticos, donde ellas presentan los derivados del antígeno a las células T y las activa [48, 52]. Para el caso de las pDCs son las principales células que producen IFN durante la infección por virus de influenza [40, 46].

Las células T $CD4^+$ son activadas después de reconocer los derivados del virus con la clase MHC II en las APCs. Algunas células T $CD4^+$ despliegan una actividad citolítica para las células infectadas [48,95]. Sin embargo ellas ejercen distintos roles en ambos tipos de respuestas adaptativas, en la humoral y en la celular [82]. El fenotipo más importante de las células T $CD4^+$ son las células cooperadoras (Th). Existen diferentes subconjuntos de células Th las cuales son distinguidas en base a sus perfiles de expresión de citocinas. En el caso de las células Th1, producen $IFN-\gamma$ e IL-2 además de estar involucradas principalmente en la respuesta inmunológica celular [48]. Ya que la diferenciación de los CTL $CD8^+$ y linfocitos B requieren de citocinas producidas por los linfocitos cooperadores [1, 82]. Las células Th2 producen IL-4 e IL-3 y son considerados por promover la respuesta de las células B [48].

En el caso de los CTL $CD8^+$ son primeramente activados y expandidos en el nódulo linfático durante la primera semana después de la infección. Una vez activados los CTL $CD8^+$ ellos migran a la zona de infección para mediar la limpieza viral, a través de una citólisis directa de las células infectadas por el virus de la influenza [27, 82].

Además de la respuesta celular, el virus de la influenza induce una respuesta inmunológica humoral la cual provee defensa a través de los linfocitos B que segregan anticuerpos. La neutralización de virus para ser óptima, es lograda a través de anticuerpos mediados para interferir con el enlace viral de los receptores del huésped requeridos para entrar o salir. Consecuentemente la glicoproteína HA de la influenza es altamente escogida por los anticuerpos [50,93] estos anticuerpos específicos para la HA se unen a la cabeza de la HA e inhibe la unión y entrada en la célula huésped. Los anticuerpos específicos para la HA pueden neutralizar el virus, además estos pueden facilitar la fagocitosis de las partículas de virus [48].

2.3. Inmunología computacional

Algunos avances importantes en inmunología fueron facilitados por la unión del trabajo de inmunólogos y matemáticos. Muchos conceptos existentes en inmunología teórica son el resultado de modelos matemáticos [29]. Diferentes modelos del sistema inmunológico han sido desarrollados, un ejemplo los modelos basados en sistemas de ecuaciones diferenciales los cuales han sido desarrollados para representar alguna parte del sistema inmunológico. Otro enfoque es el enfoque esta basado en entidades discretas. Con el cual es posible representar componentes y procesos de interés en el lenguaje biológico de tal forma que las aproximaciones hechas para simplificar la simulación son más de carácter biológico que matemático. Las entidades discretas son un enfoque computacional basado en reglas que pueden ser usados para simular sistemas multicelulares inmunológicos en tiempo y espacio discreto. Dichas reglas son obtenidas ya sea de literatura experimental o formuladas como un conjunto de hipótesis basadas en un entendimiento cualitativo de ese nivel de comportamiento [19]. Cuando un modelo computacional es simulado, su comportamiento es observado y comparado con el comportamiento del sistema real.

2.3.1. Autómata celular

Un autómata celular es un modelo discreto estudiado en diversos campos (teoría computacional, física, biología, entre otras), este fue introducido por John von Neuman [104].

Definición 2.3.1. *Un autómata celular (AC) es una 4-tupla*

$$(L, S, V, \delta : S^{|V_i|+1} \rightarrow S)$$

Donde:

- L es el espacio celular.
- S es un conjunto finito de estados.
- V es conjunto de subconjuntos ordenados de L , llamado vecindad.
- $\delta : S^{|V_i|+1} \rightarrow S$ es la función de transición local del autómata celular.

Definición 2.3.2 (Espacio celular o lattice regular discreta). *Un lattice regular $L \subset \mathbb{N}^d$ consiste de un conjunto de celdas, las cuales cubren homogéneamente un espacio euclídeo d -dimensional. Donde cada celda es etiquetada por su posición $r \in L$*

El conjunto de celdas, son polígonos. Para el caso donde $d = 2$ tenemos:

$$L = \{(i, j) : 1 \leq i \leq I, 1 \leq j \leq J\} \quad (2.1)$$

En el que I, J son el largo y ancho del lattice. Una forma de hacer un cubrimiento de un espacio bidimensional es por medio de una teselación.

Definición 2.3.3. *Un plano teselado τ es una familia contable de conjuntos cerrados (esto es que incluye sus aristas y vértices)*

$$\tau = \{T_1, T_2, \dots\},$$

donde las T_i representan baldosas y donde:

$$\bigcup_{T_i \in \tau} T_i,$$

cubre el espacio euclídeo bidimensional sin dejar espacios o provocar traslapes.

Definición 2.3.4. *Una teselación monohedra es una teselación en el cual cada baldosa en la teselación τ es congruente esto es que todas las baldosas son del mismo tamaño y forma*

Las únicas teselaciones vértice-vértice que son monohedras por polígonos regulares son las que están conformadas por triángulo equilátero, cuadrado y hexágono regular [34].

La vecindad de una celda es el conjunto de celdas cuyos estados en el tiempo t determina el estado de la célula en el tiempo $t + 1$. Para cualquier coordenada espacial $r \in L$, el lattice de vecinos más cercanos $V_b(r)$ es un conjunto finito de celdas vecinas que es definido como:

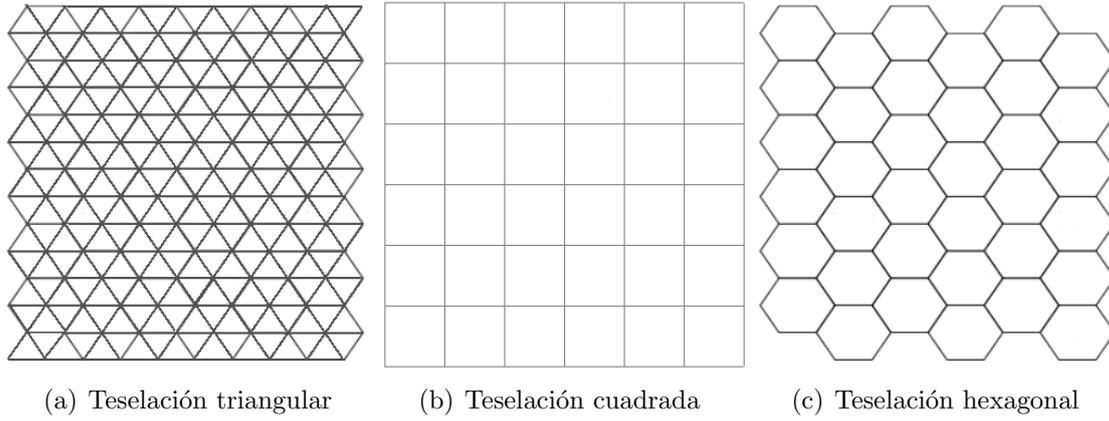


Figura 2.5: Diferentes tipos de teselación monohedra por polígonos regulares

$$V_b(r) = \{r + c_i : c_i \in N_b, i = 1, \dots, b\}, \quad (2.2)$$

donde b es la cardinalidad del conjunto de vecinos.

En el caso de un autómata celular unidimensional ($d = 1$), con un lattice regular, en el cual cada celda esta conectada con otra celda a su izquierda o derecha. Si se toma la vecindad con una cardinalidad de dos ($b = 2$), entonces:

$$L \subset \mathbb{Z} = \{r : r \in \mathbb{Z}\}$$

$$V_2 = \{1, -1\}$$

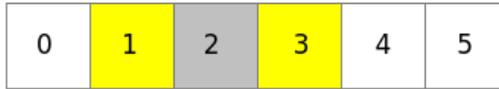


Figura 2.6: Vecindad de la celda 2, las celdas vecinas son las celdas amarillas, $V_2(2) = \{1, 3\}$.

Para el caso de un autómata celular bidimensional. Existen diversos tipos de vecindad de los cuales algunos dependen del tipo de lattice que se seleccione. Si queremos determinar los vecinos más cercanos, entonces la plantilla que representa los vecinos más cercanos para el lattice cuadrado es [25]:

$$V_b = \left\{ c_i, i = 1, \dots, b : c_i = \left(\cos \left(\frac{2\pi(i-1)}{b} \right), \sin \left(\frac{2\pi(i-1)}{b} \right) \right) \right\}. \quad (2.3)$$

Por ejemplo, para cuatro vecinos ($b = 4$) tenemos:

$$L \subset \mathbb{Z}^2 = \{r : r = (r_1, r_2), r_j \in \mathbb{Z}, j = 1, 2\},$$

$$V_4 = \{(1, 0), (0, 1), (-1, 0), (0, -1)\}.$$

En el lattice cuadrado las vecindades más conocidas, son la vecindad definido por Moore y la vecindad de John von Neuman, estos se definen como sigue:

$$V_8((i, j)) = \{(i + \Delta i, j + \Delta j) \in L : \Delta i, \Delta j \in \{-1, 0, 1\}\} \quad (2.4)$$

$$V_4((i, j)) = \{(i + \Delta i, j + \Delta j) \in L : \Delta i, \Delta j \in \{-1, 0, 1\} \wedge \Delta i \Delta j = (1 - |\Delta i|)(1 - |\Delta j|)\} \quad (2.5)$$

Para los otros tipos de lattices, podemos definir sus vecindades como los polígonos con los cuales tienen contacto sus aristas

las vecindades extendidas pueden ser definidas por un radio $r \in \mathbb{N}$ de la siguiente forma:

$$V_b^r(p) = \bigcup_{v_j \in V_b^{r-1}(p)} V_b^1(v_j). \quad (2.6)$$

donde V_b^1 es la plantilla de la vecindad y p es una tupla de valores en \mathbb{N}

En la mayoría de las aplicaciones las vecindades son elegidas por ser simétricas, pero no es un requisito indispensable. En el caso en que $V_b^1 = \{r\}$. Entonces cada celda es independiente de las otras.

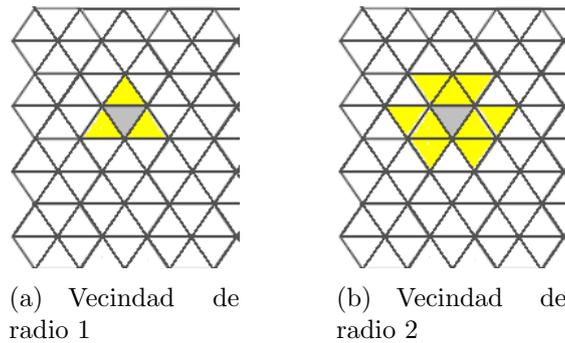


Figura 2.7: Ejemplo de un vecindario extendido en un lattice triangular

El número de celdas en cada espacio i es denotado por $L_i = 1, \dots, d$. Por lo tanto el número total de celdas es:

$$|L| = L_1 \cdot L_2 \cdots L_d$$

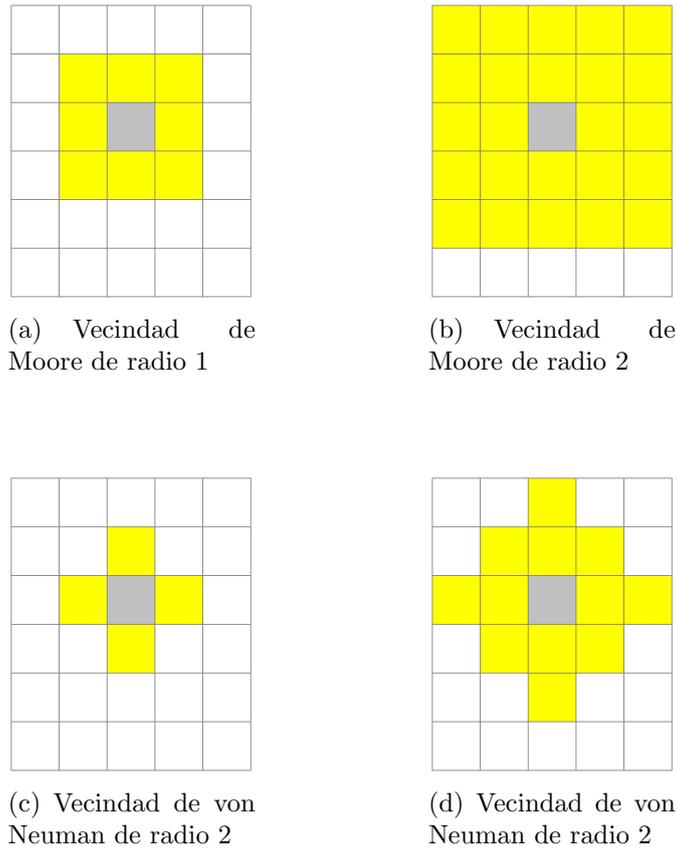


Figura 2.8: Ejemplos de vecindarios extendidos en un lattice cuadrado

Los AC son usualmente usados en experimentos computacionales, en el cual el lattice tiene que ser finito. Como el espacio celular es finito, las condiciones de frontera deben ser tomadas en cuenta, para poder asegurar la dinámica del autómata celular. Igual que los tipos de vecindad, también se pueden escoger varios tipos de condiciones de frontera, estas se seleccionan dependiendo del fenómeno a simular. Dichas condiciones de fronteras también definirán al conjunto de celdas vecinas en la frontera del lattice.

Estas condiciones, pueden ser periódicas o fijas. Las condiciones de frontera periódicas son usadas para simular un lattice infinito usando uno finito. Este tipo de condiciones de frontera son implementadas como un toroide en dos dimensiones, esto es que si una célula en la frontera norte, avanza al norte al siguiente tiempo de simulación aparecerá en el lado sur del lattice y viceversa, algo similar pasara con el movimiento lateral, ya que si una célula en la frontera izquierda, avanza hacia la izquierda aparecerá en el lado derecho del lattice.

Para cada celda $r \in L$, asignamos un valor de estado $s(r) \in S$ el cual es seleccionado del conjunto finito de estados S . Los elementos de S , pueden ser números, símbolos u otros objetos (por ejemplo células biológicas) [25]. Una configuración global $s \in S^{|L|}$ del autómata es determinado por el valor de todas las celdas en el lattice.

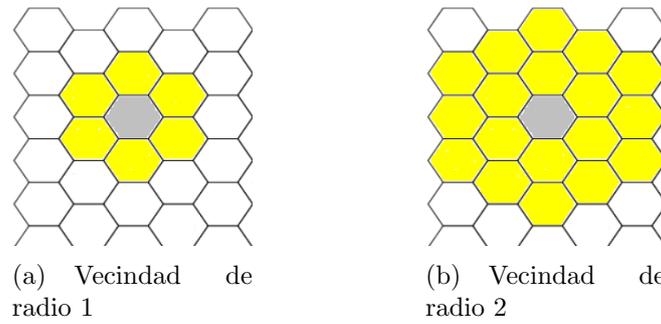


Figura 2.9: Ejemplo de un vecindario extendido en un lattice hexagonal

En el caso de la función de transición δ , ésta será la que determine la dinámica del autómata. La función es espacialmente homogénea, esto significa que no depende explícitamente de la posición de la celda r . Sin embargo la función puede ser extendida para considerar cuestiones espaciales o temporales.

Definición 2.3.5. *Un AC determinista es aquel AC cuya función de transición local es determinista. Por lo tanto fijadas las condiciones iniciales la evolución futura del autómata es predecible.*

Definición 2.3.6. *Un AC probabilístico es aquel AC cuya función de transición local utiliza elementos estocásticos para la transición entre estados*

Capítulo 3

Estado del arte

En este capítulo se revisan algunos trabajos relacionados con la modelación y simulación de la dinámica del sistema inmunológico en reacción a la infección de la influenza A. A manera de resumen, se muestra el modelo y las consideraciones tomadas por los autores. La mayor parte de los modelos matemáticos usados en el estudio de la dinámica de la influenza A se han centrado a nivel de población, esto es, en cómo se propaga dicha infección en una población de individuos, con el objetivo de ayudar a la toma de decisiones en salud pública [12]. A pesar de lo anterior, recientemente se ha empezado a centrar la atención en la respuesta inmunológica del huésped en contra de la infección.

3.1. Modelos basados en sistemas de ecuaciones diferenciales

3.1.1. Modelos basados en la limitación de células susceptibles

Uno de los primeros trabajos fue realizado por Beccam et. al. [7]. Este trabajo se realiza en tres partes, la primera parte es un modelo básico que captura la dinámica de la infección por influenza, para luego empezar a agregar otros comportamientos. El primer modelo consiste solo en la disponibilidad de las células susceptibles (u objetivo) a ser infectadas, para el cual se usa un sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias (EDO)

$$\frac{dT}{dt} = -\beta TV \quad (3.1a)$$

$$\frac{DI}{dt} = \beta TV - \delta I \quad (3.1b)$$

$$\frac{dV}{dt} = pI - cV \quad (3.1c)$$

donde T es el número de células susceptibles sin infectar, I es el número de células infectadas productivas (esto es que producen viriones) y V es el título viral. Las células susceptibles se vuelven infectadas con una tasa βTV , donde β es la tasa constante que caracteriza la infección. Las células I , son las que incrementan el título viral en una tasa promedio de p por célula y estas células mueren con una tasa δ por célula, donde $1/\delta$ es la vida promedio de una célula de tipo I . Las partículas de virus (o viriones) son limpiados con una tasa c por día. Hay que notar que a pesar de que no hay una respuesta inmunológica de forma explícita, dicha respuesta se encuentra incluida en las tasas de muerte (δ) y en la de limpieza (c), de igual forma en este modelo aún no se considera la fase eclipse, la cual posteriormente es tomada en cuenta en el mismo artículo. La forma en que modelan la fase eclipse es definiendo dos clases separadas de población de células epiteliales infectadas: una población (I_1) la cual se encuentra infectada, pero todavía es incapaz de producir partículas de virus (fase eclipse) y la segunda clase (I_2) que se mantiene produciendo partículas de virus, quedando el sistema de ecuaciones de la siguiente forma:

$$\frac{dT}{dt} = -\beta TV \quad (3.2a)$$

$$\frac{DI_1}{dt} = \beta TV - kI_1 \quad (3.2b)$$

$$\frac{DI_2}{dt} = kI_1 - \delta I_2 \quad (3.2c)$$

$$\frac{dV}{dt} = pI_2 - cV \quad (3.2d)$$

donde $1/k$ es el tiempo promedio de la transición de I_1 a I_2 . Al agregar la fase eclipse al modelo (I_1), este incrementa el realismo con el cuál se desarrolla la infección, pero con el costo de tener que agregar un parámetro adicional. La última parte del trabajo, es agregar el efecto del interferón, ya que este es la primera línea de defensa en contra de la infección [32]. Para esto simplemente se agrega:

$$\frac{dF}{dt} = sI_2(t - \tau) - \alpha F \quad (3.3)$$

donde se asume que el interferón es segregado por las células I_2 , con una tasa s por célula, iniciando la liberación de interferón a τ unidades de tiempo después de que las células inician la producción de virus. Además también se asume que el interferón es perdido a una tasa α y que el interferón quizá afecta la tasa para la cual células susceptibles infectadas cambian al estado de producción de viriones, k y la tasa de producción de viriones, p , de acorde a:

$$k = \frac{\hat{k}}{1 + \varepsilon_1 F} \quad (3.4a)$$

$$p = \frac{\hat{p}}{1 + \varepsilon_2 F} \quad (3.4b)$$

donde los parámetros \hat{k} y \hat{p} son los valores correspondientes a cuando hay ausencia de interferón. En este trabajo, se usan datos de un estudio experimental con el virus H1N1 [69]. En el cual seis adultos voluntarios fueron infectados de forma intranasal con el tipo de influenza A/Hong Kong/123/77.

Tabla 3.1: Resultados tomados diariamente de seis voluntarios inoculados con $10^{4.2}$ TCID₅₀ de influenza A/Hong Kong/123/77 (H1N1). Estos datos son dados en \log_{10} TCID₅₀/ ml, datos proporcionados por R. Murphy del estudio presentado en [69]

Paciente	Resultados por día							
	1	2	3	4	5	6	7	8
1	2.0	5.5	4.0	5.5	3.0	≤ 0.5	≤ 0.5	≤ 0.5
2	1.0	6.0	3.0	1.5	3.5	1.3	≤ 0.5	≤ 0.5
3	2.5	5.0	5.0	3.0	5.5	3.5	≤ 0.5	≤ 0.5
4	3.5	5.5	6.5	5.5	3.5	4.0	≤ 0.5	≤ 0.5
5	2.5	3.0	6.5	6.5	2.0	0.8	≤ 0.5	≤ 0.5
6	4.0	5.0	5.5	7.5	5.5	1.3	≤ 0.5	≤ 0.5
Promedio	2.6	5.0	5.1	4.9	3.8	1.9	≤ 0.5	≤ 0.5

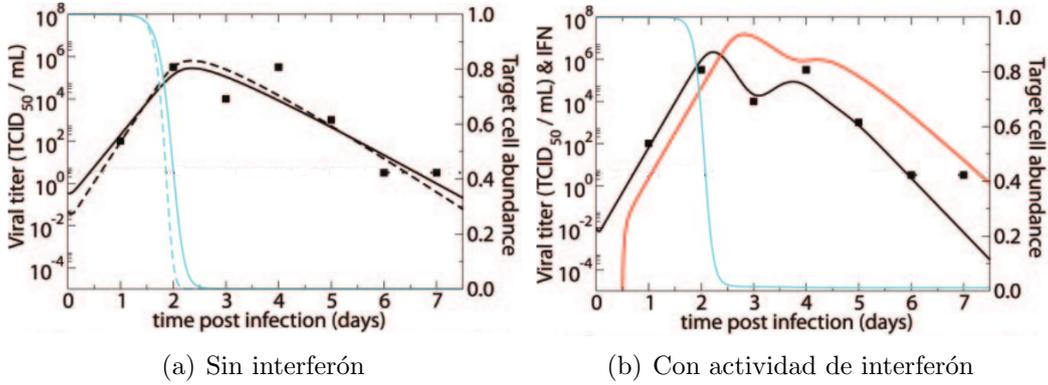


Figura 3.1: Resultado del ajuste de los parámetros, los datos experimentales son representados por los cuadros negros, para 3.1(a), la línea sólida representa el modelo 3.1, la línea discontinua representa 3.2 y la fracción de células susceptibles restante, es la línea en azul, en el caso de 3.1(b), representa el modelo con la activación del interferón, el título viral es la línea negra, la concentración de interferón la línea en naranja.

El siguiente trabajo es el hecho por Kasla A. Pawelek et. al. [76], es un modelo similar al

hecho en [7], desde el hecho de que es un modelo que está basado en la limitación de las células susceptibles. El modelo que desarrollan es el siguiente:

$$\frac{dT}{dt} = -\beta VT - \phi FT + \rho R \quad (3.5a)$$

$$\frac{dI}{dt} = \beta VT - \delta I - kIF \quad (3.5b)$$

$$\frac{dR}{dt} = \phi FT - \rho R \quad (3.5c)$$

$$\frac{dV}{dt} = pI - cV \quad (3.5d)$$

$$\frac{dF}{dt} = qI - dF \quad (3.5e)$$

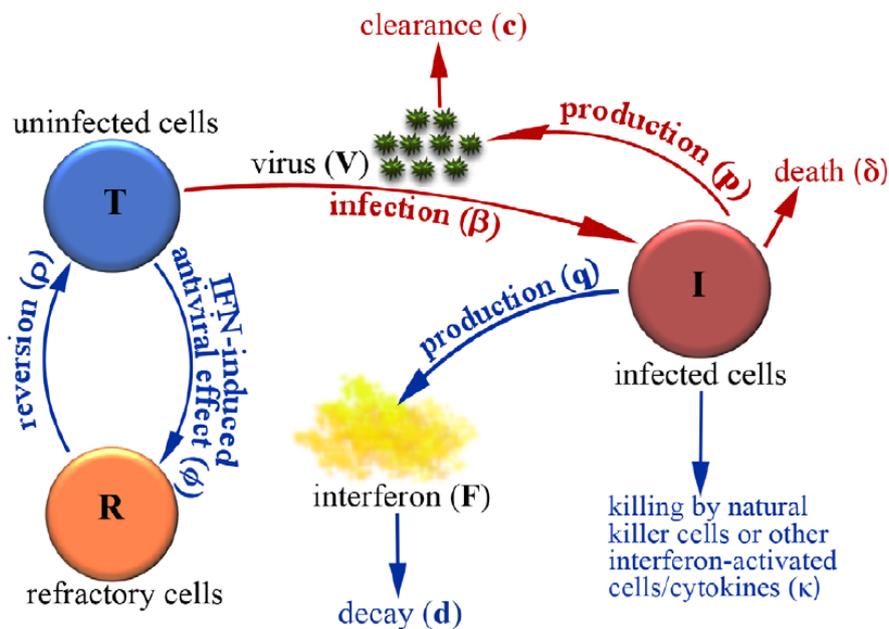


Figura 3.2: Representación esquemática de las ecuaciones 3.5, imagen tomada del trabajo de Kasla A. Pawelek et. al. [76]

cinco variables maneja este modelo: células susceptibles T , células productoras de viriones I , células no infectadas que se encuentran en estado refractario R , partículas de virus V y por último el interferón F . Como observamos a diferencia del modelo de Becam et. al., ellos no consideran una fase eclipse, pero si consideran el estado refractario a la infección generado

por el interferón, por el cual las células susceptibles pasan al estado refractario con una tasa ϕFT . Células en estado refractario regresan a un estado susceptible con tasa ρ . El interferón es segregado por células infectadas con tasa q y decae con tasa d . Las demás constantes del modelo representan lo mismo que en el modelo de Becam. En este modelo, los datos que fueron usados al momento de ajustar los parámetros, son tomados de un estudio experimental de seis ponis no vacunados, los cuales fueron infectados con A/eq/Kildare/89 (H3N8) [79].

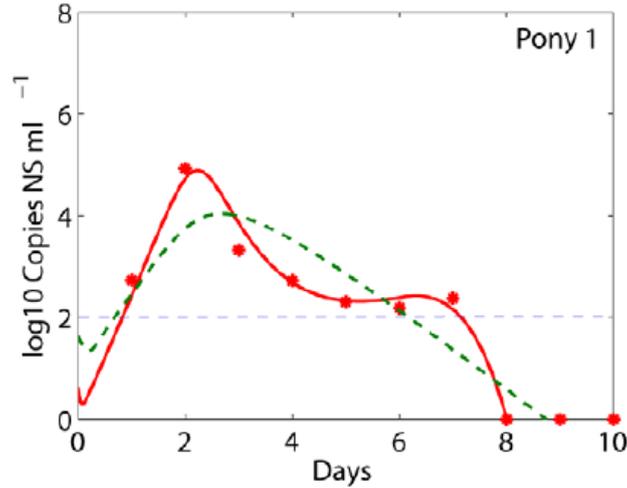


Figura 3.3: Mejor ajuste de las ecuaciones 3.5 representada por la línea roja, la línea discontinua verde representa lo obtenido en el modelo de Saenz et. al [85] y los datos de carga viral son representados por los cuadros rojos.

El siguiente modelo que está basado en la limitación de células susceptibles es el propuesto por Saenz et. al. [85], al igual que el trabajo hecho por Kasla A. Pawelek et. al., este trabajo está basado en el realizado por Beccam et. al. En este trabajo, se considera el efecto del interferón (F) además de que las células epiteliales son colocadas en seis clases (variables en el modelo): célula epitelial susceptible (T); una vez que el interferón se une a una célula epitelial T , esta no pasa de forma inmediata a un estado refractario (R), si no que hay un retraso a lo cual ellos lo llaman un estado prerenfractario (W); el momento en el que son infectadas ellos dividen la fase eclipse en dos clases (E_1 y E_2). La primera clase (E_1) es la alcanzada cuando una célula epitelial susceptible es infectada, la segunda es cuando una célula en estado prerenfractario se infecta. Nótese que en este modelo las células en estado refractario no pueden ser ya infectadas, por último se convierten a células que libran partículas de virus (I), con una determinada tasa. El modelo es el siguiente:

$$\frac{dT}{dt} = -\beta VT - \phi FT \quad (3.6a)$$

$$\frac{dE_1}{dt} = \beta VT - k_1 E_1 \quad (3.6b)$$

$$\frac{dW}{dt} = \phi FT - m\beta VW - aW \quad (3.6c)$$

$$\frac{dE_2}{dt} = m\beta VW - k_2 E_2 \quad (3.6d)$$

$$\frac{dR}{dt} = aW \quad (3.6e)$$

$$\frac{dI}{dt} = k_1 E_1 + k_2 E_2 - \delta I \quad (3.6f)$$

$$\frac{dV}{dt} = pI - cV \quad (3.6g)$$

$$\frac{dF}{dt} = nqE_2 + qI - dF \quad (3.6h)$$

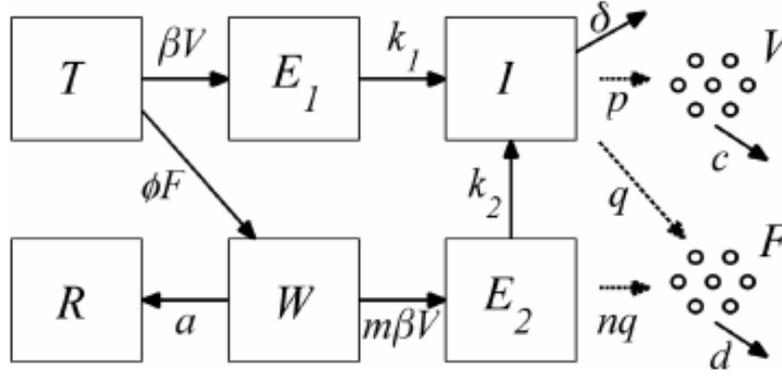


Figura 3.4: Representación esquemática de las ecuaciones 3.6, imagen tomada de [85]

donde p es la tasa por día que una célula infecciosa libera viriones; una célula infecciosa tiene una vida promedio de $1/\delta$ días; una célula cuando es infectada se mantiene en estado eclipse (E_1 ó E_2) en promedio $1/k_1$ ó $1/k_2$ respectivamente, en el caso de que se encuentre en estado prerenfractario, la tasa de infección es más baja o igual que para una célula susceptible ($0 < m \leq 1$); las células en estado prerenfractario cambian a estado refractario después de un tiempo $1/a$ días; en este trabajo se usa solo la respuesta del interferón, con lo que se asume que las células infecciosas (I) son las que liberan interferón (F) durante su tiempo de vida con una tasa q por día. Esta citocina es la que genera el estado refractario en células susceptibles (T) con tasa ϕF .

nivel de inoculación después del día ocho. Dicho trabajo no usa datos experimentales para su evaluación, solo muestra el comportamiento variando los parámetros.

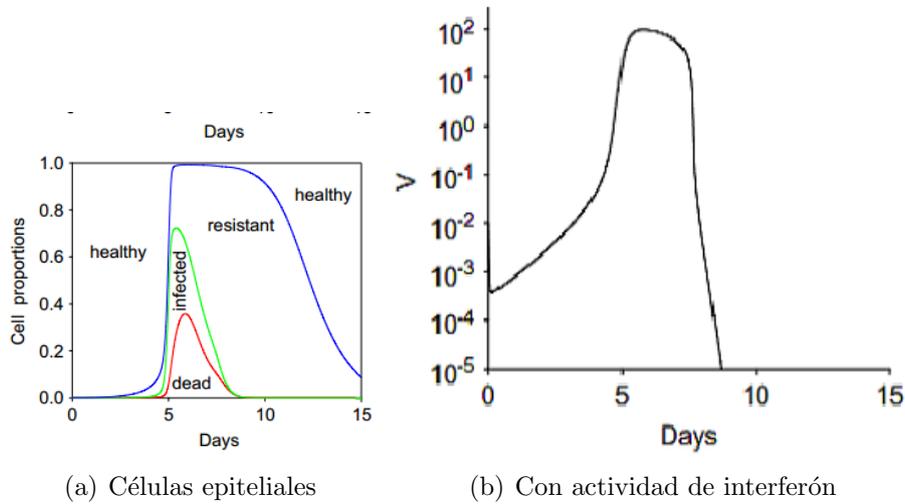


Figura 3.6: Comportamiento del modelo de Hancioglu et. al. con los datos especificados en [36]

El siguiente trabajo es el realizado por Lee et. al. [53]. El cual fue usado para explorar estructuras alternativas para las interacciones entre virus y células inmunológicas. En este modelo usan la respuesta inmunológica adaptativa humoral y la celular. Además de que el modelo se desarrolla en dos partes, la primera es el sitio de infección (pulmones) y la segunda en el sistema linfático, donde se desarrolla la respuesta inmunológica adaptativa.

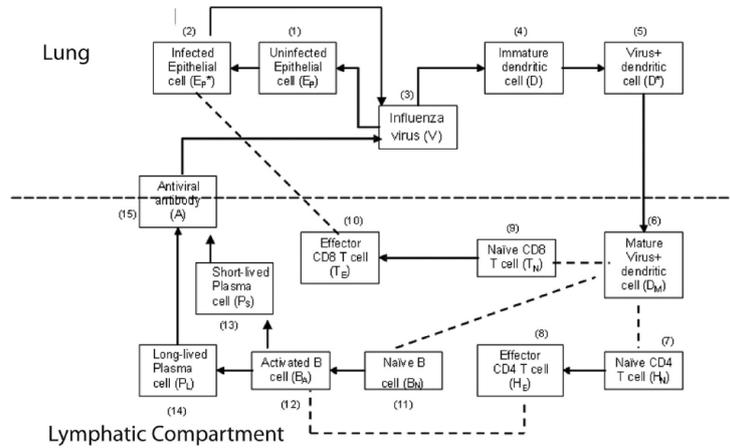


Figura 3.7: Esquema del modelo desarrollado por Lee et. al. [53], donde las flechas negras denotan ya sea activación o diferenciación. La línea discontinua entre células representa interacción

De acuerdo a su modelo, la infección se desarrolla de la siguiente manera. El inicio de

la infección se da cuando el virus de la influenza, entra al tracto respiratorio del huésped e infecta células epiteliales. Entonces la infección estimula a las células dendríticas inmaduras que se encuentran presentes para tomar virus y convertirse en células dendríticas cargadas de virus, capaces migrar al sistema linfático y de presentar el antígeno a las células T y B. Las células dendríticas que son competentes para activar las células citotóxicas, cooperadoras y a las segregadoras de anticuerpos, son las que se convierten en maduras. Las células dendríticas maduras son las que activan a las células CD8 T, los cuales se diferencian en CD8 efectores. Estas células migran al tracto respiratorio y se encargan de matar las células epiteliales infectadas. Otra de las funciones de las células dendríticas maduras es la activación de las células CD4 T, las cuales se diferencian en células cooperadoras T. Para el caso de la activación de las células B, se requiere un enlace del antígeno a un receptor de la célula y la ayuda de un CD4 T activado. Para poder modelar estas interacciones se necesitaron 15 ecuaciones diferenciales que se pueden observar en la imagen 3.9, el nombre de las variables usadas en el sistema de ecuaciones se presenta en la tabla 3.2

Tabla 3.2: Variables y definición del modelo de Lee et. al. [53]

Variable	Definición
E_P	Células epiteliales no infectadas
E_{P^*}	Células epiteliales infectadas
V	Título viral
D	Células dendríticas inmaduras
D^*	Células dendríticas con carga viral
D_M	Células dendríticas maduras
H_N	Células CD4 ⁺ T ingenuas
H_E	Células CD4 ⁺ T efectoras
T_N	Células CD8 ⁺ T ingenuas
T_E	Células CD8 ⁺ T efectoras
B_N	Célula B ingenua
B_A	Célula B activada
P_S	Célula plasmática de corta vida
P_L	Célula plasmática de larga vida
A	Título de anticuerpos antivirales

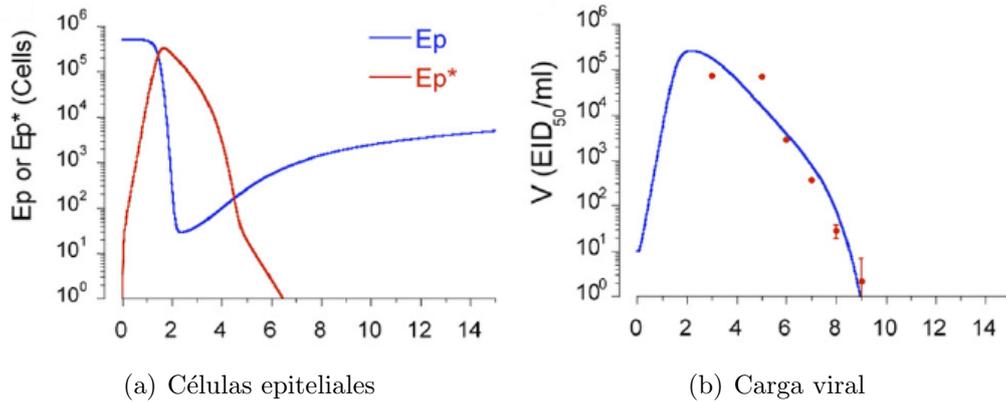


Figura 3.8: Resultados del modelo desarrollado por Lee et. al. [53], donde en 3.8(b), los cuadros rojos son los obtenidos en muestras experimentales

El último trabajo que vamos a presentar es el realizado por Bocharov y Romanyukha, publicado en el año 1994 [13]. A pesar del tiempo que lleva este trabajo, es considerado como uno de los modelos más realistas [55]. Además de que la parte del sistema inmunológico, está basado en un trabajo anterior realizado por Marchuck et. al. [61]. Uno de los objetivos de este modelo fue el estimar parámetros que determinan el curso normal de la infección de la influenza. El modelo consta de 13 ecuaciones diferenciales, las variables utilizadas son las mostradas en la tabla 3.3.

Las interacciones son descritas en términos de una influencia positiva o negativa. Para la ecuación relacionada a la concentración de partículas de influenza las cuestiones que fueron tomadas en cuenta son: durante un día una célula infectada por el virus de la influenza puede sintetizar entre $10^3 - 10^4$; una vez que una CTL mate a la célula infectada, no habrá una liberación de partículas de virus, estas son las influencias positivas que pueden aumentar la concentración de partículas de virus. En cambio, las influencias negativas son: la tasa de neutralización de partículas de virus por anticuerpos específicos; la adsorción de partículas de virus por células epiteliales. Para la ecuación referente a C_V las interacciones que disminuyen su valor están relacionadas con la muerte ya sea natural o una muerte inducida por una CTL. En el caso de los CTL su acción esta basada en el enlazado y la eliminación de las células infectadas. En este trabajo se asume que la tasa de crecimiento de los CTL es proporcional a la población de macrófagos presentadores de antígenos y células T cooperadoras. Para los anticuerpos, son las células plasmáticas las que los producen, cuya formación es determinada por las células B y las células T cooperadoras, también incluyen la pérdida de anticuerpos debido al enlace con partículas de virus. Para el interferón, ellos consideran que esta citocina es producida por los macrófagos y desaparecen ya sea por una limpieza no específica o por adsorción por las células epiteliales, esto último provocando un estado resistente a la infección.

Tabla 3.3: Variables y definición del modelo de Bocharov y Romanyukha [13]

Variable	Definición
V_f	Partículas del virus de la influenza
M_v	Macrófagos estimulados
H_E	Células T cooperadoras activadas, ayudan a la proliferación de los linfocitos citotóxicos T
H_B	Células T cooperadoras activadas, ayudan a proliferación y diferenciación de las células B
E	CTL específicos para el virus de la influenza activados
B	Células B específicas para el virus de la influenza
P	Células plasmática que producen anticuerpos específicos
F	Anticuerpos para el virus de la influenza
C_V	Células epiteliales infectadas que producen partículas de virus
m	Células epiteliales destruidas, caracteriza el grado de daño
M_I	Concentración de interferón producido por los macrófagos
I	Concentración de interferón α
C_R	Concentración de células epiteliales protegidas de la infección

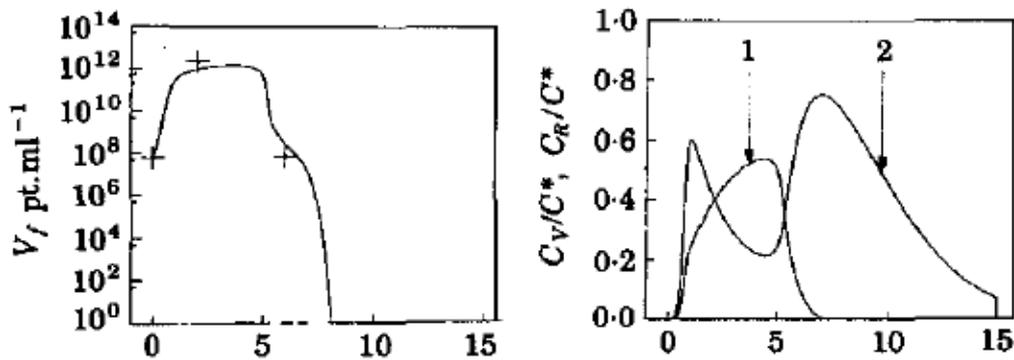


Figura 3.9: Solución de la simulación del modelo de Bocharov y Romanyukha [13], donde en 3.9(b) la C^* representa el total de células epiteliales.

3.2. Modelos con otros enfoques

La dinámica de la infección con el virus de la influenza ha sido poco investigado con otro tipo de enfoques, como con autómatas celulares o simulación basado con agentes. A continuación presentaremos tres trabajos que usan un enfoque diferente al de ecuaciones diferenciales.

El primer trabajo es el realizado por Beauchemin et. al. [11], el cual es un modelo con autómatas celulares. En este modelo se consideran solo dos tipos de células. El primer tipo de célula es la célula epitelial, esta se puede encontrar en cualquiera de los siguientes cinco estados posibles: sana, infectada, expresión, infecciosa o muerta. Para el caso donde una célula epitelial se encuentre en estado sana, significa que esta puede ser infectada por una célula epitelial en estado infecciosa. En este trabajo se representa la fase eclipse por el estado infectada, el estado expresión, representa que la célula epitelial ya paso por la fase eclipse pero aún no puede infectar otras células. El segundo tipo de célula es una célula inmunológica genérica la cual se puede encontrar en dos diferentes estados: virgen o madura. Cuando una célula inmunológica se encuentra en estado virgen, esta no puede reclutar otras células inmunológicas, pero en el caso donde encuentre una célula epitelial en estado de expresión o en estado infecciosa, esta puede matar a la célula epitelial y volverse madura. Para el caso donde una célula inmunológica sea madura, podrá reclutar otras células inmunológicas maduras, de esta forma podrá haber suficientes células inmunológicas maduras que maten la infección (matando las células en estado de expresión o infecciosa). Como se puede observar, en este trabajo se considera que la infección se propaga solamente a los vecinos directos de la célula infecciosa (el tipo de vecindad es una vecindad de Moore). Además de que ellos consideran que la regeneración del tejido (por división de células epiteliales sanas) se realiza de manera global, esto es que cualquier célula epitelial sana del lattice puede dividirse y ocupar el espacio donde se encuentra una célula epitelial muerta. La simulación se realiza en un lattice cuadrado con topología toroidal, donde cada espacio del lattice representa el espacio en el que puede estar una célula epitelial. También

se considera que la célula inmunológica se encuentra por arriba de las células epiteliales. La actualización del modelo en el caso de las células epiteliales es de forma síncrona y asíncrona para las células inmunológicas. El resultado de este modelo es presentado en la figura 3.10

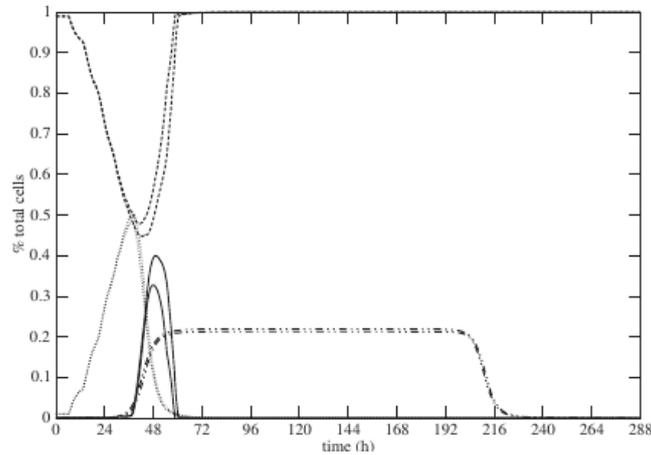


Figura 3.10: Resultado del promedio de diez iteraciones de la simulación del modelo realizado por Beauchemin et. al. en 2004 [11]. Las líneas discontinuas largas, representan el porcentaje de células epiteliales sanas, las líneas discontinuas cortas representan las células epiteliales ya sea en estado infectada, expresión o infecciosa. La línea solid representa el porcentaje de células epiteliales muertas y por último, la línea con puntos y guiones, representa el porcentaje de células inmunológicas

El siguiente trabajo, es un modelo basado en agentes, presentado por Beauchemin et. al en 2006 [10]. Este modelo podemos decir que es un modelo basado en la limitación de células objetivo, ya que no se consideran células inmunológicas. Este modelo se considera que una célula epitelial se puede encontrar en alguno de los siguientes cuatro estados posibles: sana, contenedora, segregando y muerta. También se consideran los viriones, pero para estos se considera una versión discretizada de la ecuación de difusión. Donde cada sitio tendrá un valor asociado ($V_{m,n}$) que representará la concentración local de viriones. Para que una célula epitelial sana pase a contenedora seguirá la ecuación $k \cdot V_{m,n}$ donde k es la probabilidad de que un virión infecte una célula epitelial. Una vez que la célula epitelial se encuentre en estado contenedora, deberá de pasar un tiempo τ_r para que pase a un estado de segregando y pueda producir viriones para que infecten otras células epiteliales. Las células epiteliales en estado de segregando son las únicas que pueden pasar a un estado de muerta.

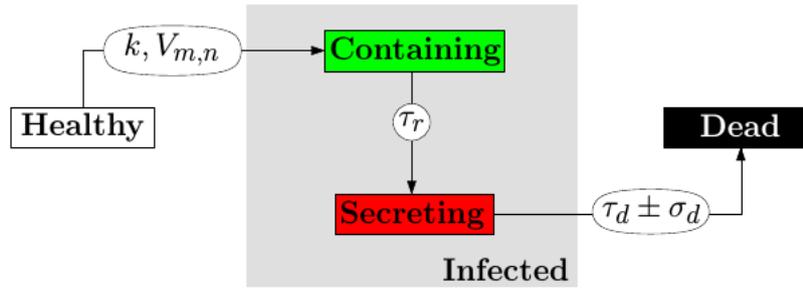


Figura 3.11: Esquema del modelo descrito por Beauchemin et. al en 2006 [10], donde $\tau_d \pm \sigma_d$, representa el tiempo de vida de una célula epitelial en estado segregando. Imagen tomada de [10]

Como se mencionó anteriormente los viriones son representados indirectamente por un valor real asociado a cada sitio. Este valor esta determinado por la ecuación

$$\frac{\partial V}{\partial t} = Dv\nabla^2 V, \quad (3.7)$$

donde V representa la concentración de viriones. Para este modelo se consideró un lattice hexagonal.

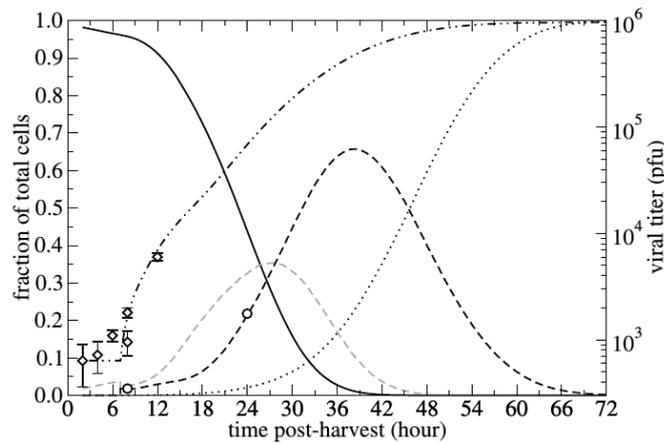


Figura 3.12: Resultado del modelo descrito por Beauchemin et. al en 2006 [10]. La línea negra sólida representa la fracción de células epiteliales sanas. La línea discontinua gris las células epiteliales en estado contenedora, la discontinua negra en estado segregando y la de puntos negros las que se encuentran en un estado muerta. Los viriones son representados por la línea discontinua con puntos. Y por último los diamantes y los círculos, representan los datos experimental para el título viral y la fracción de células infectadas respectivamente.

El último trabajo a presentar fue realizado por Zou et. al. [112], el cual también es un modelo basado en agentes. En este modelo se consideran cuatro tipo de agentes. El antígeno (Ag, donde en este trabajo se considera el virus de la influenza). Las células epiteliales (APC)

las cuales son las que pueden ser infectadas por el antígeno. Célula infectada (In) y por último una célula T, que es aquella que se encargará de combatir la infección.

Las interacciones se dan como sigue; cuando una APC se encuentra con un Ag, y si la actividad del Ag es lo suficientemente fuerte, el APC tiene alguna posibilidad de convertirse en In. Cuando una célula T se encuentra con una In, esta será identificada y será inducida la apoptosis en la célula In. En este trabajo se usa el emparejamiento genético para determinar si es la primera infección de ese tipo de antígeno o no. Donde la célula T y el antígeno tienen una cadena binaria respectivamente (donde la longitud de la cadena binaria del antígeno es menor que la de la célula T). Se es compatible si existe un emparejamiento donde si en la cadena del antígeno hay un cero, en la cadena del anticuerpo hay un uno. Esto es:

Tabla 3.4: Ejemplo de emparejamiento genético

Célula T :	0 0 0 1 1 1 0 0 0 1 1 1	
Antígeno :	0 0 0 1 1 1 0	Falla, corrimiento a la derecha
Célula T :	0 0 0 1 1 1 0 0 0 1 1 1	
Antígeno :	0 0 0 1 1 1 0	Falla, corrimiento a la derecha
Célula T :	0 0 0 1 1 1 0 0 0 1 1 1	
Antígeno :	0 0 0 1 1 1 0	Falla, corrimiento a la derecha
Célula T :	0 0 0 1 1 1 0 0 0 1 1 1	
Antígeno :	9 0 0 1 1 1 0	Emparejamiento exitoso

una vez que se realice un emparejamiento exitoso, el Ag será engullido por la célula T y de esta forma el número de atacantes se volverá cero.

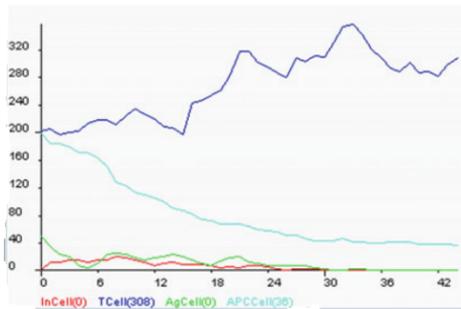


Figura 3.13: Resultado obtenido en el modelo hecho por Zou et. al. [112]

Capítulo 4

Propuesta de solución

El autómata celular propuesto, es un conjunto de ocho autómatas de 2 dimensiones, los cuales son: la célula epitelial, antígeno el virión de la influenza, la molécula del interferón, una célula NK, una célula presentadora de antígeno, una célula de tipo CD8 T, una célula B y anticuerpos. En este capítulo se detallarán los autómatas así como se explicarán las consideraciones que fueron realizadas, una comparación de aspectos biológicos con otros modelos y por último se hablarán algunos aspectos de la implementación del modelo.

4.1. Modelo

Para la descripción de los autómatas vamos a utilizar las siguientes funciones, donde *elemento* es una célula, patógeno o proteína representado por alguno de los ocho autómatas celulares, $estado \in S_{elemento}$, donde $S_{elemento}$ es el conjunto de estados del autómata y X una variable aleatoria con distribución de probabilidad uniforme en el rango $[0, 1]$ entonces:

- $Estado(elemento)$: regresa el estado actual del elemento.
- $Estado(elemento, estado)$: cambia el estado del elemento por el valor de *estado*.
- $PEstado(elemento)$: regresa el estado previo del elemento.
- $PEstado(elemento, estado)$: cambia el estado previo del elemento por el valor de *estado*.
- $Edad(elemento)$: regresa la edad de elemento.
- $Edad_{estado}(elemento)$: regresa el tiempo en el que *elemento* ha permanecido en *estado* si solo si $Estado(elemento) = estado$, si $Estado(elemento) \neq estado$ entonces regresa 0.
- $Contiene(elemento, propiedad)$: regresa el número de unidades que tiene el elemento de *propiedad*.

- $\text{Agrega}(\text{elemento}, \text{propiedad})$: agrega una unidad a la propiedad del elemento.
- $\text{Libera}(\text{elemento}, \text{elemento}_i)$: regresa la cantidad de unidades de elemento_i que libera o recluta el elemento, elemento puede ser cualquiera de los ocho autómatas.
- $\text{Posición}(\text{elemento})$: regresa una tupla con la posición en el lattice del elemento.

4.1.1. Célula epitelial

El primer tipo de célula que es considerada en el modelo es lo que será nuestra célula diana u objetivo para que el virus de influenza A la infecte [82]. Para el caso particular de la célula epitelial vamos a usar la notación $\text{CE}_{(i,j)}$ donde los valores (i, j) es la tupla que representa la posición en el lattice de la célula epitelial.

Los estados en los que se puede encontrar una célula epitelial son:

$$S_{CE} = \{\text{Sana}, \text{Infectada}, \text{Expresión}, \text{Infecciosa}, \text{Muerta}, \text{Refractaria}, \text{PostR}\},$$

donde:

- **Sana**: El tipo de estado en el que una célula epitelial realiza sus funciones normales.
- **Infectada**: Representa que por lo menos un virión ya ha ingresado a la célula y esta se encuentra en fase eclipse.
- **Expresión**: Estado en el que la célula infectada ya esta sintetizando viriones pero aún no libera viriones.
- **Infecciosa**: En este estado la célula infectada ya realiza la liberación de viriones.
- **Refractaria**: Estado antiviral provocado por partículas de interferón.
- **PostR**: Estado parecido a un estado sana, con la diferencia en que la célula no puede pasar a un estado antiviral.
- **Muerta**

La función de transición local para cualquier $\text{CE}_{(i,j)} \in L$ esta definida por:

1. Una célula epitelial que se encuentre en los estados: Sana, Infectada, Expresión, Infecciosa, Refractaria o PostR, pasa a un estado de Muerta si su edad es mayor a una constante VIDA_CEL .

$$(\text{Edad}(\text{CE}_{(i,j)}) > \text{VIDA_CEL} \wedge \text{Estado}(\text{CE}_{(i,j)}) \neq \text{Muerta}) \leftrightarrow \text{Estado}(\text{CE}_{(i,j)}, \text{Muerta}). \quad (4.1)$$

Tabla 4.1: Parámetros del modelo de la célula epitelial

Nombre	Descripción Célula epitelial
VIDA_CEL	Tiempo de vida de una célula epitelial sana en horas
TIEMPO_EXPR	Tiempo en el cuál la célula se encuentra sintetizando viriones
TIEMPO_INFECIOSA	Parte de la fase eclipse
VIDA_INFECTADA	Tiempo de vida de una célula epitelial infectada
Tiempo_Div	Tiempo promedio en el que se tarda en realizar una división celular
Mag_explósión	Número de viriones liberados por una célula epitelial (valor de prueba)
Prop_infectividad	Promedio de viriones que son infecciosos
TIEMPO_LIBERACION_VIRION	Tiempo de liberación de viriones
TIEMPO_REFR	Tiempo en el que una célula epitelial puede estar en un estado antiviral
TIEMPO_LIBERACION_IFN	Tiempo de liberación de interferones
TIEMPO_PREFR	Tiempo en el que una célula epitelial puede estar en estado PostR
NUM_IFN	Número de partículas de IFN liberadas
MAX_IFN	Número máximo de partículas de IFN que una célula epitelial puede absorber
TASA_DECRECIMIENTO_IFN	Valor para la disminución de la infectividad de los viriones, este valor se aplica por cada partícula de IFN que tenga la célula epitelial
PROB_OCULTAR	Probabilidad de que una célula epitelial infectada no pueda ser reconocida por un CD8 T
DEC_OCULTAR	Valor para la disminución de la probabilidad de ocultarse, este valor es por cada elemento de IFN que tenga la célula epitelial
TIEMPO_ESTADOP	Tiempo en el que el estado previo de una célula epitelial muerta puede mantenerse

2. Una célula epitelial que se encuentre en un estado Infectada, pasa a un estado de Expresión si el tiempo que ha estado como Infectada es mayor a TIEMPO_EXPR.

$$\text{Edad}_{\text{Infectada}}(\text{CE}_{(i,j)}) \geq \text{TIEMPO_EXPR} \rightarrow \text{Estado}(\text{CE}_{(i,j)}, \text{Expresión}). \quad (4.2)$$

3. Una célula epitelial que se encuentra en estado de Expresión, pasa a un estado Infecciosa, si el tiempo que ha estado en Expresión es mayor a TIEMPO_INFECIOSA.

$$\text{Edad}_{\text{Expresión}}(\text{CE}_{(i,j)}) \geq \text{TIEMPO_INFECIOSA} \rightarrow \text{Estado}(\text{CE}_{(i,j)}, \text{Infecciosa}). \quad (4.3)$$

4. Una célula epitelial que se encuentre en el estado Infecciosa pasa a un estado de Muerta si el tiempo que ha estado en Infecciosa es mayor que:

$$V_{\text{IN}} = \text{VIDA_INFECTADA} - (\text{TIEMPO_EXPR} + \text{TIEMPO_INFECIOSA}). \quad (4.4)$$

Entonces:

$$\text{Edad}_{\text{Infecciosa}}(\text{CE}_{(i,j)}) > V_IN \rightarrow \text{Estado}(\text{CE}_{(i,j)}, \text{Muerta}). \quad (4.5)$$

5. Una célula epitelial que se encuentra en estado Muerta pasa a un estado Sana de acuerdo a:

$$P_{div} = \frac{1}{A_Tiempo_Div} \left(\frac{\#C.E \text{ vecinas Sana o PostR}}{\#C.E \text{ vecinas Muerta}} \right), \quad (4.6)$$

donde A_Tiempo_Div esta en el rango de $[.3, \text{Tiempo_Div}]$ [13].

$$X \leq P_{div} \wedge \text{Estado}(\text{CE}_{(i,j)}) = \text{Muerta} \rightarrow \text{Estado}(\text{CE}_{(i,j)}, \text{Sana}) \quad (4.7)$$

6. Una célula epitelial Infecciosa producirá:

$$\text{NUM_TOTAL_VIRIONES} = \frac{\text{Mag_explosión}}{\text{Prop_infectividad}}, \quad (4.8)$$

viriones cada $\text{TIEMPO_LIBERACION_VIRION}$.

$$\begin{aligned} \text{Edad}_{\text{Infecciosa}}(\text{CE}_{(i,j)}) \equiv \text{TIEMPO_LIBERACION_VIRION} \\ (\text{mód } \text{TIEMPO_LIBERACION_VIRION}) \rightarrow \\ \text{Libera}(\text{CE}_{(i,j)}, V_k) = \text{NUM_TOTAL_VIRIONES}. \end{aligned} \quad (4.9)$$

7. Una célula epitelial en estado Expresión o Infecciosa producirá NUM_IFN interferones cada $\text{TIEMPO_LIBERACION_IFN}$.

$$\begin{aligned} \left(\text{Estado}(\text{CE}_{(i,j)}) = (\text{Expresión} \vee \text{Infecciosa}) \wedge \right. \\ \left. \text{Edad}_{\text{Expresión}}(\text{CE}_{(i,j)}) + \text{Edad}_{\text{Infecciosa}} \equiv \text{TIEMPO_LIBERACION_IFN} \right. \\ \left. (\text{mód } \text{TIEMPO_LIBERACION_IFN}) \right) \rightarrow \text{Libera}(\text{CE}_{(i,j)}, \text{IFN}_1) = \text{NUM_IFN}. \end{aligned} \quad (4.10)$$

8. Una célula epitelial sólo podrá estar TIEMPO_REFR horas en estado Refractaria, después pasa a estado PostR.

$$\text{Edad}_{\text{Refractaria}}(\text{CE}_{(i,j)}) > \text{TIEMPO_REFR} \rightarrow \text{Estado}(\text{CE}_{(i,j)}, \text{PostR}). \quad (4.11)$$

9. Una célula epitelial sólo podrá estar TIEMPO_PREFR en estado PostR, después pasa a estado Sana

$$\text{Edad}_{\text{PostR}}(\text{CE}_{(i,j)}) > \text{TIEMPO_PREFR} \rightarrow \text{Estado}(\text{CE}_{(i,j)}, \text{Sana}) \quad (4.12)$$

10. El estado previo de una célula epitelial en estado Muerta, sólo podrá estar un tiempo TIEMPO_ESTADOP, después de que se cumpla ese tiempo el estado previo pasa a un estado de Sana

$$\text{Estado}_{\text{Muerta}}(\text{CE}_{(i,j)}) > \text{TIEMPO_ESTADOP} \rightarrow \text{PEstado}(\text{CE}_{(i,j)}, \text{Sana}) \quad (4.13)$$

4.1.2. Virión

El antígeno es el del virus de la influenza A. Los estados en los que se puede encontrar un virión son:

$$S_V = \{\text{Activo}, \text{Inactivo}\},$$

donde:

- Activo: En este estado se llevarán a cabo las funciones de la partícula.
- Inactivo: Es un estado equivalente a decir que murió el virión.

Tabla 4.2: Parámetros usados en el modelo del virión

Nombre	Descripción	Virión
VIDA_VIRION	Tiempo de vida del virión en horas	
PROB_INFECION	Probabilidad de que un virión pueda infectar a una célula epitelial	
MAX_ANT	Número máximo de anticuerpos que puede tener un virión	
PROB_INFEC_NK	Probabilidad de que un virión infecte a una célula NK	

La función de transición local para cualquier virión (V_k) esta definida por:

1. Un virión es removido si su estado es Inactivo.
2. Un virión pasa a estado Inactivo si su edad es mayor a VIDA_VIRION.

$$\text{Edad}(V_k) > \text{VIDA_VIRION} \rightarrow \text{Estado}(V_k, \text{Inactivo}). \quad (4.14)$$

3. Un virión se mueve aleatoriamente hacia cualquiera de sus vecinos.
4. Un virión puede infectar (o reinfectar) a una célula epitelial (estando en la misma posición) que no este muerta, de acuerdo a:

$$P_{\text{Infectada}} = \begin{cases} 0 & \text{si } \text{Contiene}(\text{CE}_{(i,j)}, \text{Virion}) \geq \text{MAX_VIRIONES} \\ \text{PROB_INFECCION} - \text{Contiene}(\text{CE}_{(i,j)}, \text{IFN}) \cdot \text{TASA_DECRECIMIENTO_IFN} & \\ - \text{Contiene}(\text{CE}_{(i,j)}, \text{Anticuerpos}) \cdot \text{TASA_DECRECIMIENTO_ANTICUERPO} & \text{otro caso} \end{cases} \quad (4.15)$$

En el caso de que la célula epitelial está en estado Sana, Refractaria o PostR , entonces pasará a un estado Infectada:

$$X \leq P_{\text{Infectada}} \wedge \text{Estado}(\text{CE}_{\text{Posición}(V_k)}) = (\text{Sana} \vee \text{Refractaria} \vee \text{PostR}) \rightarrow \left(\text{Estado}(\text{CE}_{\text{Posición}(V_k)}, \text{Infectada}) \wedge \text{Agrega}(\text{CE}_{\text{Posición}(V_k)}, \text{Virion}) \right) \quad (4.16)$$

Si la célula epitelial ya está infectada, entonces la célula epitelial se mantendrá en su estado actual:

$$X \leq P_{\text{Infectada}} \wedge \text{Estado}(\text{CE}_{\text{Posición}(V_k)}) = (\text{Infectada} \vee \text{Expresión} \vee \text{Infecciosa}) \rightarrow \text{Agrega}(\text{CE}_{\text{Posición}(V_k)}, \text{Virion}) \quad (4.17)$$

5. Si el número de anticuerpos que tiene el virión es mayor a MAX_ANT_V, el virión pasa a estado inactivo donde: MAX_ANT_V se pondrá aleatoriamente y estará en el rango de [1,MAX_ANT] [13].

$$\text{Contiene}(V_k, \text{Anticuerpos}) = \text{MAX_ANT_V} \rightarrow \text{Estado}(V_k, \text{Inactivo}). \quad (4.18)$$

4.1.3. Interferón

El tipo de interferón modelado es el del tipo I que es un conjunto de proteínas importantes en la dinámica de las infecciones, ya que como su nombre lo indica interfieren con la replicación del virus [82, 84]. Además de que promueve la expresión de MHCI que ayuda a los CD8 T al reconocimiento de células infectadas [1]. Los estados en los que se puede encontrar una proteína de interferón son:

$$S_{IFN} = \{\text{Activo}, \text{Inactivo}\},$$

donde:

- Activo: En este estado se llevarán a cabo las funciones de la partícula.
- Inactivo: Es un estado equivalente a decir que murió el interferón.

Tabla 4.3: Parámetros usados en el modelo del interferón

Nombre	Descripción
	Interferón
VIDA_IFN	Tiempo de vida de una partícula de IFN en horas
IFN_PROB_ENL	Probabilidad de que una partícula de interferón sea absorbida por una célula epitelial

La función de transición local para cualquier interferón (IFN_1) esta definida por:

1. Una partícula de interferón es removido si su estado es Inactivo.
2. Un partícula de interferón pasa a estado Inactivo si su edad es mayor a VIDA_IFN

$$Edad(IFN_1) > VIDA_IFN \rightarrow Estado(IFN_1, Inactivo). \quad (4.19)$$

3. Un partícula de interferón se mueve aleatoriamente hacia cualquiera de sus vecinos.
4. Un partícula de interferón puede enlazarse a una célula epitelial (que este en la misma posición) si solo si su estado es diferente a Muerta con una probabilidad:

$$P_{enlazar} = \begin{cases} IFN_PROB_ENL & \text{si } Contiene(CE_{Posición(IFN_1)}) < MAX_IFN \\ 0 & \text{caso contrario} \end{cases} \quad (4.20)$$

$$X \leq P_{enlazar} \wedge Estado(CE_{Posición(IFN_1)}) \neq Muerta \rightarrow Agrega(CE_{Posición(IFN_1)}, IFN), \quad (4.21)$$

Si la célula epitelial esta en un estado Sana, entonces pasara a un estado Refractaria, supongamos que IFN_1 es la partícula de interferón que se enlaza:

$$X \leq P_{enlazar} \wedge Estado(CE_{Posición(IFN_1)}) = Sana \rightarrow Estado(CE_{Posición(IFN_1)}, Refractaria), \quad (4.22)$$

en el caso de que se encuentre en otro estado, la célula epitelial se mantendrá en su estado actual.

4.1.4. NK

Los estados en los que se puede encontrar una célula NK son:

$$S_{NK} = \{\text{Viva}, \text{Muerta}\},$$

donde:

- Viva: en este estado la NK se dedica a matar las células infectadas.
- Muerta.

Tabla 4.4: Parámetro usados en el modelo del NK

Nombre	Descripción
	NK
VIDA_NK	Tiempo de vida de la célula NK en horas

La función de transición local para cualquier NK (NK_o) esta definida por:

1. Una célula NK se mueve aleatoriamente hacia cualquiera de sus vecinos.
2. Una célula NK pasa a un estado de muerta si su edad es mayor a VIDA_NK.

$$\text{Edad}(NK_o) > \text{VIDA_NK} \rightarrow \text{Estado}(NK_o, \text{Muerta}). \quad (4.23)$$

3. Una célula NK es removida del lattice si su estado es MUERTA.
4. Si en la posición de la NK se encuentra un virión (V_k), este puede infectar y matar a la Nk con una probabilidad PROB_INFEC_NK.

$$\left((\exists V_k) \text{Posición}(NK_o) = \text{Posición}(V_k) \wedge X \leq \text{PROB_INFEC_NK} \right) \rightarrow \text{Estado}(V_k, \text{Inactivo}) \wedge \text{Estado}(NK_o, \text{Muerta}). \quad (4.24)$$

5. Si en la posición de la NK se encuentra una célula epitelial en estado de Expresión o Infecciosa la NK la reconocerá y matará.

$$\text{Estado}(CE_{\text{Posición}(NK_o)}) = (\text{Expresión} \vee \text{Infecciosa}) \rightarrow \text{Estado}(CE_{\text{Posición}(NK_o)}, \text{Muerta}). \quad (4.25)$$

4.1.5. APC

Para el caso de la célula presentadora de antígeno (APC), lo que usamos es una fusión de dos tipos de células dendríticas, el primer tipo es la célula dendrítica convencional (cDCs) y el segundo tipo es la célula dendrítica plasmacitoide (pDCs).

Los estados en los que se puede encontrar una célula presentadora de antígeno (APC_m) son:

$$S_{APC} = \{\text{Inmadura, MHCI, Muerta}\},$$

donde:

- Inmadura: En este estado la célula se encuentra patrullando en busca de restos de células infectadas.
- MHCI: En este estado la APC se encuentra reclutando células CD8T y produciendo interferón.
- Muerta.

Tabla 4.5: Parámetros usados en el modelo de la APC

Nombre	Descripción
	APC
VIDA_APC	Tiempo de vida de una célula APC en horas
TIEMPO_RECLU_T	Tiempo que se tarda en reclutar una APC a las células CD8 T
TIEMPO_LIB_IFN_APC	Tiempo que se tarda una APC en liberar interferón
NUM_IFN_APC	Cantidad de partículas de interferón que libera una APC

La función de transición local para cualquier APC (APC_m) esta definida por:

1. Una célula APC se mueve aleatoriamente hacia cualquiera de sus vecinos.
2. Una célula APC pasa a un estado de muerta si su edad es mayor a VIDA_APC.

$$\text{Edad}(APC_m) > \text{VIDA_APC} \rightarrow \text{Estado}(APC_m, \text{Muerta}). \quad (4.26)$$

3. Una célula APC es removida del lattice si su estado es MUERTA.

4. Si el estado de la APC es Inmadura, y en la posición de la célula se encuentra una célula epitelial en estado Muerta y con un estado previo de Expresión o Infecciosa la APC pasa a un estado MHCI y el estado previo de la célula epitelial cambia a Sana.

$$\begin{aligned} & \left(\text{Estado}(\text{APC}_m) = \text{Inmadura} \wedge (\text{PEstado}(\text{CE}_{\text{Posición}(\text{APC}_m)}) = (\text{Expresión} \vee \text{Infecciosa})) \right. \\ & \quad \left. \wedge \text{Estado}(\text{CE}_{\text{Posición}(\text{APC}_m)}) = \text{Muerta} \right) \rightarrow \\ & \quad (\text{PEstado}(\text{CE}_{\text{Posición}(\text{APC}_m)}, \text{Sana}) \wedge \text{Estado}(\text{APC}_m, \text{MHCI})). \end{aligned} \quad (4.27)$$

5. Una APC en estado MHCI, liberará una cantidad de NUM_IFN_APC partículas de interferón cada TIEMPO_LIB_IFN_APC.

$$\begin{aligned} & \left(\text{Estado}(\text{APC}_m) = \text{MHCI} \wedge \right. \\ & \quad \left. \text{Edad}_{\text{MHCI}}(\text{APC}_m) \equiv \text{TIEMPO_LIB_IFN_APC} \pmod{\text{TIEMPO_LIB_IFN_APC}} \right) \rightarrow \\ & \quad \text{Libera}(\text{APC}_m, \text{IFN}_1) = \text{NUM_IFN_APC}. \end{aligned} \quad (4.28)$$

6. Una APC en estado MHCI reclutará RECLU_T células CD8 T una sola vez. Esto ocurrirá después de que haya pasado un tiempo TIEMPO_RECLU_T.

$$\text{Edad}_{\text{MHCI}}(\text{APC}_m) = 1 \rightarrow \text{RECLU_T} = 2^{\frac{\text{VIDA_APC} - \text{Edad}(\text{APC}_m)}{8h}}. \quad (4.29)$$

4.1.6. CD8 T

Los estados en los que se puede encontrar una célula CD8 T son:

$$S_{CD8T} = \{\text{Viva}, \text{Muerta}\},$$

donde:

- Viva: en este estado la CD8 T tiene la afinidad para el antígeno y se dedica a matar las células infectadas.
- Muerta.

La función de transición local para cualquier CD8 T (CD8_n) esta definida por:

Tabla 4.6: Parámetro usado en el modelo del CD8 T

Nombre	Descripción
	CD8 T
VIDA_CD8T	Tiempo de vida de una célula CD8 T en horas

1. Una célula CD8 T se mueve aleatoriamente hacia cualquiera de sus vecinos.
2. Una célula CD8 T pasa a un estado de Muerta si su edad es mayor a VIDA_CD8T

$$\text{Edad}(\text{CD8}_n) > \text{VIDA_CD8T} \rightarrow \text{Estado}(\text{CD8}_n, \text{Muerta}) \quad (4.30)$$

3. Una célula CD8 T es removida del lattice si su estado es MUERTA
4. Si en la posición de la CD8 T se encuentra una célula epitelial en estado de Expresión o Infecciosa la CD8 T la reconocerá con una probabilidad $p_{\text{reconocimiento}}$ y matará la célula epitelial

$$\text{Estado}(\text{CE}_{\text{Posición}(\text{CD8}_n)}) = (\text{Expresión} \vee \text{Infecciosa}) \wedge X \leq p_{\text{reconocimiento}} \rightarrow \text{Estado}(\text{CE}_{\text{Posición}(\text{CD8}_n)}, \text{Muerta}), \quad (4.31)$$

donde $p_{\text{reconocimiento}}$ dada una CD8_n es:

$$p_{\text{reconocimiento}} = \text{PROB_OCULTAR} - \text{Contiene}(\text{CE}_{\text{Posición}(\text{CD8}_n)}, \text{IFN}) \cdot \text{DEC_OCULTAR}. \quad (4.32)$$

4.1.7. Célula B

Los estados en los que puede estar una célula B son:

$$S_B = \{\text{Näive}, \text{Migrando}, \text{Generadora}, \text{Muerta}\},$$

donde:

- Näive, en este estado la célula B se dedica a “patrullar” en busca de viriones.
- Migrando, en este estado la célula B migra al sistema linfático para seguir con las funciones que ayudarán a reclutar células plasmáticas
- Generadora, en este estado la célula B, se dedica a producir anticuerpos específicos al antígeno.

Tabla 4.7: Parámetros usados en el modelo de la célula B

Nombre	Descripción
	Célula B
VIDA_B	Tiempo de vida de una célula B en horas
TIEMPO_LIB_ANT	Tiempo para liberar anticuerpos
NUM_ANTICUERPOS	Cantidad de anticuerpos liberados
TIEMPO_RECLU_B	Tiempo para que una célula B reclutó células productoras de anticuerpos

- Muerta.

La función de transición local para cualquier célula B (B_p) esta definida por:

1. Una célula B se mueve aleatoriamente hacía cualquiera de sus vecinos.
2. Una célula B pasa a un estado de muerta si su edad es mayor a VIDA_B.

$$\text{Edad}(B_p) > \text{VIDA_B} \rightarrow \text{Estado}(B_p, \text{Muerta}). \quad (4.33)$$

3. Una célula B es removida si su estado es Migrando o Muerta.
4. Si en la posición donde se encuentra la célula B, hay un virión, esta capturará al virión y cambiará su estado a Migrando

$$(\exists V_k) \left(\text{Posición}(V_k) = \text{Posición}(B_p) \rightarrow (\text{Estado}(V_k, \text{Inactivo}) \wedge \text{Estado}(B_p, \text{Migrando})) \right). \quad (4.34)$$

5. Una célula B reclutará RECLU_B células B en estado Generadora después de TIEMPO_RECLU_B.

$$\text{Estado}(B_p) = \text{Migrando} \rightarrow \text{Libera}(B_p, B) = \text{RECLU_B} \quad (4.35)$$

6. Una célula B en estado Generadora, produce NUM_ANTICUERPOS cada TIEMPO_LIB_ANT estos anticuerpos se liberan en la misma posición que la célula B .

$$\text{Edad}_{\text{Generadora}}(B_p) \equiv \text{TIEMPO_LIB_ANT} \pmod{\text{TIEMPO_LIB_ANT}} \rightarrow \text{Libera}(\text{Generadora}, \text{Ant}) = \text{NUM_ANTICUERPOS}. \quad (4.36)$$

4.1.8. Anticuerpo

El tipo de anticuerpo considerado para realizar el modelo es el IgG que son hechos con el objetivo de interferir con el enlace viral para los receptores del huésped requeridos para entrar o salir [50, 93].

Los estados en los que puede estar un anticuerpo son:

$$S_{\text{Ant}} = \{\text{Activo}, \text{Inactivo}\},$$

donde:

- Activo: en este estado es donde los anticuerpos buscarán viriones para bloquearlos.
- Inactivo: es un estado parecido al decir que el anticuerpo esta muerto.

Tabla 4.8: Parámetros usados en el modelo del anticuerpo

Nombre	Descripción
	Anticuerpo
VIDA_ANT	Tiempo de vida de un anticuerpo en horas

La función de transición local para cualquier anticuerpo (Ant_q) está definida por:

1. Un anticuerpo se mueve aleatoriamente hacía cualquiera de sus vecinos.
2. Un anticuerpo pasa a un estado de inactivo si su edad es mayor a VIDA_ANT.

$$\text{Edad}(\text{Ant}_q) > \text{VIDA_ANT} \rightarrow \text{Estado}(\text{Ant}_q, \text{Inactivo}). \quad (4.37)$$

3. Un anticuerpo es removido del lattice si su estado es Inactivo.
4. Si un virión se encuentra en la misma posición que un anticuerpo, el anticuerpo se enlaza al virión y el estado del anticuerpo pasa a un estado inactivo.

$$(\exists V_k) \left(\text{Posición}(V_k) = \text{Posición}(\text{Ant}_q) \rightarrow (\text{Agrega}(V_k, \text{Ant}) \wedge \text{Estado}(\text{Ant}_q, \text{Inactivo})) \right). \quad (4.38)$$

4.2. Tratamiento con oseltamivir

El oseltamivir es un inhibidor de la proteína neuraminidasa, el cual interfiere con la liberación de los viriones del virus de la influenza. Este proceso previene la infección de células en el huésped y por lo tanto detiene la propagación de la infección en el tracto respiratorio [67].

Dado el modelo mostrado en la sección 4.1, se agregaron los siguientes comportamientos y parámetros al autómata celular que representa la célula epitelial con el objetivo de simular el comportamiento del medicamento oseltamivir.

Tabla 4.9: Parámetro extras en el modelo de la célula epitelial

Nombre	Descripción
	Célula epitelial
TIEMPO_TRATAMIENTO	Tiempo de administración del medicamento
TOTAL_TRATAMIENTO	Tiempo del tratamiento
VIDA_OSELTAMIVIR	Tiempo de vida del medicamento

Función de transición:

- Si el tiempo de simulación es múltiplo de TIEMPO_TRATAMIENTO y dicho tiempo es menor a TOTAL_TRATAMIENTO las células epiteliales infectadas dejan de producir viriones.
- Después de la administración del medicamento, las células epiteliales no liberan viriones durante un tiempo. Pasado este tiempo las células epiteliales empiezan la liberación de viriones

4.3. Discusión del modelo

Para el desarrollo del modelo se realizaron las siguientes consideraciones. El tejido esta formado por células epiteliales, este es simulado como una lattice hexagonal, se eligió este tipo de lattice ya que un lattice hexagonal es la mejor aproximación para el tejido formado por células epiteliales [70]. Cada sitio es un espacio en el que se puede encontrar solo una célula epitelial. Si una célula en el modelo se encuentra en un estado Muerta, el cual puede ser resultado de un proceso de apoptosis o por una respuesta del sistema inmunológico, biológicamente lo que ocurre es que el material de dicha célula es retirado y queda el espacio de la célula. Es por esto que en el modelo se establece la ecuación 4.6 la cual nos dice que el espacio donde estuvo una célula epitelial, puede ser ocupado por una célula epitelial sana si hay células epiteliales en estado Sana o PostR en su vecindad. Esta regla, es una variante de la séptima regla de la célula epitelial del trabajo de *Beauchemin et. al.* [11], donde la probabilidad de la regla original es:

$$P(\text{Muerta} \rightarrow \text{Sana}) = \frac{1}{\text{TIEMPO_DIVISION}} \cdot \frac{\# C.E \text{ sanas}}{\# C.E \text{ muertas}} \quad (4.39)$$

donde TIEMPO_DIVISION es un valor fijo que ellos establecen en 12 horas. La discusión del dominio del conteo es realizada en *Beauchemin et. al. [11]*. Para la variación de esta regla, la consideración más importante fue tomar un conteo local, debido a que en su modelo donde se toma la forma global, la regeneración del tejido se hace en aproximadamente en un día (se da aproximadamente entre las 36 y 60 hpi) valor que tiene poca concordancia de acuerdo a las generalizaciones hechas en el trabajo de *Bocharov et. al. [13]*. La justificación de la decisión de considerar un conteo global es que de esta forma las células epiteliales sanas pueden alcanzar las zonas de mayor daño, cosa que no sucede con un conteo local, ya que las zonas de células muertas son encerradas por células sanas y solo se va regenerando el tejido en forma de anillo.

A diferencia del trabajo de *Beauchemin et. al. [11]*, nosotros hemos considerado el IFN el cual es generado ya sea por células infectadas [1, 44] o por una pDCs [105], actuando directamente para limitar la replicación viral, estimulando la resistencia a la infección en las células vecinas [1, 13, 42, 43] (ecuación 4.22). De acuerdo a la ecuación 4.15, nosotros podemos seleccionar los parámetros TASA_DECRECIMIENTO_IFN y MAX_IFN de tal forma que una célula epitelial no pueda ser infectada y así tener células epiteliales que en algún momento de la simulación empezarán la regeneración del tejido en las zonas con mayor daño. En el caso de las ecuaciones 4.11 y 4.12 fueron tomadas en consideración debido a que las células epiteliales solo pueden permanecer por un tiempo en estado antiviral, después de dicho tiempo la célula regresa a un estado donde pueda realizar todas sus funciones con normalidad. Sin embargo durante un periodo de tiempo no podrá ser inducida a un estado antiviral [13].

Dado que los viriones que son liberados en el modelo (ecuación 4.8) son infecciosos, nosotros consideramos que es suficiente que un virión sea adsorbido por una célula epitelial para que dicha célula sea infectada y empiece el ciclo viral (ecuación 4.16) en el caso de que sea una célula infectada, simplemente el virión será adsorbido, ya que una célula epitelial puede adsorber más de un virión teniendo un límite en la cantidad de viriones que puede adsorber [13] (ecuación 4.17 y primera parte de la ecuación 4.15).

En las ecuaciones 4.29 y 4.35 son una representación de todo el proceso del desarrollo de la respuesta inmunológica adaptativa. Para el caso de la respuesta celular (ecuación 4.29), suponemos que la APC una vez que encuentra a una célula T que tenga afinidad, esta se va a dividir (cada 8 horas) mientras la APC se encuentre viva. En el caso de la célula B, no se toma la misma consideración del calculo del número de células reclutadas, en este caso se deja un parámetro (RECLU_B) ya que la proliferación de los linfocitos B depende de los linfocitos B activados.

A continuación presentaremos una comparación biológica con cuatro modelos de los cuales, tres están realizados con ecuaciones diferenciales y uno con autómatas celulares. De los modelos presentados en el estado del arte, los tres modelos más completos son los trabajos de *Hancioglu et. al. [36]*, *Lee et. al. [53]* y *Bocharov et. al. [13]* los cuales fueron hechos con ecuaciones diferenciales.

El primer proceso a comparar es el de la muerte de células epiteliales infectadas. Este proceso en los tres trabajos es representado en dos partes, la primera parte es referida a una muerte de células epiteliales infectadas por medio de la respuesta inmunológica adaptativa, la segunda parte es debido a una constante que representa la tasa de muerte de una célula epitelial englobando la muerte por apoptosis o la muerte por medio de la respuesta inmunológica innata. En cambio en nuestro modelo, contamos con una regla de muerte por apoptosis, para dos casos: el primero es cuando una célula epitelial excede su tiempo de vida ya sea el tiempo que ha estado viva en total (ecuación 4.1) o para el tiempo en que ha estado infectada (4.4). Para el segundo caso, en que una célula epitelial sea matada por algún mecanismo de la respuesta inmunológica, nuestro modelo cuenta con una forma de una célula NK básica, este autómatas se incorporó al modelo debido a la importancia de las NK en el control de la infección por influenza [73, 111].

En el caso del interferón, el modelo de *Hancioglu et. al. [36]* es omitido, hecho que no sucede en los otros dos. En el modelo de *Bocharov et. al. [13]*, se considera como el único productor de interferón al macrófago, tomando en cuenta la pérdida de IFN por enlace a células epiteliales y por el deterioro del IFN. En cambio, en el trabajo de *Hancioglu et. al. [36]* ellos consideran como productores de IFN a una célula presentadora de antígeno y a las células infectadas. Para las interacciones que reducen la concentración de IFN son las mismas consideraciones que en el trabajo de *Bocharov et. al. [13]*. En nuestro modelo, nosotros tenemos las mismas consideraciones de producción de interferón que en el trabajo de *Hancioglu et. al. [36]*, teniendo a la célula epitelial infectada y a una célula APC como productores de IFN. Para el caso de las interacciones que reducen la concentración, nosotros consideramos en primer lugar que el enlace del IFN se puede realizar con cualquier célula epitelial mientras no se encuentre muerta o en un estado post refractario, esto es con el objetivo de que si la célula esta en un estado sana (o susceptible) o refractaria, pueda existir un valor umbral para el cual ya no pueda ser infectada o incluso dejar la capacidad de que a altas concentraciones de virus esta pueda ser infectada [13]. Si se encuentra en un estado que represente la infección el interferón ayuda a mejorar la acción de la respuesta inmunológica adaptativa. El segundo punto que tomamos en cuenta es el del deterioro del IFN.

Lo anterior fue por parte de la respuesta inmunológica innata. En el caso de la respuesta inmunológica adaptativa, nuestro modelo cuenta con ciertas limitaciones en la etapa del desarrollo de la misma. Esto es debido a que el desarrollo de esta respuesta no es realizada en la zona de infección. Por este motivo es que en nuestro modelo dicho proceso se representa con las ecuaciones 4.29 y 4.35. En cambio los trabajos de *Lee et. al. [53]* y *Bocharov et. al. [13]* contienen un conjunto de ecuaciones diferenciales que se desarrollan en el sistema linfático, además de tener la variable que corresponde a los linfocitos $CD4^+$.

4.4. Implementación

Para la implementación del modelo, se eligió el lenguaje de programación C++ con el estándar del 2011. Este lenguaje multipropósito cuenta con ciertas bibliotecas que nos permiten realizar ciertas operaciones necesarias para la implementación del modelo. Las bibliotecas usadas como extensión a C++ son:

- SDL para mostrar en pantalla la simulación
- OpenCV para guardar vídeo de la simulación
- xerces para leer el archivo xml de parámetros

Debido a que el lattice en el que se ejecuta nuestro modelo es un lattice hexagonal, presentaremos la forma en que fue representado este lattice para poder extraer el conjunto de vecinos de cada célula. Para esto vamos a partir de un lattice cuadrado en el cual asignaremos cada sitio de esta a un sitio del lattice hexagonal, de la forma en que se muestra en la figura 4.1. Una vez realizado este proceso, lo que hace falta es determinar la función de vecindad.

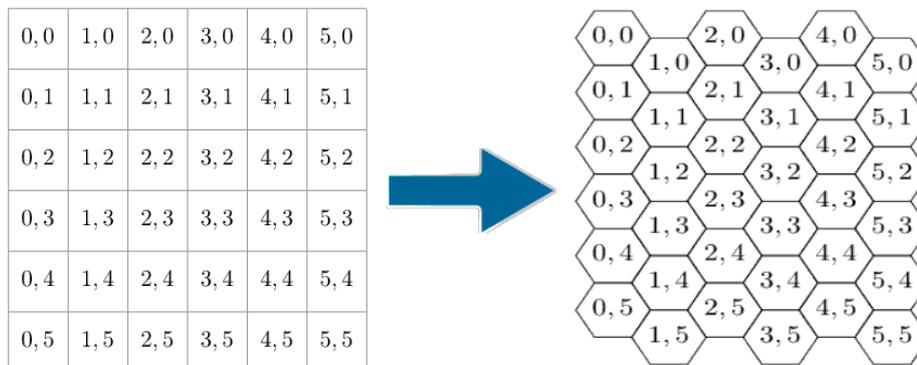


Figura 4.1: Representación de una matriz hexagonal con una matriz cuadrada

Tomemos el sitio $(1, 3)$ y determinemos sus vecinos en el lattice hexagonal, una vez determinadas las posiciones de sus vecinos, representemos los vecinos en el lattice cuadrado como se aprecia en la figura 4.2

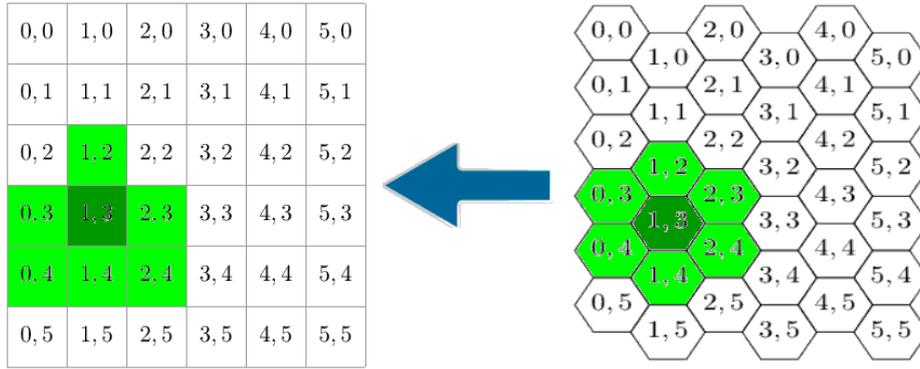


Figura 4.2: Vecinos del sitio (1,3)

De esta forma obtenemos el conjunto

$$N_{(1,3)} = \{(1,2), (2,3), (2,4), (1,4), (0,4), (0,3)\}, \quad (4.40)$$

a cada elemento del conjunto $N_{(1,3)}$ vamos a restarle la tupla (1,3) quedando:

$$N = \{(0,-1), (1,0), (1,1), (0,1), (-1,1), (-1,0)\}. \quad (4.41)$$

Donde el conjunto N , nos da los desplazamientos necesarios dada una tupla para determinar su vecindad. Por ejemplo tomemos la tupla (3,1). Entonces sumemos esta tupla a cada elemento del conjunto N , quedando:

$$N_{(3,1)} = \{(3,0), (4,1), (4,2), (3,2), (2,2), (2,1)\}. \quad (4.42)$$

Y al verlo en las matrices queda como se aprecia en la figura 4.3.

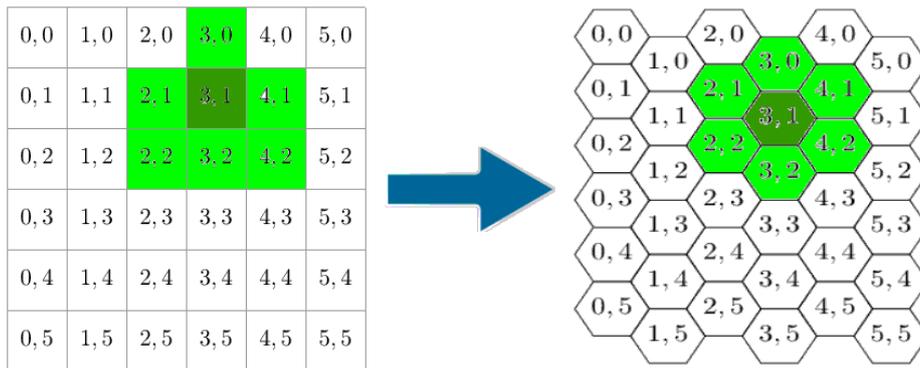


Figura 4.3: Vecinos del sitio (3,1)

Pero debido a que en el lattice hexagonal existe un desplazamiento entre las columnas pares y nones, si utilizamos nuestro conjunto en 4.41, por ejemplo en la posición (2, 4) nos queda:

$$N_{(2,4)} = \{(2, 3), (3, 4), (3, 5), (2, 5), (1, 5), (1, 4)\}. \quad (4.43)$$

que como se aprecia en la figura 4.4 es una vecindad errónea, por lo que, se realiza el mismo proceso para determinar 4.41 pero ahora tomando la tupla (2, 4) y nos da el conjunto en 4.44

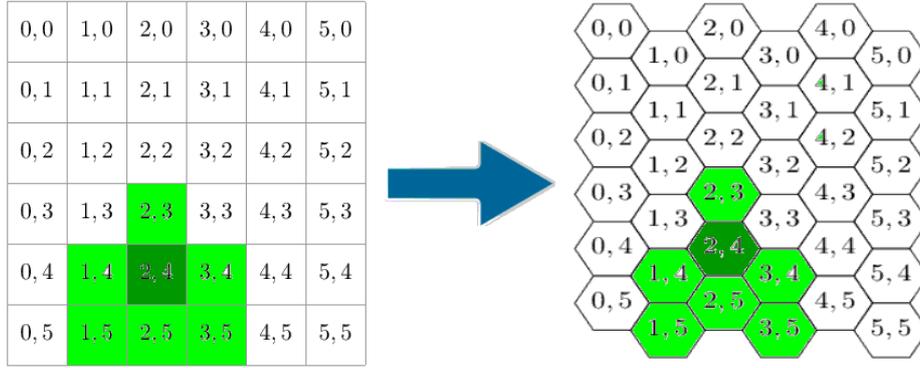


Figura 4.4: Vecinos del sitio (2, 4) de acuerdo al conjunto en 4.41

$$N = \{(0, -1), (1, 0), (1, -1), (0, 1), (-1, -1), (-1, 0)\}. \quad (4.44)$$

Ahora verifiquemos, sumemos (2, 4): con cada elemento de 4.44

$$N = \{(2, 3), (3, 4), (3, 3), (2, 5), (1, 3), (1, 4)\}. \quad (4.45)$$

Ya visualmente quedando como se muestra en la figura 4.5

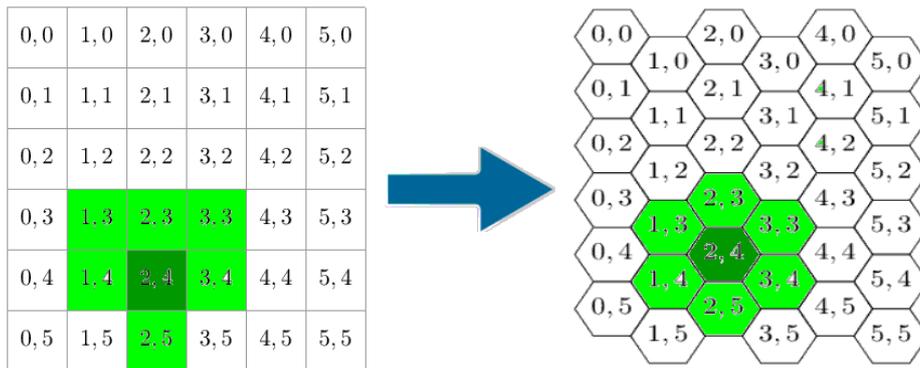


Figura 4.5: Vecinos del sitio (2, 4) de acuerdo al conjunto en 4.44

Por lo tanto para cada sitio del lattice, el conjunto de vecindad de radio uno es:

$$(\forall(x, y) \in L)N_{(x,y)} = \{(x, y - 1), (x, y + 1), (x - 1, y), (x + 1, y)\} \cup \begin{cases} \{(x - 1, y - 1), (x + 1, y - 1)\} & \text{si } 2|x \\ \{(x - 1, y + 1), (x + 1, y + 1)\} & \text{otro caso} \end{cases} \quad (4.46)$$

En el caso de necesitar un conjunto de vecindad de radio mayor a uno, usamos la ecuación 2.6

A pesar de no ser un requerimiento para la simulación, se dio importancia al tiempo de ejecución en cada iteración de la simulación. Esto debido a que se sabía de antemano que el número de componentes a actualizar (principalmente los viriones, interferones y anticuerpos) en determinado momento llegaría al orden de millones. En primera instancia la forma de representar los autómatas que iban a ir creciendo en número, fue a través de un vector de objetos por cada autómata. La clase vector proporcionada en la librería estándar de C++11. Además de que dicha estructura aporta ciertas propiedades

- No se almacenan datos innecesarios.
- Acceso aleatorio en tiempo constante (debido a que los elementos son almacenados en memoria contigua).
- Inserción al final del vector en tiempo constante (al menos que exista una re asignación en memoria).

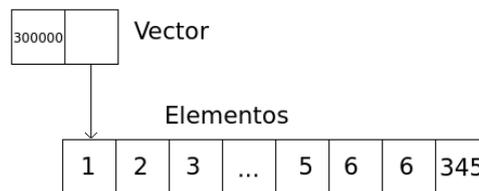


Figura 4.6: Representación de la clase vector

Una vez implementado el modelo con la clase vector hubo ciertas dificultades con los tiempos en los que se ejecutaba cada iteración conforme crecía el número de componentes a actualizar. El problema radica en la función de eliminar elementos (método *erase*), ya que de acuerdo a la descripción de su referencia. El eliminar un elemento en otra posición que no sea la final, provoca que todos los elementos después del elemento eliminado sean movidos de tal manera que los elementos sigan estando posicionados de forma contigua (figura 4.7).

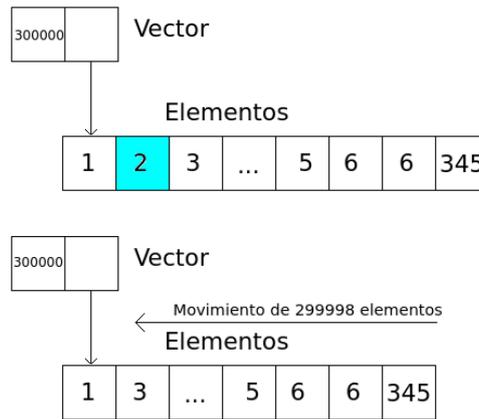
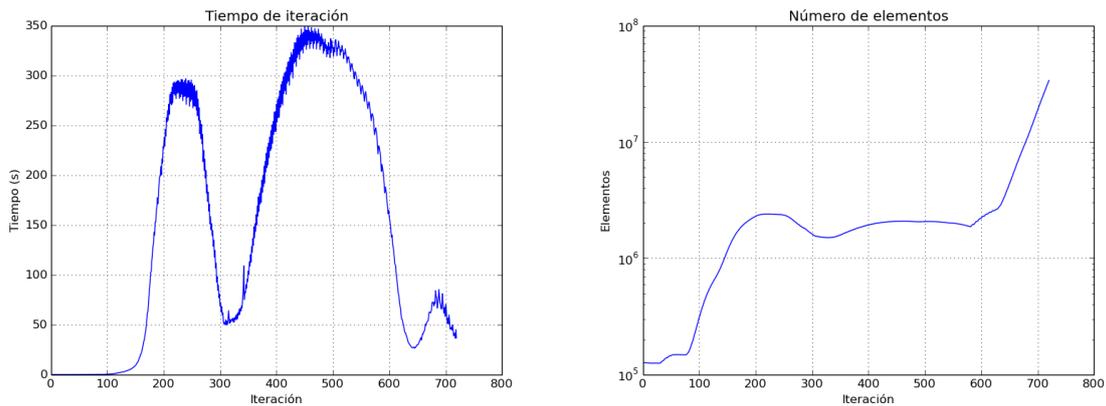


Figura 4.7: Eliminación del segundo elemento en una estructura vector

Por lo tanto la complejidad de esta operación es lineal en el número de elementos eliminados, más la complejidad de mover los $n - i$ elementos donde i representa el índice del elemento a eliminar más uno (en C++ los índices de los arreglos inician en cero) y n es el número de elementos que contiene el vector. Entonces cuando alguno de nuestros vectores crecía (en orden de millones), el método eliminar es lo que mayor tiempo ocupa. Un ejemplo de lo ineficiente que es implementarlo de esta forma, es lo mostrado en la figura 4.8, el tiempo de ejecución en esa simulación fue de 107982.067904 segundos, lo que equivale a aproximadamente 30 horas.



(a) Tiempo en segundos que se tarda cada iteración (b) Número de elementos en cada iteración

Figura 4.8: Ejemplo de comparación del tiempo de ejecución de cada iteración con respecto al número de elementos

Para resolver el problema mencionado, se estudió la estructura lista, en su forma simplemente enlazada y doblemente enlazada. Las estructuras mencionadas tienen ventaja en su método de

eliminar ya que su complejidad solo es lineal de acuerdo al número de elementos eliminados. Pero sufre con dos grandes desventajas que son: usa más memoria para almacenar elementos (dado que usa uno o dos apuntadores para hacer referencia al siguiente elemento o para el anterior elemento o ambos, el tamaño de un apuntador en una arquitectura de 64 bits es de 8 bytes) y son ineficientes en acceso aleatorio.

La forma de solucionar este problema fue seguir usando la estructura vector, pero de una forma diferente. En lugar de utilizar una forma lineal, donde los elementos se van colocando al final de la estructura. Usamos una forma matricial donde cada fila tendrá un máximo de 100000 elementos (este valor fue obtenido por medio de observaciones en el tiempo y el número de elementos que había en la simulación). Entonces por ejemplo si nuestro vector lineal es de dos millones uno, y se elimina el primer elemento, se tendrían que mover dos millones de elementos. En cambio con la representación matricial al eliminar el primer elemento de todo el conjunto, solo se tendrían que mover a lo más 99999 elementos.

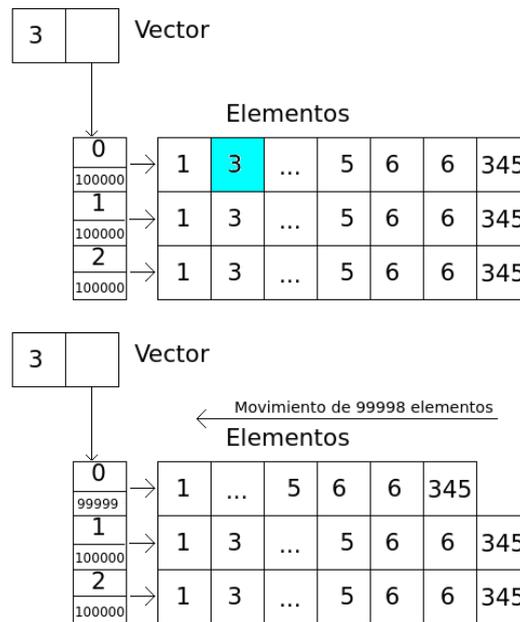
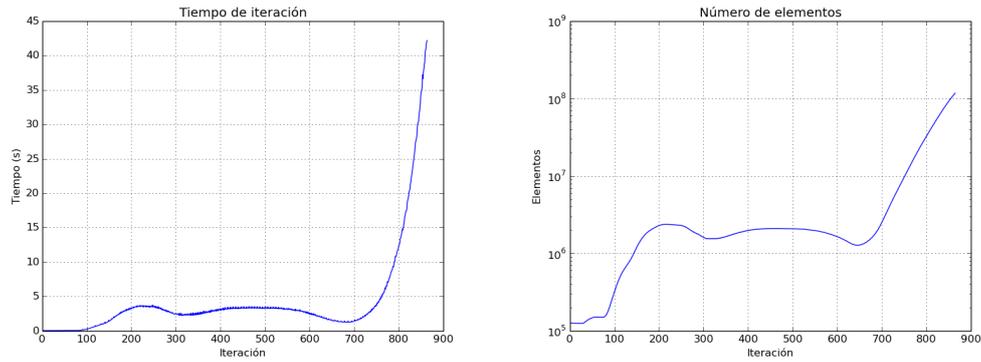


Figura 4.9: Eliminación del segundo elemento en una estructura vector de forma matricial

Al realizar la modificación de la representación del vector, hubo una notable mejoría en los tiempos de ejecución con respecto al número de elementos. Al realizarse una ejecución de prueba con los mismos parámetros el tiempo total de ejecución fue de 3662.3779748 segundos lo que es aproximadamente 1 hora un minuto y dos segundos (en comparación de las 30 horas con la otra representación). La gráfica que muestra el comportamiento en el tiempo de la simulación es presentado en la figura 4.10. Lo cual nos permite poder ejecutar la simulación al equivalente de 6 días. Llegando a actualizar hasta cientos de millones de elementos.



(a) Tiempo en segundos que se tarda cada iteración (b) Número de elementos en cada iteración

Figura 4.10: Ejemplo de comparación del tiempo de ejecución de cada iteración con respecto al número de elementos con una representación de los elementos de forma matricial

Una de las consecuencias de la modificación fue el tener que cambiar la implementación del método de inserción. En la representación unidimensional simplemente se insertaban al final de la estructura. Pero si se seguía usando el mismo esquema, en un momento dado las primeras filas de la matriz quedarían vacías desperdiciando memoria. Por lo tanto el procedimiento fue cambiado de tal forma que las primeras filas siempre se encuentren con el máximo de elementos (100000 elementos) y solamente generar una nueva fila si las demás ya se encuentren en la capacidad máxima establecida. En la figura 4.11 se muestra la comparación de tiempos de ejecución entre una representación y otra, donde en la representación unidimensional se ejecutó el equivalente a 5 días y en la forma bidimensional se ejecutó el equivalente a 6 días.

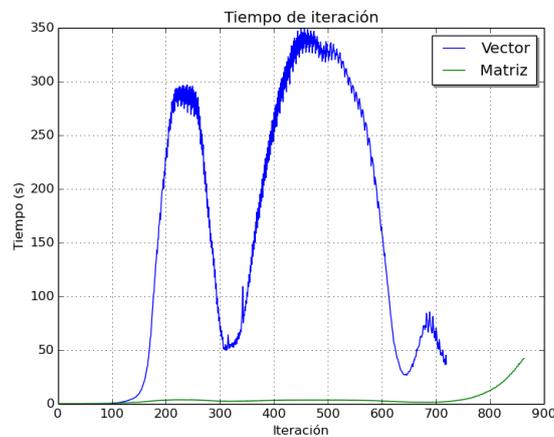


Figura 4.11: Comparación de los tiempos de ejecución en una representación de los elementos unidimensional contra una representación bidimensional

Capítulo 5

Simulaciones y resultados

En este capítulo se presentan los experimentos computacionales y los resultados de la simulación del modelo descrito en el capítulo 4. Para realizar las simulaciones se tomaron las siguientes consideraciones:

- La difusión de los elementos es la misma. Cada elemento que puede moverse, realiza un movimiento por iteración.
- La condición de frontera es toroidal *Beauchemin et. al. [11]*.
- Durante cada ciclo de simulación se mantiene una densidad mínima de:
 - Células APC en estado Inmadura.
 - Células NK.
 - Células B en estado Năive.

Esta consideración fue realizada con base a lo realizado en el trabajo de *Beauchemin et. al. [11]*

- El radio de la vecindad para todos los elementos es de radio 1.
- Solo se considera un tipo de cepa por infección.

Las condiciones iniciales para las simulaciones son las siguientes:

- 6 ciclos equivalen a una hora [11].
- El lattice tiene [11]:
 - 440 células de largo.
 - 280 células de ancho.

- Al inicio de la simulación se colocan viriones, dicha cantidad es equivalente a 1 % del total de células epiteliales (1232) [11].
- Todas las células epiteliales inician en un estado Sana y con una edad que se selecciona en el rango $[0, \text{VIDA_CEL}]$.
- Las células que se recluten se colocan aleatoriamente en el lattice.
- Los viriones, interferones y anticuerpos se colocan en la posición de la célula que los generó.

5.1. Parámetros

Algunos de los parámetros del modelo son fijos y se listan en la tabla 5.1.

Tabla 5.1: Parámetros de simulación

Nombre	Valor	Referencia
Célula epitelial		
VIDA_CEL	168h	<i>Bocharov et. al. [13]</i>
TIEMPO_EXPR	4	<i>Beauchemin et. al. [11]</i>
TIEMPO_INFECIOSA	2	<i>Beauchemin et. al. [11]</i>
VIDA_INFECTADA	24	<i>Bocharov et. al. [13]</i>
Tiempo_Div	12	<i>Bocharov et. al. [13]</i>
Mag_explósión	7	Estimado
Prop_infectividad	10	<i>Christopher B. Brooke et. al. [15]</i>
TIEMPO_LIBERACION_VIRION	1	Estimado
TIEMPO_REFR	48	Estimado
TIEMPO_PREFR	24	Estimado
TIEMPO_ESTADOP	24	<i>Bocharov et. al. [13]</i>
PROB_OCULTAR	.3	Estimado
DEC_OCULTAR	.03	Estimado
NUM_IFN	20	Estimado
TIEMPO_LIBERACION_IFN	1	Estimado
Virión		
VIDA_VIRION	2	1.8h-9.1h <i>Schulze-Horsel et. al. [90]</i>
MAX_ANT	10	<i>Bocharov et. al. [13]</i>
PROB_INFEC_NK	.033	Estimado
Interferón		
VIDA_IFN	3	3.5 <i>Roberto A. Saenz et. al. [85]</i>
NK		
VIDA_NK	48	Estimado
APC		
VIDA_APC	48	Tiempo de vida promedio de una célula dendrítica promedio 48 h <i>Jim Xiang et. al. [109]</i>
TIEMPO_RECLU_T	96	Estimado
TIEMPO_LIB_IFN_APC	1	Estimado
NUM_IFN_APC	60	Estimado
CD8 T		
VIDA_CD8T	120	Estimado
Célula B		
VIDA_B	336	Estimado
TIEMPO_LIB_ANT	1	Estimado
NUM_ANTICUERPOS	10	Estimado
TIEMPO_RECLU_B	96	Estimado
Anticuerpo		
VIDA_ANT	24	Estimado

Con respecto a los parámetros que no tienen una referencia, vamos a especificar sus valores. Para el caso del valor de Mag_explósión, Prop_infectividad y TIEMPO_LIBERACION_VIRION se procedió de la siguiente manera. Se sabe que una célula infectada por virus de influenza puede

producir entre 10^3 y 10^4 viriones durante su tiempo de vida [96]. Dado que el tiempo que una célula epitelial se mantiene productiva es:

$$\text{VIDA_INFECTADA} - \text{TIEMPO_INFECCIOSA} - \text{TIEMPO_EXPR},$$

sustituyendo estos parámetros con los de la tabla 5.1:

$$24 - 2 - 4 = 18, \tag{5.1}$$

entonces el tiempo en el que una célula produce viriones es de 18h. Suponiendo que a partir de que la célula epitelial pasa a un estado Infecciosa cada hora (esto debido a el proceso de síntesis y liberación de los viriones) $\text{TIEMPO_LIBERACION_VIRION} = 1$ libera viriones y tomando el valor de 10^3 tenemos que $10^3/18 = 55.56$ el cual sería un valor mínimo para Mag_explosión , ahora para un valor máximo $10^4/18 = 555.56$. Por lo tanto el parámetro Mag_explosión va a tener valores en el rango $[[55.56], [555.56]] = [56, 556]$, se usa la función techo debido a la naturaleza del parámetro ya que son unidades discretas. Otro de los parámetros que se saben es que 1 de cada 10 viriones de influenza son infecciosos, esto es que pueden generar infección [15]. Dada la ecuación 4.8 y el rango que se tiene por el momento de Mag_explosión , el número de viriones que liberaría cada célula estaría entre $[5.6, 55.6]$, por lo tanto $\text{Mag_explosión} \in [6, 56]$.

Para el parámetro TIEMPO_REFR de acuerdo a *Bocharov et. al. [13]*, el tiempo del estado antiviral es de alrededor de 10 días, además de que hacen mención de que la regeneración celular inicia a partir del día 3. Dado que solo las células epiteliales sanas son las que regeneran el tejido y las células epiteliales en estado antiviral no son capaces de regresar a un estado sana en nuestro modelo no quedan suficientes células epiteliales sanas para la regeneración del tejido. Debido a lo anterior el parámetro TIEMPO_REFR se establece a 48 horas y el parámetro TIEMPO_PREFR a 1 hora con el objetivo de que la regeneración empiece después del pico de la infección. En el caso del parámetro TIEMPO_ESTADOP , de acuerdo a *Bocharov et. al. [13]* existe una limpieza física que se da entre 4-24 hrs.

Dado que un virión puede infectar a una NK, el parámetro PROB_INFEC_NK lo seleccionamos de tal forma que con un $\text{Mag_explosión} = 70$, durante el tiempo en que una célula epitelial se encuentra en un estado Infecciosa, esta pueda matar hasta 50 NK, entonces:

$$\begin{aligned} &\text{Mag_explosión} \cdot 18 \cdot \text{VIDA_VIRION} \cdot \text{Mov por hora} \\ &7 \cdot 18 \cdot 2 \cdot 6 = 1512. \end{aligned}$$

Donde el valor de 18 es por el tiempo en que una célula epitelial puede estar en estado Infecciosa. Por lo tanto la probabilidad de infectar a 50 NKs es $50/1512$

Los valores de tiempo de vida de células CD8 T (VIDA_CD8T), células B (VIDA_B) y de los anticuerpos (VIDA_ANT), fueron establecidos a 120h, 336h y 24h respectivamente. De acuerdo

a *Liset Westera et. al. [106]* la vida de los CD8 T es de 20 días en promedio. En el caso de la vida de las células B, su vida promedio puede variar desde unos días hasta 6 semanas [31]. Con el parámetro `VIDA_ANT`, se sabe que la vida promedio de la IgG es de 21 días [2]. Sin embargo para el tiempo que dura la infección de la influenza, no afecta la reducción de los parámetros con respecto a las medidas experimentales.

En el caso de los parámetros de producción de IFN, se les asigno valores arbitrarios que cumplan con:

$$\begin{aligned} \text{Mag_explosión} \cdot \text{TIEMPO_LIBERACION_VIRION} < \\ \text{NUM_IFN} \cdot \text{TIEMPO_LIBERACION_IFN} < \\ \text{NUM_IFN_APC} \cdot \text{TIEMPO_LIB_IFN_APC}, \end{aligned} \tag{5.2}$$

donde `TIEMPO_LIBERACION_IFN` y `TIEMPO_LIB_IFN_APC` se escogieron a 1 hora, de acuerdo a [62], la producción de interferón empieza de 2-4h post infección.

Para los parámetros correspondientes a los reclutamientos de las células inmunes adaptativas, se sabe que la respuesta inmunológica empieza a las 94h [68] el cual es el valor para los reclutamientos de células (`TIEMPO_RECLU_T = TIEMPO_RECLU_B = 96`). Dado que no se simula el desarrollo de la respuesta inmunológica adaptativa, el número de células B en estado generadora (células plasmáticas) primero lo seleccionamos en 2^6 , que es un valor bajo de acuerdo a [1] que menciona que una célula B puede generar hasta 5000 células plasmáticas. Pero debido al número de células plasmáticas que se reclutaban con el valor de 2^6 , el título sérico era tan alto que acababa consumiendo la memoria ram de la computadora y por lo tanto el sistema operativo terminaba la simulación, ese valor fue utilizado en dos experimentos, y por la misma razón el valor de las siguientes simulaciones fue establecido a 2^5 . La misma consideración fue hecha para los anticuerpos, dejando un valor muy por debajo de la parte biológica (`NUM_ANTICUERPOS = 10`). A pesar, la respuesta humoral es suficiente para limpiar el lattice de viriones.

En el caso de `VIDA_NK` es conocido que el tiempo de vida de los NK es de alrededor de 2 semanas [103], pero debido a que en el modelo se mantiene una densidad mínima en cada ciclo, se establece este valor a 48h.

Por último los valores correspondientes a la probabilidad de reconocimiento de la célula infectada por un CD8 T, fueron valores arbitrarios ya que no existe un valor en la literatura, por lo tanto el valor de `PROB_OCULTAR` fue establecido a 0.3 y el de `DEC_OCULTAR = 0.03`, y de esta forma, fuera necesario que la célula epitelial tenga un valor de 10 pmoles de INF.

5.2. Datos de evaluación

Los experimentos se enfocaron principalmente en ver la dinámica del título viral, y a la dinámica de las células epiteliales. En la dinámica del título viral, de acuerdo al trabajo de

Bocharov et. al. [13] el pico de la infección se da alrededor de las 48h a las 72h después de la inoculación a partir de ese momento disminuye hasta el nivel de inoculación en el sexto día. La infección típicamente se resuelve entre los días 3-5 post-infección. En una infección primaria con el patógeno de la influenza, anticuerpos específicos y linfocitos CD8 T son observados alrededor del quinto día post-infección y alcanzan su máximo aproximadamente por el día 7 post-infección [12].

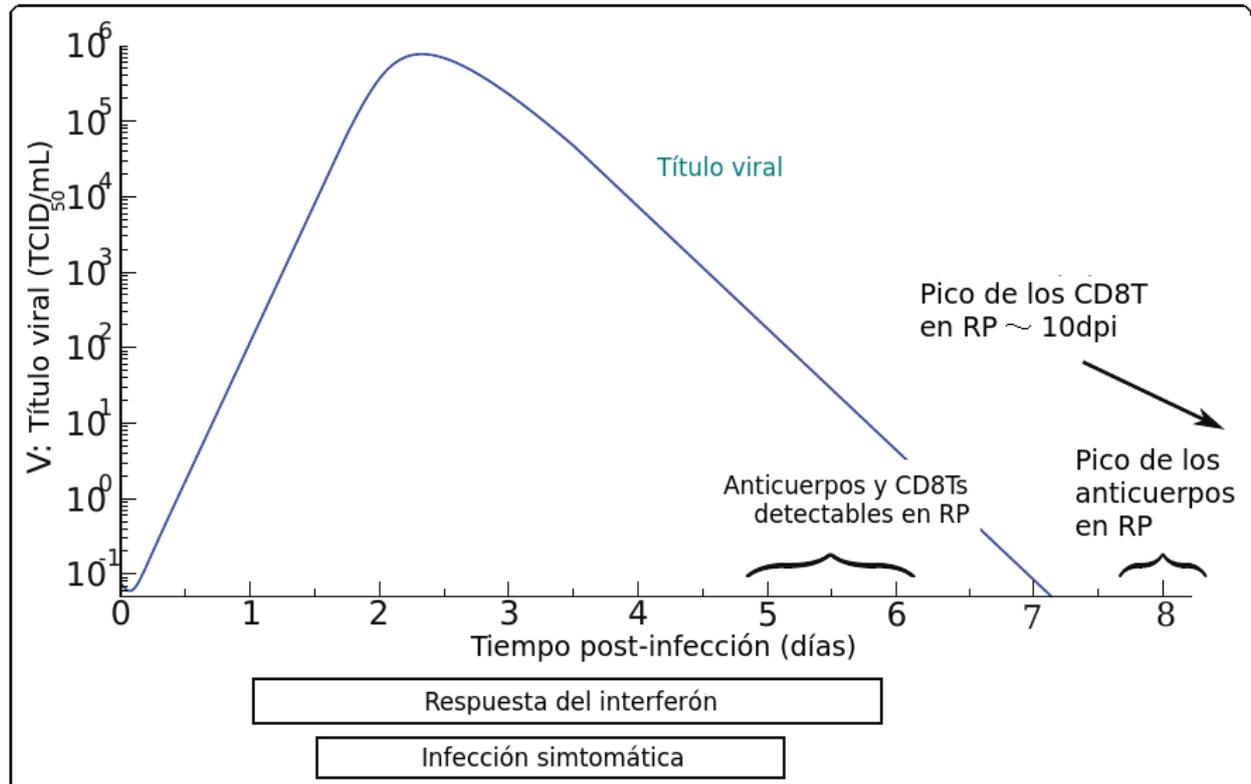


Figura 5.1: Curso típico de la infección de la influenza dentro de un huésped. RP se refiere a la respuesta primaria a la infección [12].

Además de tener este panorama general de la dinámica del título viral, se usaron los datos presentados en la tabla 5.1, los cuales han sido utilizados en [7].

Para el estudio de la dinámica de las células epiteliales en *Bocharov et. al. [13]* establecen que:

- Los síntomas clínicos mínimos son resultado del daño de alrededor del 10% de células epiteliales.
- En el pico de la enfermedad, entre 30%-50% de las células epiteliales son destruidas.
- La resolución de la enfermedad es caracterizada por el daño del 10% de las población de células epiteliales.

Tabla 5.2: Resultados tomados diariamente de seis voluntarios inoculados con $10^{4.2}$ TCID₅₀ de influenza A/Hong Kong/123/77 (H1N1). Estos datos son dados en \log_{10} PFU/ml, datos proporcionados por R. Murphy del estudio presentado en [69]

Paciente	Resultados por día					
	1	2	3	4	5	6
1	1.8451	5.3451	3.8451	5.3451	2.8451	≤ 0.3451
2	0.8451	5.8451	2.8451	1.3451	3.3451	1.1451
3	2.3451	4.8451	4.8451	2.8451	5.3451	3.3451
4	3.3451	5.3451	6.3451	5.3451	3.3451	3.8451
5	2.3451	2.8451	6.3451	6.3451	1.8451	0.6451
6	3.8451	4.8451	5.3451	7.3451	5.3451	1.1451
Promedio	2.428	4.8451	4.928	4.761	3.678	1.745

Además de que la descamación de las células epiteliales toman lugar dentro del primer día después del punto 1, mientras que la regeneración celular empieza en los días 3-5. Dadas estas consideraciones ellos establecen los valores del daño en células epiteliales como

1. En el día 1 post infección hay daño del 10 %.
2. En el día 2 post infección hay daño del 40 %.
3. En el día 5 post infección hay daño del 10 %.

Sin embargo para el punto 3, de acuerdo a [98], se determina que aproximadamente desde el día 5 al día 7 empieza la regeneración de las células epiteliales y llega a tardar de 14 a 30 días [12]. Por lo tanto tendremos que

1. El daño en el día uno es de aproximadamente 10 %.
2. El pico del daño en células epiteliales es entre el día 2-5.
3. La regeneración de las células empieza alrededor del día 5.

5.3. Análisis de sensibilidad

En esta sección se presenta el análisis de sensibilidad el cual explora información de entrada y salida de un modelo e identifica la influencia de las variaciones en las salidas. El enfoque que vamos a utilizar es el análisis univariante en el que solo se van cambiando un parámetro a la vez mientras los otros parámetros del sistema permanecen constante. En el caso de aplicaciones con autómatas celulares no existe un estudio sistemático del comportamiento de modelos con autómatas celulares usando principios de análisis de sensibilidad [47]. El objetivo del análisis

de sensibilidad es explorar cuales parámetros del modelo son claves en la dinámica de la enfermedad.

Para establecer el comportamiento de control del modelo se establecieron los siguientes valores de los parámetros:

- $MAX_IFN = 10$
- $PROB_INFECCION = 0.0952$
- $TASA_DECRECIMIENTO_IFN = 0.0096$
- $RECLU_B = 32$
- Densidad mínima:
 - Células B = 1000
 - APC = 1000
 - NK = 1000

El valor de reclutamiento de las células B, en la sección 5.1 se menciona del porqué se hace la selección de este valor. Los valores de las densidades mínimas, para los valores de las APC y las células B, fueron tomados de [53] los cuales son usados como valores iniciales de ese trabajo. En el caso de los NK, se escoge el mismo valor que los anteriores ya que no ha sido modelado explícitamente el comportamiento de este linfocito.

El valor de $TASA_DECRECIMIENTO_IFN$, se seleccionó de tal manera que

$$PROB_INFECCION = MAX_IFN \cdot TASA_DECRECIMIENTO_IFN.$$

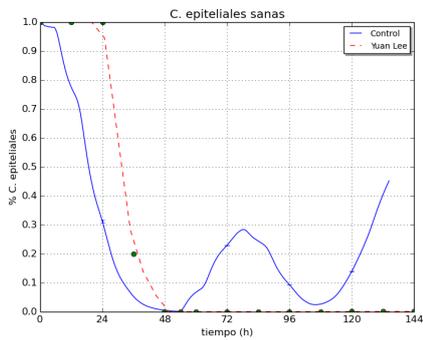
El valor de $PROB_INFECCION$ se calculó de la siguiente forma. Dado que una célula epitelial infectada libera 126 viriones en total. Si suponemos que puede infectar 4 células por hora, y dado que una célula epitelial infecciosa libera 7 viriones por hora (6 ciclos de simulación), entonces el número de movimientos que pueden realizar los 7 viriones en 1 hora son:

$$7 \text{ (viriones)} \cdot 6 \text{ (ciclos por hora)} = 42 \text{ (movimientos por hora)}$$

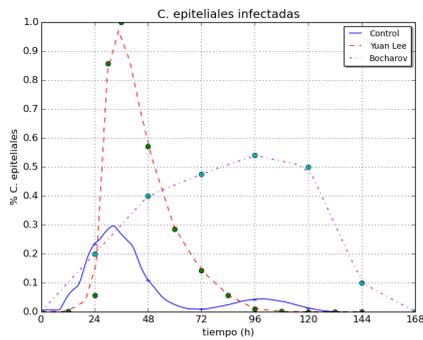
por lo tanto la probabilidad de que los 7 viriones infecten a 4 células epiteliales en una hora es $\frac{4}{42} = 0.0952$.

El comportamiento con estos parámetros se muestran en la figura 5.2. La mayoría de las simulaciones se ejecutaron al equivalente a 6 días. Esto debido a que el número de componentes aumenta de tal forma que el sistema operativo termina el proceso. Las células sanas representan la suma de las células epiteliales en estado Sana y PostR. Las células epiteliales infectadas representan la suma de las células epiteliales en estados Infectada, Expresión e Infecciosa.

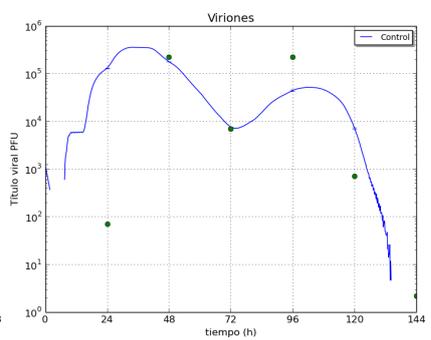
Para la generación de las gráficas correspondientes a los modelos de *Bocharov et. al.* [13] y *Yuan Lee* [53] se tomaron ciertos puntos (representados por los círculos en la gráfica) y se



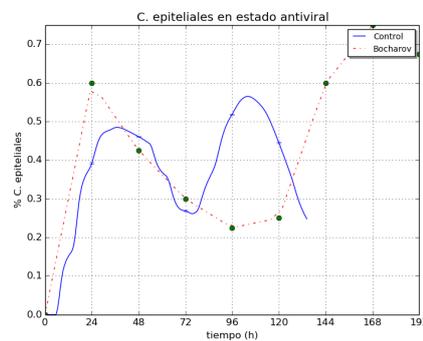
(a) Células epiteliales sanas



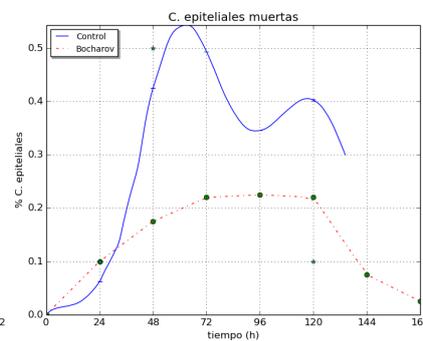
(b) Células epiteliales infectadas



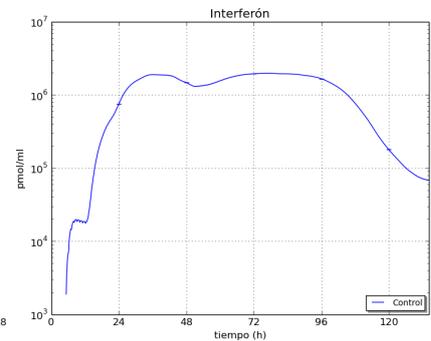
(c) Título viral



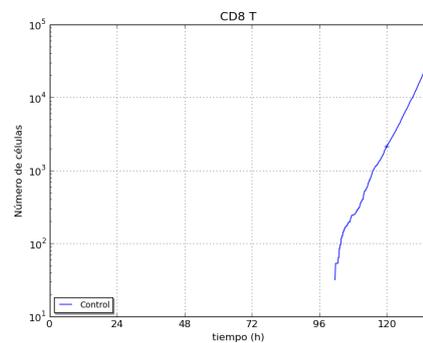
(d) Células epiteliales antivirales



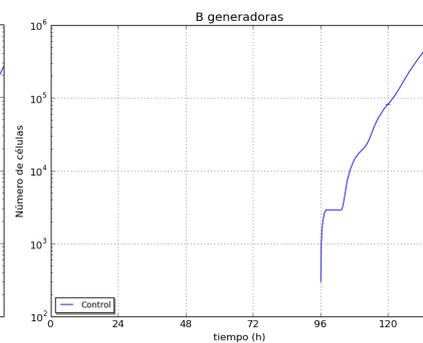
(e) Células epiteliales muertas



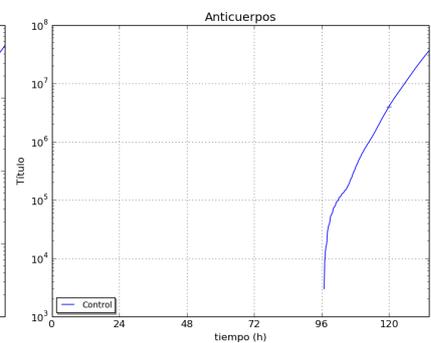
(f) IFN



(g) Linfocitos CD8T



(h) Células plasmáticas

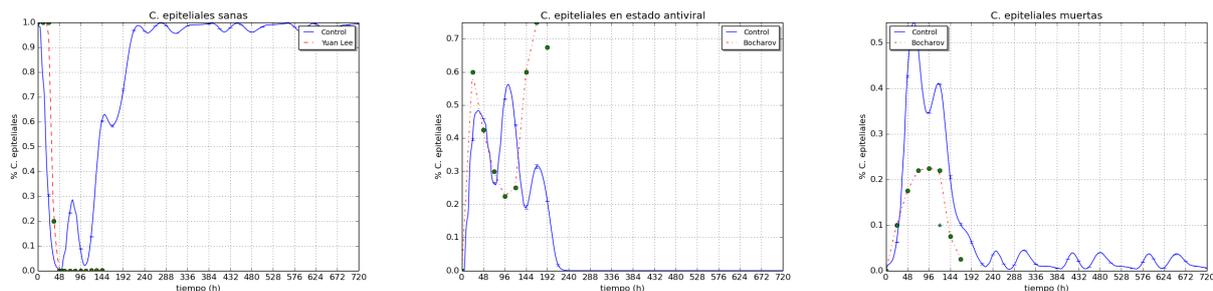


(i) Título de anticuerpos

Figura 5.2: Dinámica patrón del modelo

Tabla 5.3: Desviación estándar de las gráficas de control. Los valores de las desviaciones estándar para las células epiteliales están en la misma escala que la gráfica donde 1 representa el total de células epiteliales.

Gráfica	Hora					
	0	24	48	72	96	120
Células epiteliales sana	0	0.0038	0.00075	0.0019	0.0001	0.00073
Células epiteliales infectadas	0	0.001	0.00066	0.0004	0.0016	0.00019
Células epiteliales muertas	0	0.0003	0.00014	0.0001	0.00003	0.00225
Células epiteliales antiviral	0	0.0024	0.00024	0.0016	0.0017	0.00172
Título viral	0	1361.8	402.934	38.221	1563.8	209.254
IFN	0	5924.9	6497.96	3206.8	13981.7	1144.74
Anticuerpos	0	0	0	0	0	5863.95
Células B	0	0	0	0	0	234.672
CD8 T	0	0	0	0	0	37.4686



(a) Células epiteliales sanas (b) Células epiteliales antivirales (c) Células epiteliales muertas

Figura 5.3: Dinámica patrón del modelo al equivalente a 30 días

utilizó interpolación lineal. Los puntos en la gráfica del título viral son los del paciente uno de la tabla 5.2.

Para poder observar la regeneración de las células epiteliales, lo que se procedió a hacer fue quitar los elementos de la respuesta inmunológica adaptativa después del sexto día (donde la infección ha sido eliminada), ya que estos consumían una gran cantidad de memoria impidiendo la ejecución de más del sexto día. La dinámica de la regeneración se muestra en la figura 5.3

5.3.1. Sensibilidad a la respuesta inmunológica

En la sección 2.2 se mencionó la importancia de la respuesta inmunológica adaptativa en la limpieza de la infección por virus de influenza. En este apartado se explora la dinámica de la infección sin que exista una respuesta inmunológica adaptativa. Esto fue realizado estableciendo el parámetro $RECLU_B$ en 0 y no ejecutando la ecuación 4.29 figura 5.4

Tabla 5.4: Desviación estándar de las gráficas de la figura 5.4. Los valores de las desviaciones estándar para las células epiteliales están en la misma escala que la gráfica donde 1 representa el total de células epiteliales.

Gráfica	Hora									
	144	168	192	216	240	264	288	312	336	360
Células epiteliales sana	0.008	0.0051	0.0014	0.00006	0.00071	0.0002	0.0009	0.0017	0.0042	0.0013
Células epiteliales infectadas	0.004	0.0013	0.0016	0.00178	0.00369	0.00055	0.0004	0.00021	0.00028	0.0023
Células epiteliales muertas	0.003	0.0096	0.0074	0.00587	0.00529	0.0023	0.0030	0.0036	0.0062	0.0070
Células epiteliales antiviral	0.001	0.0030	0.0072	0.00413	0.00088	0.0019	0.0017	0.0017	0.0022	0.0033
Título viral	4286.1	143.9	2775.4	1415.7	3961.6	1575.1	672.63	486.89	889.43	3618.3
IFN	24449	26612.3	29303.1	9826.1	27206.35	19970.9	11416	2033.3	7334.5	17550.15

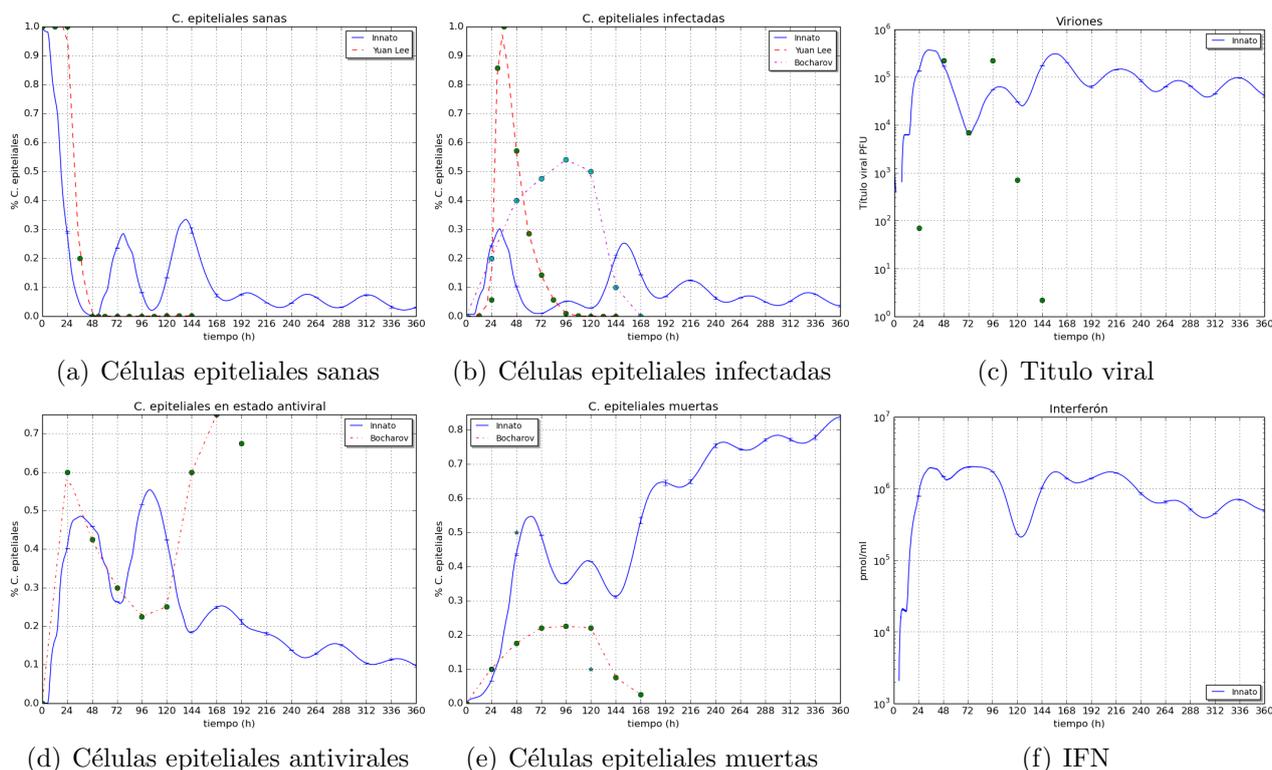


Figura 5.4: Dinámica del modelo sin una respuesta inmunológica adaptativa.

Además se realizaron pruebas quitando un elemento a la vez de la respuesta inmunológica, tanto respuesta innata como adaptativa, los resultados de estos experimentos se muestran en la figura 5.5. Para realizar las simulaciones se establecieron los parámetros NUM_IFN_APC y NUM_IFN en cero para quitar la respuesta del IFN, o el número base de NK en cero, o establecer el parámetro $RECLUB$ en 0 para no tener una respuesta humoral o por último no ejecutar la ecuación 4.29 para la respuesta celular.

Tabla 5.5: Desviación estándar de las gráficas de las dinámicas sin una respuesta inmunológica celular. Los valores de las desviaciones estándar para las células epiteliales están en la misma escala que la gráfica donde 1 representa el total de células epiteliales.

Gráfica	Hora					
	24	48	72	96	120	144
Células epiteliales sana	0.0004	0.00062	0.0012	0.0005	0.00102	0.00047
Células epiteliales infectadas	0.001	0.00023	0.0001	0.0011	0.00043	0.00004
Células epiteliales muertas	0.0005	0.00022	0.0006	0.0008	0.00092	0.0001
Título viral	179.57	401.026	662.63	1542.4	330.814	16.2908

Tabla 5.6: Desviación estándar de las gráficas de las dinámicas sin una respuesta inmunológica humoral. Los valores de las desviaciones estándar para las células epiteliales están en la misma escala que la gráfica donde 1 representa el total de células epiteliales.

Gráfica	Hora					
	24	48	72	96	120	144
Células epiteliales sana	0.014	0.00092	0.0054	0.0029	0.00435	0.02048
Células epiteliales infectadas	0.0069	0.00456	0.0006	0.0031	0.00071	0.00007
Células epiteliales muertas	0.0006	0.00747	0.001	0.0026	0.00540	0.01148
Título viral	4740.8	6209.05	1085.5	2899.6	1265.86	1.63631

Tabla 5.7: Desviación estándar de las gráficas de las dinámicas sin una respuesta del IFN. Los valores de las desviaciones estándar para las células epiteliales están en la misma escala que la gráfica donde 1 representa el total de células epiteliales.

Gráfica	Hora					
	24	48	72	96	120	144
Células epiteliales sana	0.0028	0.00147	0.000008	0	0	0.000003
Células epiteliales infectadas	0.0026	0.0015	0.0012	0.00001	0	0
Células epiteliales muertas	0.0001	0.00298	0.0012	0.00001	0	0.000003
Título viral	136.73	2242.25	1856.1	19.085	0	0

Tabla 5.8: Desviación estándar de las gráficas de las dinámicas de la infección sin la intervención de los NK. Los valores de las desviaciones estándar para las células epiteliales están en la misma escala que la gráfica donde 1 representa el total de células epiteliales.

Gráfica	Hora					
	24	48	72	96	120	144
Células epiteliales sana	0.0031	0.0003	0.0004	0.001	0.00046	0.0034
Células epiteliales infectadas	0.0016	0.00044	0.0004	0.0007	0.00029	0
Células epiteliales muertas	0.0003	0.00197	0.0011	0.0007	0.00006	0.001
Título viral	290.25	224.972	454.68	889.78	185.845	0.0

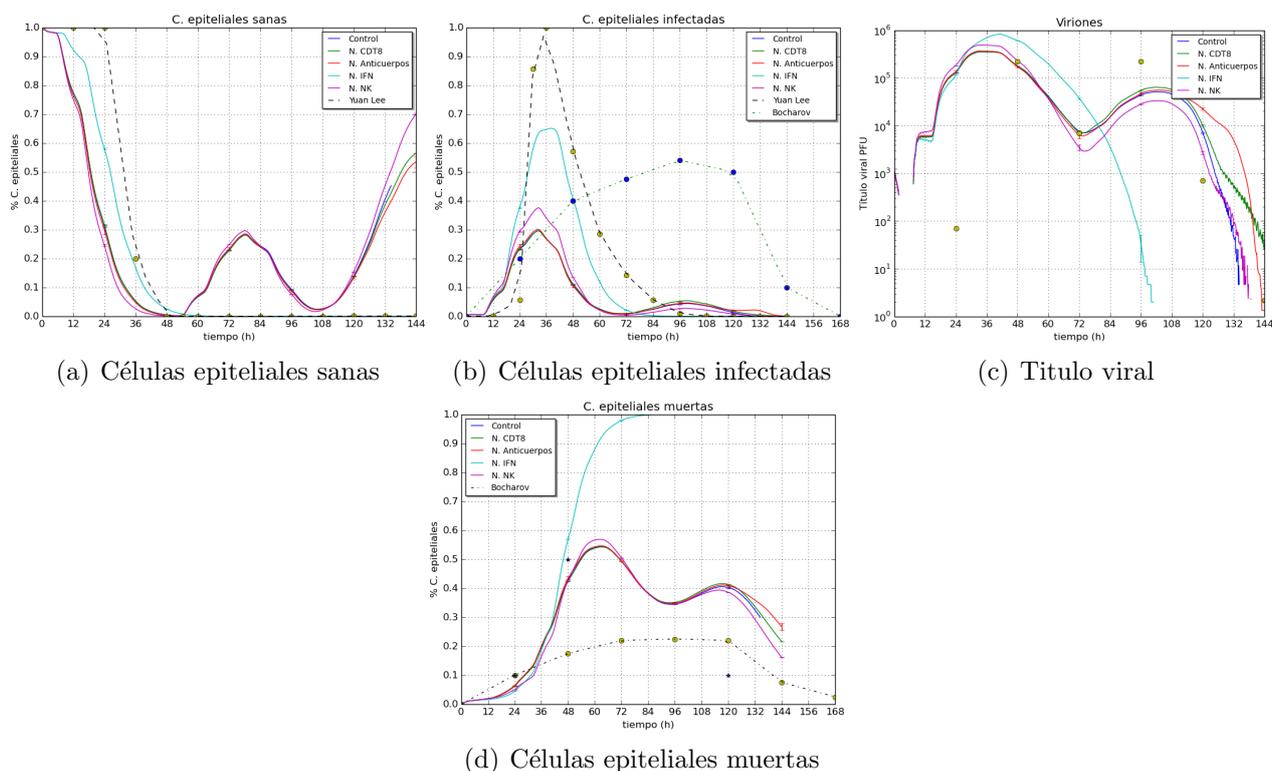


Figura 5.5: Dinámica del modelo quitando diferentes elementos de la respuesta inmunológica.

5.3.2. Sensibilidad a la dosis inicial

Para la dosis inicial en nuestro comportamiento de control, se utilizó el porcentaje usado en el trabajo de *Beauchemin et. al.* [11] en el que se inicia con el 1% del total de células epiteliales como infectadas. Como dosis inicial, se usó 0.25%, 0.5%, 1% y 3% con los valores 308, 616, 1232 y 3696 respectivamente. El comportamiento de control es el representado por la dosis del 1% en la figura 5.6.

5.3.3. Sensibilidad al interferón máximo por célula

Dado que el interferón es conocido por su gran importancia como antiviral, debido a que genera células en un estado antiviral y por lo tanto modifica la dinámica de las células infectadas. Aquí revisamos el impacto del interferón como antiviral, modificando el parámetro de MAX_IFN de tal forma que

$$PROB_INFECCION = MAX_IFN \cdot TASA_DECRECIMIENTO_IFN$$

Los parámetros usados en las simulaciones son los mostrados en la tabla 5.9, el comportamiento patrón es el representado por $MAX_IFN = 10$. La dinámica de la infección con los diferentes valores propuestos son mostrados en la figura 5.7

Tabla 5.9: Parámetros usados en la sensibilidad al interferón

Parámetro/valor			
MAX_IFN	5	TASA_DECRECIMIENTO_IFN	0.01904
MAX_IFN	10	TASA_DECRECIMIENTO_IFN	0.0096
MAX_IFN	15	TASA_DECRECIMIENTO_IFN	0.0064
MAX_IFN	20	TASA_DECRECIMIENTO_IFN	0.00478

5.3.4. Sensibilidad a la infectividad del virus

La infectividad es representada en nuestro modelo por el parámetro PROB_INFECCION. Cuando este parámetro es alto, los virus son capaces de infectar células sanas a una tasa más alta. Partiendo del dato propuesto por *Beauchemin et. al. [11]*, en donde hacen el supuesto de que una célula epitelial puede infectar dos células epiteliales por hora. En la sección 5.1 se hizo el cálculo de la probabilidad para que 7 viriones infecten a 4 células epiteliales por hora. Partiendo de ese cálculo se muestran los valores usados en la tabla 5.10

Tabla 5.10: Parámetros usados en la sensibilidad a la infectividad del virión

Parámetro	Valor	Descripción
PROB_INFECCION	0.0476	Infección de 2 células por hora
PROB_INFECCION	0.0952	Infección de 4 células por hora
PROB_INFECCION	0.19	Infección de 8 células por hora
PROB_INFECCION	0.3809	Infección de 16 células por hora

Para no modificar la dinámica de la infección del curso patrón, usamos la misma proporcionalidad del parámetro TASA_DECRECIMIENTO_IFN donde al multiplicarse con MAX_IFN, nos da el valor de la infectividad del virión. El curso de la infección con los parámetros de la tabla 5.10 se muestran en la figura 5.8

5.3.5. Sensibilidad al tiempo del estado antiviral

El tiempo en que una célula epitelial puede estar en un estado antiviral es representado por el parámetro TIEMPO_REFR. Como se menciona en la sección 5.1, el parámetro para la dinámica patrón fue seleccionado a 48h con el objetivo de que la regeneración empezara después del pico de infección de acuerdo al curso general de la infección. Dado a la selección de los parámetros de MAX_IFN y TASA_DECRECIMIENTO_IFN, sabemos que habrá algunas células epiteliales que mientras se encuentren en estado antiviral no podrán ser infectadas. Por lo tanto el parámetro TIEMPO_REFR dará tiempo de limitación de células objetivo, mientras más bajo sea, habrá una mayor disponibilidad del número de células objetivo. En la figura 5.9 se muestra la dinámica de la infección variando el parámetro en 24h, 48h, 96h y 120h.

5.3.6. Vacunación

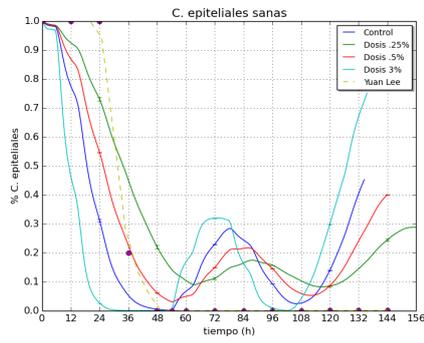
El propósito de la vacunación es la generación de células B de memoria. Con el objetivo de que si el huésped es infectado con una cepa del virus del cual las células de memoria tengan afinidad. Se active una respuesta secundaria, que tiene una mayor eficacia y eficiencia [68]. El primer parámetro que se modifica es *NUM_ANTICUERPOS*, ya que se sabe que la generación de anticuerpos es mayor en una respuesta secundaria. Dicho parámetro se incremento en un factor de 50 en comparación con el comportamiento de control. El segundo parámetro a modificar es *TIEMPO_RECLU_B*, reduciendo este parámetro de 4 días a 1, 2 y 3 días, ya que en una respuesta secundaria la fase de retraso es menor. La dinámica de este comportamiento se aprecia en la figura 5.10

5.3.7. Tratamiento con oseltamivir

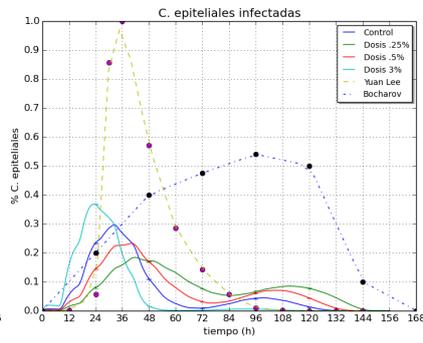
De acuerdo con [24], el tratamiento con oseltamivir es tomar la medicina cada 12 horas durante 5 días. Además de que el tiempo de vida del medicamento varía de 6 a 10 horas. Para la simulación con el tratamiento de oseltamivir se simuló con las modificaciones de la sección 4.2. El parámetro *TIEMPO_TRATAMIENTO* se establece a 12 horas y *TOTAL_TRATAMIENTO* a 5 días. El parámetro que se modifica es el correspondiente al tiempo de vida del medicamento (*VIDA_OSELTAMIVIR*). Los valores que se establecen son 6, 8 y 10. La dinámica de la infección se muestra en la figura 5.11

5.3.8. Comparación del título viral

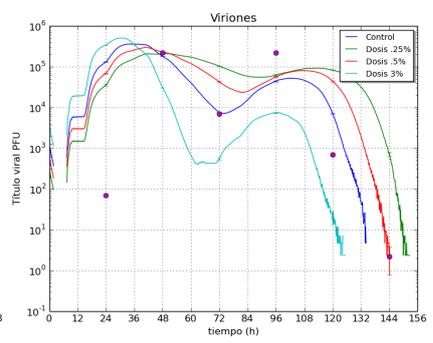
A continuación se presentan las gráficas del título viral de cada parámetro cambiado con los modelos de *Bocharov et. al.* [13] y *Yuan Lee* [53]. La comparación se realizo siguiendo el esquema que se uso en [55]. Dicho esquema consiste en normalizar a uno los títulos virales, donde uno representa el máximo del título viral.



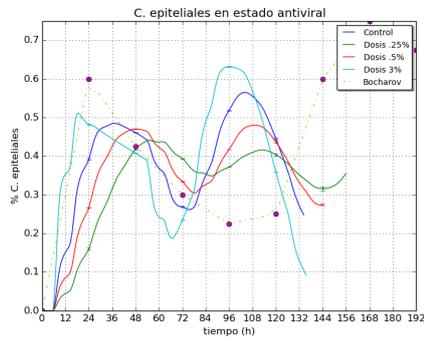
(a) Células epiteliales sanas



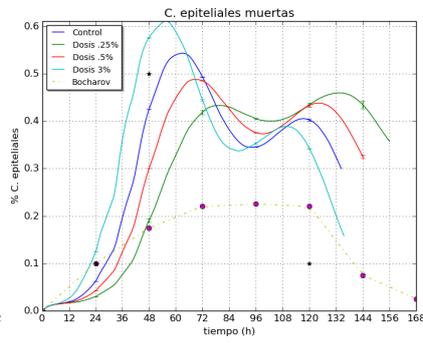
(b) Células epiteliales infectadas



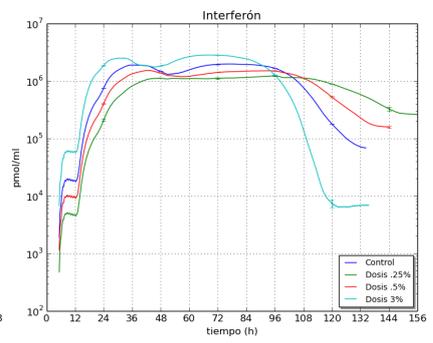
(c) Título viral



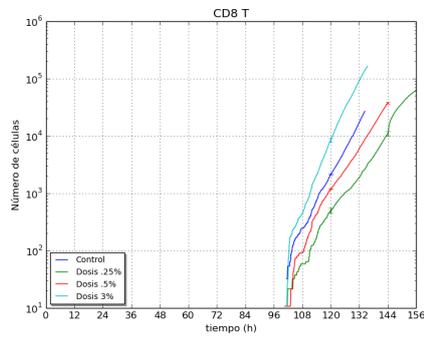
(d) Células epiteliales antivirales



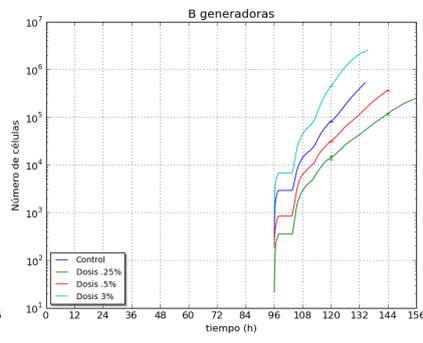
(e) Células epiteliales muertas



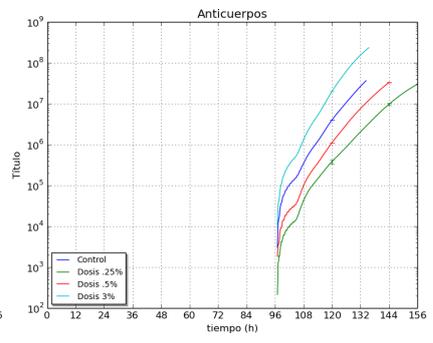
(f) IFN



(g) Linfocitos CD8T



(h) Células plasmáticas



(i) Título de anticuerpos

Figura 5.6: Dinámica del modelo variando la dosis inicial con que inicia la infección.

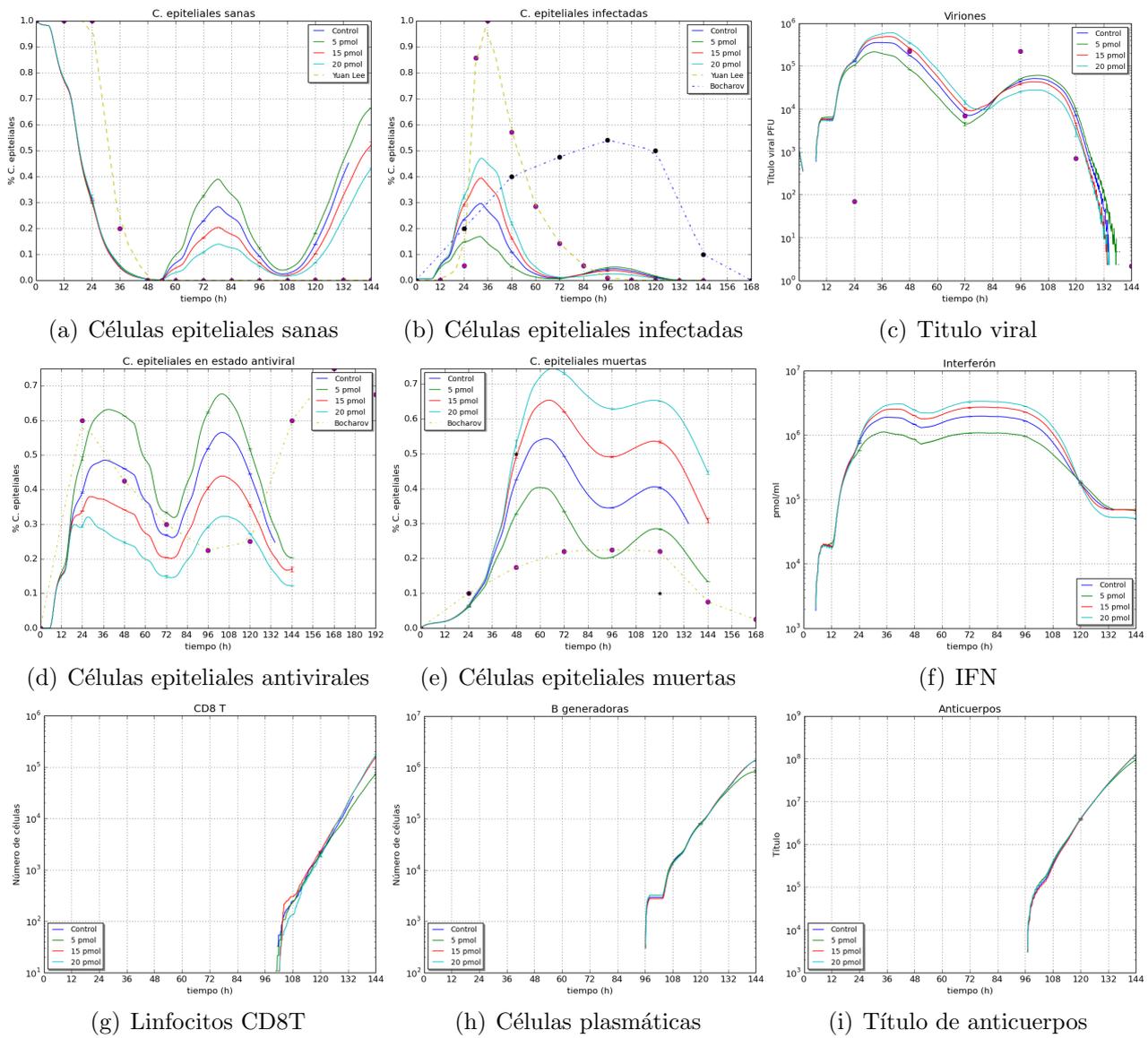
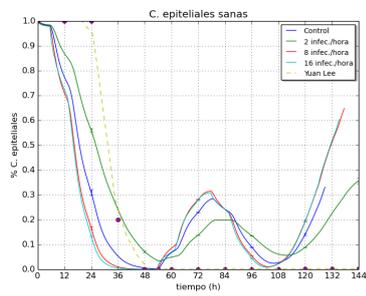
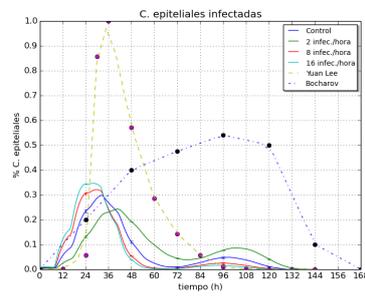


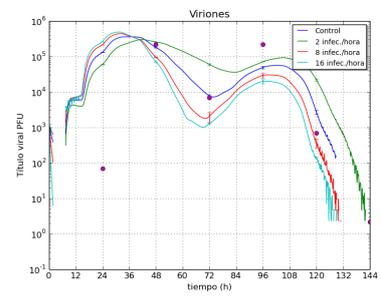
Figura 5.7: Dinámica del modelo variando el número necesario de pmoles de IFN para que una célula no pueda ser infectada.



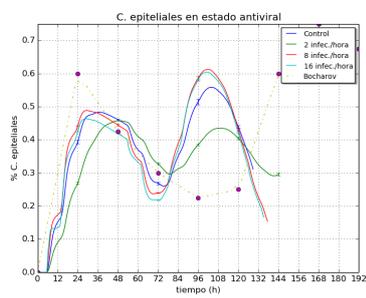
(a) Células epiteliales sanas



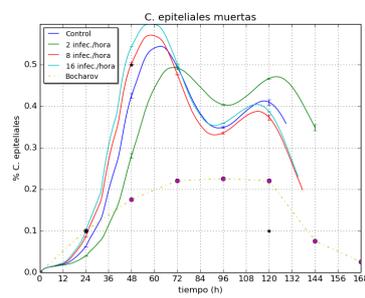
(b) Células epiteliales infectadas



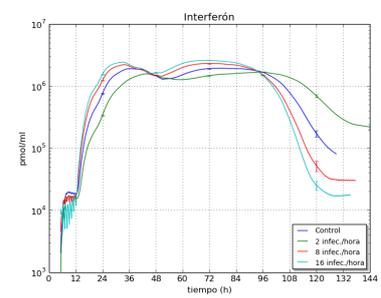
(c) Titulo viral



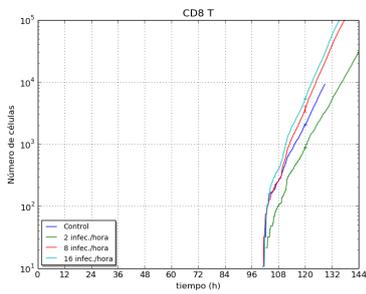
(d) Células epiteliales antivirales



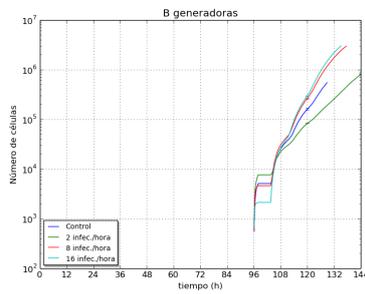
(e) Células epiteliales muertas



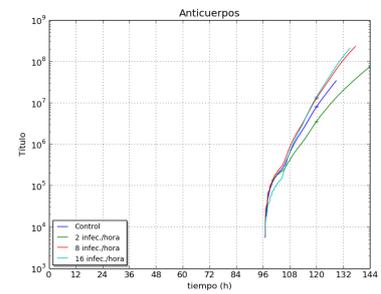
(f) IFN



(g) Linfocitos CD8T



(h) Células plasmáticas



(i) Título de anticuerpos

Figura 5.8: Dinámica del modelo variando la probabilidad de infección de los viriones a las células epiteliales.

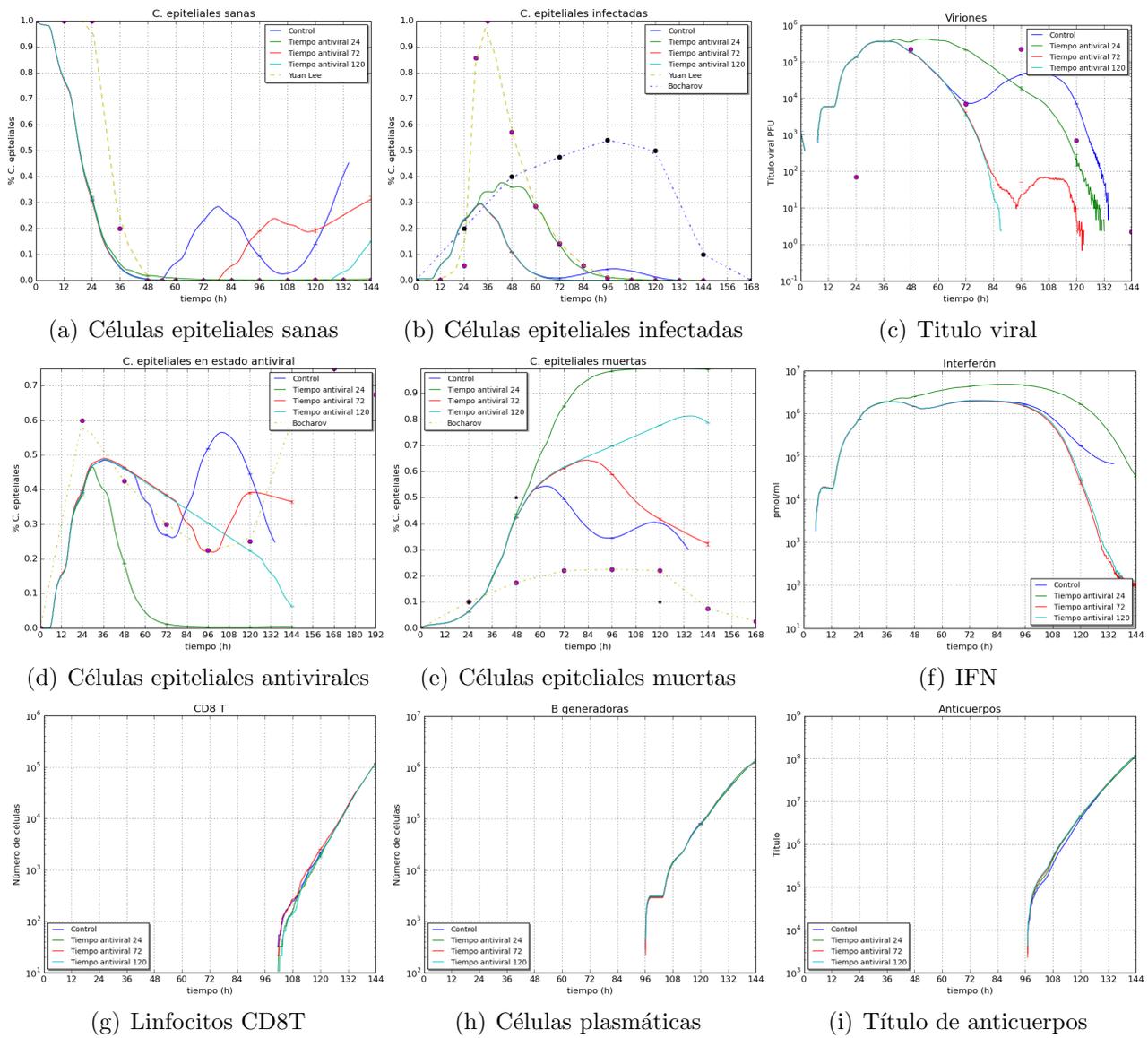


Figura 5.9: Dinámica del modelo variando el tiempo en que una célula epitelial puede permanecer en estado antiviral.

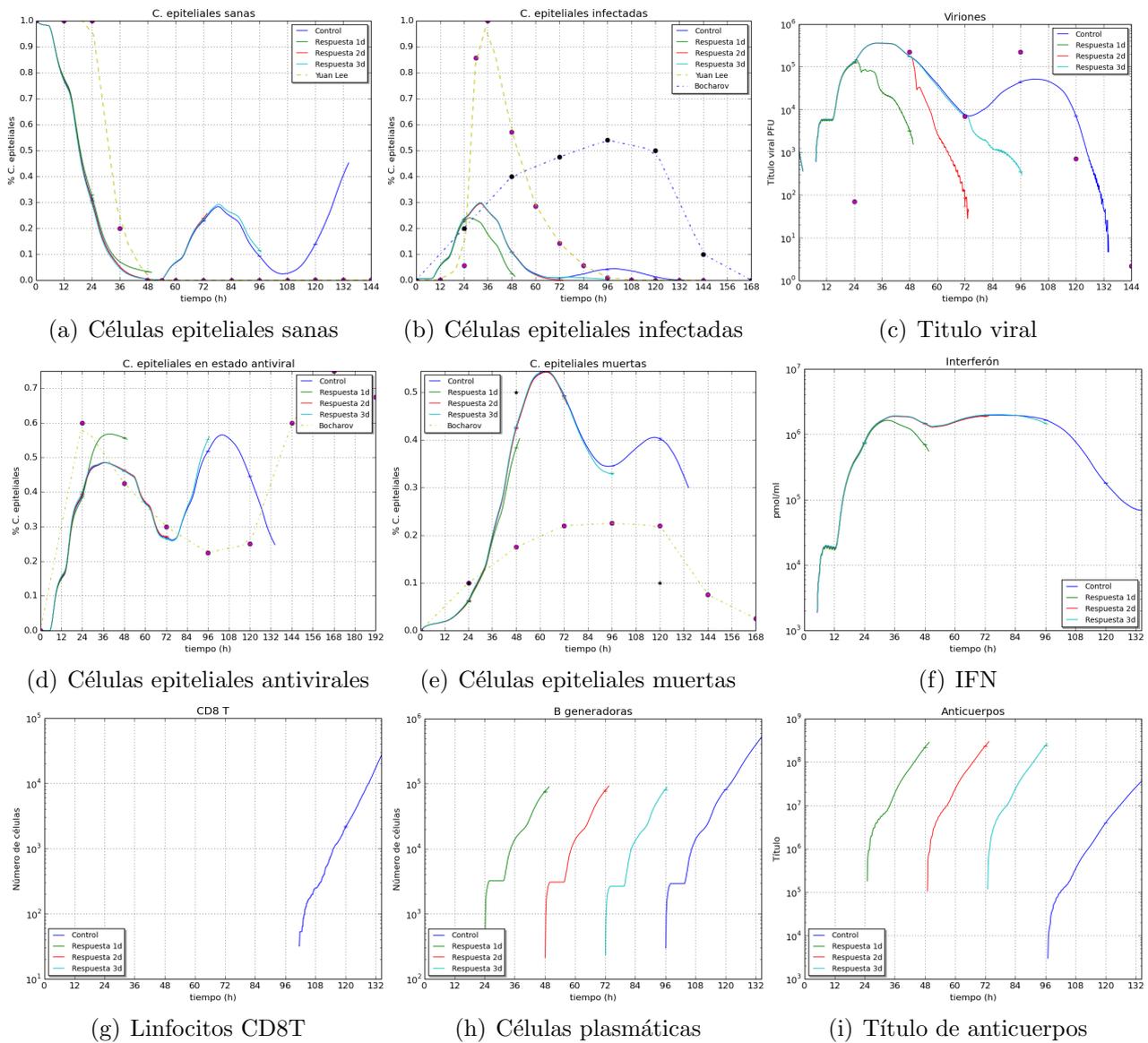
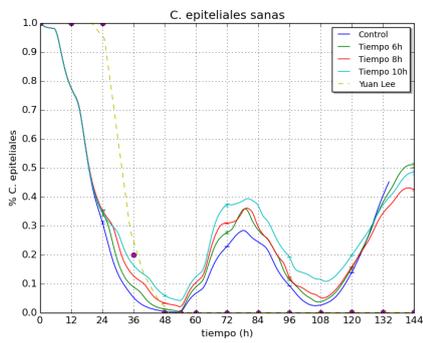
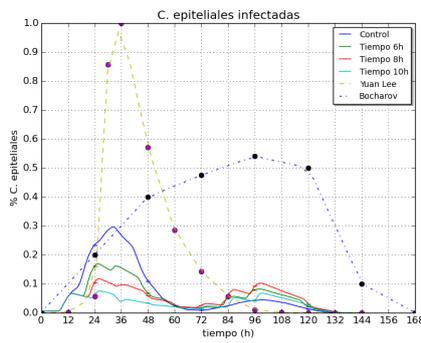


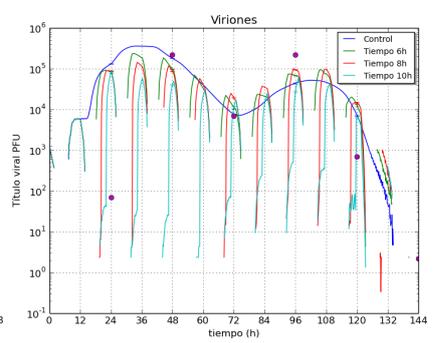
Figura 5.10: Dinámica del modelo con una respuesta inmunológica secundaria.



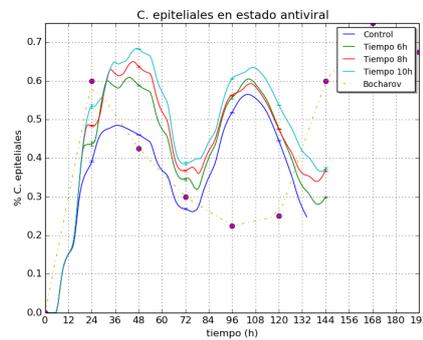
(a) Células epiteliales sanas



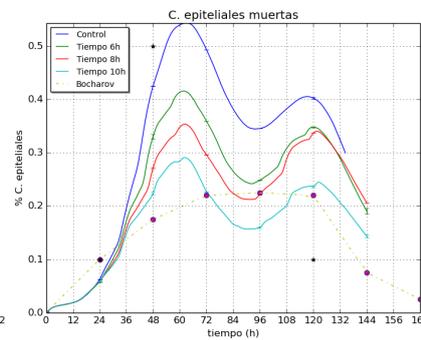
(b) Células epiteliales infectadas



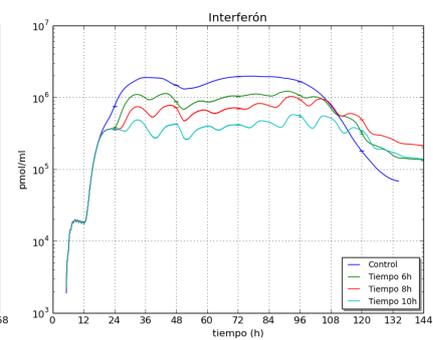
(c) Título viral



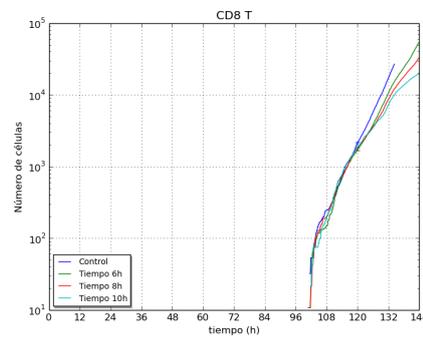
(d) Células epiteliales antivirales



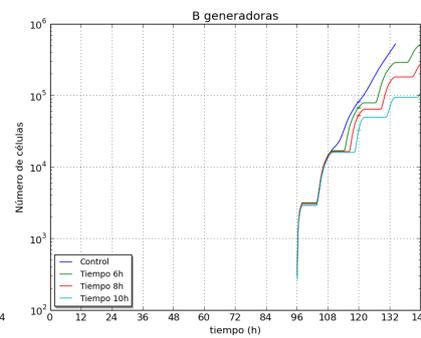
(e) Células epiteliales muertas



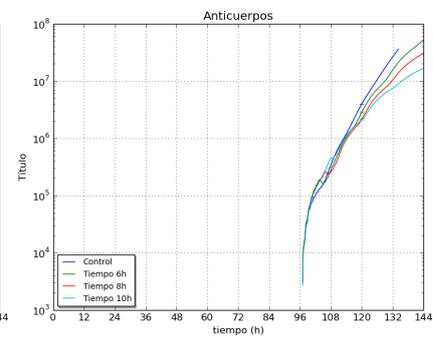
(f) IFN



(g) Linfocitos CD8T

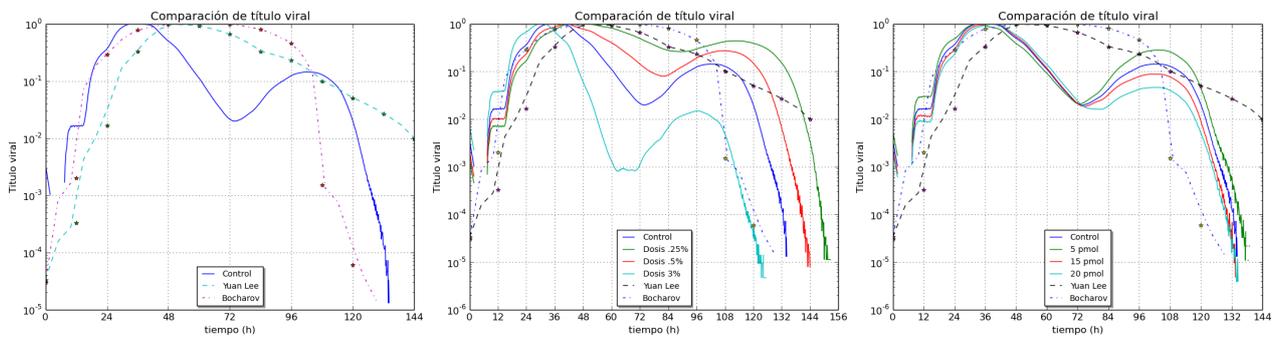


(h) Células plasmáticas

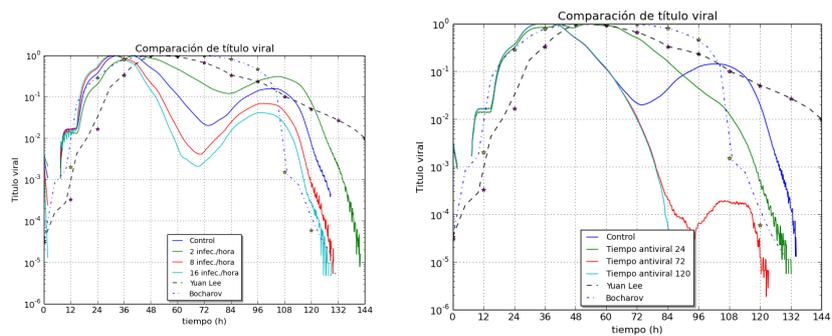


(i) Título de anticuerpos

Figura 5.11: Dinámica del modelo con un tratamiento con la medicina oseltamivir.



(a) Comparación con los parámetros de control (b) Comparación con la dosis inicial (c) Comparación con el máximo de IFN



(d) Comparación con la infectividad del virión (e) Comparación con el tiempo en estado antiviral

Figura 5.12: Comparación de los títulos virales del análisis de sensibilidad.

Capítulo 6

Conclusiones y trabajo a futuro

6.1. Conclusiones

Se diseñó e implementó un modelo discreto de ocho autómatas celulares que considera:

- Células objetivo (célula epitelial).
- Patógeno (virus influenza A).
- Sistema inmunológico (IFN, NK, APC, B, CD8T, anticuerpos).

los cuales simulan la patogenia de la influenza A. Dicho modelo fue implementado en un lenguaje de programación multipropósito como lo es C++. El programa resultante cuenta con las siguientes características

- Muestra en pantalla el desarrollo de la simulación.
- Guarda un vídeo de la simulación.
- Guarda en archivo de texto el número de partículas y en cuantos hay en cada estado por cada autómata.
- Modificación de los parámetros vía xml.

Se realizó un análisis de sensibilidad del cual se concluye:

- El modelo reproduce una curva bimodal en el título viral (figura 5.2), comportamiento que se presenta en [7].
- La curva bimodal es consecuencia del tiempo del estado Refractaria en la célula epitelial (figura 5.9).

- La respuesta inmunológica adaptativa es fundamental para la limpieza del sistema (figura 5.4).
- La dinámica de la infección depende de la cantidad de viriones que inician la infección (figura 5.6).
- La dinámica de la infección es similar cuando se varía la cantidad de viriones iniciales y la probabilidad de infección (figuras 5.6 y 5.8).
- El interferón es esencial para el control de la infección en los primeros días (figuras 5.5 y 5.7).

Además con respecto a un paciente con algún tratamiento ya sea un inhibidor de neuraminidasa o con vacuna, se concluye:

- El tratamiento con oseltamivir limita la propagación de la infección (figura 5.11) por reduce el daño en el tejido epitelial.
- El efecto de la vacuna (una generación temprana de anticuerpos) reducen el tiempo de enfermedad (figura 5.10).

6.2. Trabajo a futuro

A continuación se presentan algunas posibles líneas de trabajo a futuro derivadas del trabajo y resultados obtenidos

- Implementar un modulo de ajuste de parámetros con la ayuda de una metaheurística.
- Utilizar la teoría de campo medio para dar una caracterización matemática.
- Caracterizar el modelo de autómata celular diseñado en este trabajo como un sistema dinámico con el objetivo de encontrar la posible existencia de atractores: extraños, cíclicos, punto, entre otros.
- Modificar la difusión de los elementos. Esto se puede realizar ya sea usando un modelo lattice gas, usando radios de vecindades diferentes para cada autómata o moviendo cada partícula en un número diferente de iteraciones.
- Desarrollar e implementar un modelo que describa el desarrollo de la respuesta inmunológica adaptativa. Dicho modelo representará el nódulo linfático, al cual llegarán células APC en estado MHCI y células B en estado Migrando (generadas a partir del modelo desarrollado en este trabajo). En esta extensión del modelo se realizará la activación de los linfocitos T, diferenciación de los linfocitos T y B, una vez generada la respuesta inmunológica adaptativa, esta migrará a nuestro modelo con el fin de realizar la limpieza del sistema.

Apéndice A

Tablas de desviaciones estándar

Tabla A.1: Desviación estándar de la gráfica de la dinámicas de células epiteliales sanas variando la dosis inicial de viriones. Los valores de las desviaciones estándar están en la misma escala que la gráfica donde 1 representa el total de células epiteliales.

Gráfica	Hora					
	24	48	72	96	120	144
Dosis .25 %	0.0059	0.0057	0.0047	0.0002	0.003	0.004
Dosis .5 %	0.0022	0.0003	0.0003	0.0007	0.0003	0.0019
Dosis 3 %	0.0004	0	0.00081	0.0003	0.0018	-

Tabla A.2: Desviación estándar de la gráfica de la dinámicas de células epiteliales infectadas variando la dosis inicial de viriones. Los valores de las desviaciones estándar están en la misma escala que la gráfica donde 1 representa el total de células epiteliales.

Gráfica	Hora					
	24	48	72	96	120	144
Dosis .25 %	0.0026	0.0005	0.00006	0.0023	0.0017	0.0007
Dosis .5 %	0.0014	0.0006	0.00015	0.0015	0.001	0.000005
Dosis 3 %	0.0011	0.0001	0.00009	0.00009	0.000007	-

Tabla A.3: Desviación estándar de la gráfica de la dinámicas de células epiteliales muertas variando la dosis inicial de viriones. Los valores de las desviaciones estándar están en la misma escala que la gráfica donde 1 representa el total de células epiteliales.

Gráfica	Hora					
	24	48	72	96	120	144
Dosis .25 %	0.0003	0.0033	0.004	0.0015	0.0045	0.00828
Dosis .5 %	0.00023	0.00006	0.0005	0.0011	0.0025	0.00413
Dosis 3 %	0.00019	0.0011	0.002	0.0015	0.0011	-

Tabla A.4: Desviación estándar de la gráfica de la dinámicas de células epiteliales antivirales variando la dosis inicial de viriones. Los valores de las desviaciones estándar están en la misma escala que la gráfica donde 1 representa el total de células epiteliales.

Gráfica	Hora					
	24	48	72	96	120	144
Dosis .25 %	0.003	0.0019	0.0007	0.0006	0.0033	0.005
Dosis .5 %	0.001	0.00027	0.001	0.0003	0.0032	0.0022
Dosis 3 %	0.0018	0.0012	0.0011	0.0017	0.0006	-

Tabla A.5: Desviación estándar de la gráfica de la dinámicas del título viral variando la dosis inicial de viriones.

Gráfica	Hora					
	24	48	72	96	120	144
Dosis .25 %	1684.9	574.23	1013.8	2615	1772.5	86.2
Dosis .5 %	1023.9	1114.5	753.83	1324.7	1385.4	1.5
Dosis 3 %	668.1	157.12	38.34	152.15	3.0953	-

Tabla A.6: Desviación estándar de la gráfica de la dinámicas del IFN variando la dosis inicial de viriones.

Gráfica	Hora					
	24	48	72	96	120	144
Dosis .25 %	7540.28	7372.9	39383.2	30933.8	3863.3	26009.5
Dosis .5 %	3069.46	859.88	1934.1	9186.4	11730.6	4992.61
Dosis 3 %	6750.43	519	10662.7	7778.4	1202.5	-

Tabla A.7: Desviación estándar de la gráfica de la dinámicas del título sérico variando la dosis inicial de viriones.

Gráfica	Hora					
	24	48	72	96	120	144
Dosis .25 %	0	0	0	0	41365.6	621370
Dosis .5 %	0	0	0	0	1469.09	513070.4
Dosis 3 %	0	0	0	0	161799.134	-

Tabla A.8: Desviación estándar de la gráfica de la dinámicas de las células B generadoras variando la dosis inicial de viriones.

Gráfica	Hora					
	24	48	72	96	120	144
Dosis .25 %	0	0	0	0	1521.13	4969.9
Dosis .5 %	0	0	0	0	332.711	8499.02
Dosis 3 %	0	0	0	0	2716.25	-

Tabla A.9: Desviación estándar de la gráfica de la dinámicas de las células CDT generadoras variando la dosis inicial de viriones.

Gráfica	Hora					
	24	48	72	96	120	144
Dosis .25 %	0	0	0	0	47.819	927.83
Dosis .5 %	0	0	0	0	5.095	1035.5
Dosis 3 %	0	0	0	0	678.97	-

Tabla A.10: Desviación estándar de la gráfica de la dinámicas de células epiteliales sanas variando el máximo de IFN por célula. Los valores de las desviaciones estándar están en la misma escala que la gráfica donde 1 representa el total de células epiteliales.

Gráfica	Hora					
	24	48	72	96	120	144
5 pmol	0.0052	0.001	0.003	0.0034	0.0018	0.0005
15 pmol	0.0056	0.001	0.0015	0.00076	0.0014	0.0137
20 pmol	0.0125	0.0006	0.002	0.0025	0.001	0.0042

Tabla A.11: Desviación estándar de la gráfica de la dinámicas de células epiteliales infectadas variando el máximo de IFN por célula. Los valores de las desviaciones estándar están en la misma escala que la gráfica donde 1 representa el total de células epiteliales.

Gráfica	Hora					
	24	48	72	96	120	144
5 pmol	0.00034	0.0006	0.00025	0.001	0.0011	0
15 pmol	0.0034	0.0022	0.0006	0.002	0.0006	0
20 pmol	0.008	0.0057	0.0008	0.00079	0.0009	0

Tabla A.12: Desviación estándar de la gráfica de la dinámicas de células epiteliales muertas variando el máximo de IFN por célula. Los valores de las desviaciones estándar están en la misma escala que la gráfica donde 1 representa el total de células epiteliales.

Gráfica	Hora					
	24	48	72	96	120	144
5 pmol	0.00026	0.0015	0.0001	0.0002	0.0015	0.00026
15 pmol	0.00080	0.003	0.0008	0.0024	0.00396	0.00669
20 pmol	0.00101	0.0094	0.0025	0.0014	0.0007	0.00392

Tabla A.13: Desviación estándar de la gráfica de la dinámicas de células epiteliales antivirales variando el máximo de IFN por célula. Los valores de las desviaciones estándar están en la misma escala que la gráfica donde 1 representa el total de células epiteliales.

Gráfica	Hora					
	24	48	72	96	120	144
5 pmol	0.0046	0.0001	0.0027	0.0026	0.0022	0.00032
15 pmol	0.0014	0.0001	0.0001	0.0037	0.0031	0.007
20 pmol	0.0034	0.003	0.0036	0.0018	0.0008	0.00031

Tabla A.14: Desviación estándar de la gráfica de la dinámicas del título viral variando el máximo de IFN por célula.

Gráfica	Hora					
	24	48	72	96	120	144
5 pmol	448.48	81.9	416.43	604.27	902.59	0
15 pmol	2485.3	3235.3	692.63	2090.75	376.94	0
20 pmol	3459.3	6991.9	1552.2	801.97	730.21	0

Tabla A.15: Desviación estándar de la gráfica de la dinámicas del IFN variando el máximo de IFN por célula.

Gráfica	Hora					
	24	48	72	96	120	144
5 pmol	4471.5	5916.88	11776.3	10746.4	6715.58	627.4
15 pmol	15011.1	9691.11	52773.8	34318.3	7641.57	4889.41
20 pmol	21153.7	161.21	55071.4	25068.1	9946.58	1016.72

Tabla A.16: Desviación estándar de la gráfica de la dinámicas del título sérico variando el máximo de IFN por célula.

Gráfica	Hora					
	24	48	72	96	120	144
5 pmol	0	0	0	0	89819.4	4880155.75
15 pmol	0	0	0	0	129823	3157315.21
20 pmol	0	0	0	0	117332.33	6831437.6

Tabla A.17: Desviación estándar de la gráfica de la dinámicas de las células B generadoras variando el máximo de IFN por célula.

Gráfica	Hora					
	24	48	72	96	120	144
5 pmol	0	0	0	0	930.25	47235.17
15 pmol	0	0	0	0	1484.34	29868.75
20 pmol	0	0	0	0	2611.27	75249.78

Tabla A.18: Desviación estándar de la gráfica de la dinámicas de las células CDT variando el máximo de IFN por célula.

Gráfica	Hora					
	24	48	72	96	120	144
5 pmol	0	0	0	0	231.03	1939.54
15 pmol	0	0	0	0	19.49	4233.04
20 pmol	0	0	0	0	12.102	9422.28

Tabla A.19: Desviación estándar de la gráfica de la dinámicas de células epiteliales sanas variando la infectividad del virión. Los valores de las desviaciones estándar están en la misma escala que la gráfica donde 1 representa el total de células epiteliales.

Gráfica	Hora					
	24	48	72	96	120	144
2 infec. / hora	0.0072	0.005	0.0017	0.00005	0.0009	0.012
8 infec. / hora	0.0059	0.0001	0.0023	0.00036	0.0027	-
16 infec. / hora	0.0021	0.00005	0.0013	0.0023	0.0006	-

Tabla A.20: Desviación estándar de la gráfica de la dinámicas de células epiteliales infectadas variando la infectividad del virión. Los valores de las desviaciones estándar están en la misma escala que la gráfica donde 1 representa el total de células epiteliales.

Gráfica	Hora					
	24	48	72	96	120	144
2 infec. / hora	0.0028	0.0007	0.0025	0.0013	0.0024	0.000003
8 infec. / hora	0.0043	0.0011	0.0012	0.0039	0.0005	-
16 infec. / hora	0.0005	0.00006	0.00026	0.0022	0.00007	-

Tabla A.22: Desviación estándar de la gráfica de la dinámicas de células epiteliales antivirales variando la infectividad del virión. Los valores de las desviaciones estándar están en la misma escala que la gráfica donde 1 representa el total de células epiteliales.

Gráfica	Hora					
	24	48	72	96	120	144
2 infec. / hora	0.0037	0.0004	0.0025	0.0026	0.0035	0.0046
8 infec. / hora	0.0018	0.0025	0.0019	0.0068	0.0044	-
16 infec. / hora	0.0024	0.00009	0.00054	0.00045	0.0019	-

Tabla A.23: Desviación estándar de la gráfica de la dinámicas del título viral variando la infectividad del virión.

Gráfica	Hora					
	24	48	72	96	120	144
2 infec. / hora	1176.39	840.81	3395.6	49.77	1585.96	1.53
8 infec. / hora	1018.14	1338.6	653.27	4414.68	95.871	-
16 infec. / hora	17.746	373.71	58.942	2699.59	8.17	-

Tabla A.21: Desviación estándar de la gráfica de la dinámicas de células epiteliales muertas variando la la infectividad del virión. Los valores de las desviaciones estándar están en la misma escala que la gráfica donde 1 representa el total de células epiteliales.

Gráfica	Hora					
	24	48	72	96	120	144
2 infec. / hora	0.00057	0.0053	0.0033	0.0013	0.002	0.00744
8 infec. / hora	0.0003	0.0038	0.0007	0.0025	0.006	-
16 infec. / hora	0.00081	0.00008	0.001	0.0003	0.001	-

Tabla A.28: Desviación estándar de la gráfica de la dinámicas de células epiteliales sanas variando el tiempo del estado antiviral. Los valores de las desviaciones estándar están en la misma escala que la gráfica donde 1 representa el total de células epiteliales.

Gráfica	Hora					
	24	48	72	96	120	144
Tiempo antiviral 24	0.001	0.0014	0.0003	0.00003	0.00007	0.00017
Tiempo antiviral 72	0.0026	0.0016	0.000007	0.00012	0.00624	0.0124
Tiempo antiviral 120	0.0014	0.0003	0	0	0	0.001

Tabla A.24: Desviación estándar de la gráfica de la dinámicas del IFN variando la infectividad del virión.

Gráfica	Hora					
	24	48	72	96	120	144
2 infec. / hora	6377.74	16539.7	34717.5	29689.7	40382.5	20750.4
8 infec. / hora	7827.75	20215	41066.8	9824.74	10349.8	-
16 infec. / hora	5683.55	19547.7	11412.6	5718.77	4161.45	-

Tabla A.25: Desviación estándar de la gráfica de la dinámicas del título sérico variando la infectividad del virión.

Gráfica	Hora					
	24	48	72	96	120	144
2 infec. / hora	0	0	0	0	156989.77	2945017.9
8 infec. / hora	0	0	0	0	228286.39	–
16 infec. / hora	0	0	0	0	148996.57	–

Tabla A.26: Desviación estándar de la gráfica de la dinámicas de las células B generadoras variando la infectividad del virión.

Gráfica	Hora					
	24	48	72	96	120	144
2 infec. / hora	0	0	0	0	1084.26	37320.39
8 infec. / hora	0	0	0	0	5949.13	–
16 infec. / hora	0	0	0	0	1589.32	–

Tabla A.29: Desviación estándar de la gráfica de la dinámicas de células epiteliales infectadas variando el tiempo del estado antiviral. Los valores de las desviaciones estándar están en la misma escala que la gráfica donde 1 representa el total de células epiteliales.

Gráfica	Hora					
	24	48	72	96	120	144
Tiempo antiviral 24	0.00065	0.0005	0.00032	0.0014	0.00018	0
Tiempo antiviral 72	0.0011	0.00053	0.00026	0.00004	0.00003	0
Tiempo antiviral 120	0.0003	0.0004	0.00004	0	0	0

Tabla A.30: Desviación estándar de la gráfica de la dinámicas de células epiteliales muertas variando el tiempo del estado antiviral. Los valores de las desviaciones estándar están en la misma escala que la gráfica donde 1 representa el total de células epiteliales.

Gráfica	Hora					
	24	48	72	96	120	144
Tiempo antiviral 24	0.00016	0.001	0.0019	0.0015	0.00007	0.00034
Tiempo antiviral 72	0.0009	0.002	0.0016	0.0008	0.0033	0.0082
Tiempo antiviral 120	0.00045	0.0006	0.00007	0.00021	0.00103	0.0017

Tabla A.27: Desviación estándar de la gráfica de la dinámicas de las células CDT generadoras variando la infectividad del virión.

Gráfica	Hora					
	24	48	72	96	120	144
2 infec. / hora	0	0	0	0	29.791	2267.95
8 infec. / hora	0	0	0	0	354.169	–
16 infec. / hora	0	0	0	0	86.527	–

Tabla A.31: Desviación estándar de la gráfica de la dinámicas de células epiteliales antivirales variando el tiempo del estado antiviral. Los valores de las desviaciones estándar están en la misma escala que la gráfica donde 1 representa el total de células epiteliales.

Gráfica	Hora					
	24	48	72	96	120	144
Tiempo antiviral 24	0.0016	0.00011	0.0013	0.00017	0.00003	0.00017
Tiempo antiviral 72	0.00057	0.00006	0.0013	0.00088	0.0029	0.0042
Tiempo antiviral 120	0.0007	0.00013	0.00004	0.00021	0.001	0.00067

Tabla A.32: Desviación estándar de la gráfica de la dinámicas del título viral variando el tiempo del estado antiviral.

Gráfica	Hora					
	24	48	72	96	120	144
Tiempo antiviral 24	1704.8	858.35	843.37	2167.85	80.33	0
Tiempo antiviral 72	673.6	869.8	414.82	26.25	5.09	0
Tiempo antiviral 120	1166.8	2039.7	118	0	0	0

Tabla A.33: Desviación estándar de la gráfica de la dinámicas del IFN variando el tiempo del estado antiviral.

Gráfica	Hora					
	24	48	72	96	120	144
Tiempo antiviral 24	6848.41	5729.59	60160.7	64494.8	16883	963.69
Tiempo antiviral 72	6620.47	347.24	15642.4	18768.3	2459.5	126.3
Tiempo antiviral 120	2789.7	537.66	3477.09	3638.3	1050.9	0

Tabla A.34: Desviación estándar de la gráfica de la dinámicas del título sérico variando el tiempo del estado antiviral.

Gráfica	Hora					
	24	48	72	96	120	144
Tiempo antiviral 24	0	0	0	0	25331.3	3660457.4
Tiempo antiviral 72	0	0	0	0	64895	3636420.7
Tiempo antiviral 120	0	0	0	0	25865.8	1894694.3

Tabla A.35: Desviación estándar de la gráfica de la dinámicas de las células B generadoras variando el tiempo del estado antiviral.

Gráfica	Hora					
	24	48	72	96	120	144
Tiempo antiviral 24	0	0	0	0	327.3	62772.7
Tiempo antiviral 72	0	0	0	0	849.86	51392
Tiempo antiviral 120	0	0	0	0	363.42	9065.5

Tabla A.36: Desviación estándar de la gráfica de la dinámicas de las células CDT generadoras variando el tiempo del estado antiviral.

Gráfica	Hora					
	24	48	72	96	120	144
Tiempo antiviral 24	0	0	0	0	121.78	1212.9
Tiempo antiviral 72	0	0	0	0	29.63	2079.1
Tiempo antiviral 120	0	0	0	0	104.83	1029.3

Glosario

Adsorción: 1. Algún proceso en el cual un gas, líquido o soluto se adhiere a la superficie expuesta de un material, especialmente un sólido con el cual está en contacto. 2. La no específica anexión de un antígeno (o anticuerpo) sobre la superficie de glóbulos rojos o partículas inertes tal que los anticuerpos (o antígenos) puedan detectar por la aglutinación de las células o partículas [99].

Antígeno: Molécula de carbohidrato o proteína la cual estimula la producción de un anticuerpo con lo cual reacciona específicamente [26] .

Antigenicidad: Habilidad de un agente(s) para producir una reacción inmunológica en el huésped, ya sea sistemática o local [78].

Célula eucarionte: Célula animal o vegetal la cual difiere de las células procariontes en que tienen su núcleo celular delimitado por una envoltura nuclear. [56].

Complejo mayor de histocompatibilidad: (MHC) Un locus genético en vertebrados, que consiste en numerosos genes de histocompatibilidad, controlando la superficie celular determinante en la respuesta inmune y componente del sistema complemento. Existen tres tipos de clases MHC, I proteínas encontradas en la membrana plasmática de la mayoría de las células y al menos seis MHC. La clase II son proteínas encontradas en la membrana plasmática de células antígenas (células T, células B y macrófagos) [56] .

Efactor: (en biología molecular) Una pequeña molécula que interactúa con una enzima, de este modo cambia su comportamiento catalítico. (en fisiología) Una célula u órgano que produce una respuesta fisiológica cuando es estimulado por el sistema nervioso [99].

Endocitosis: Proceso por el cual fluidos extracelulares o partículas son introducidos en las células eucariotas [56].

Fase eclipse: El tiempo después de la infección entre la desaparición del virus infectante y la aparición de nueva infectividad del virus intracelular. El virus infectante pierde su infectividad poco después de la penetración [56] .

Glicoproteína: Es una proteína compuesta, en el cual uno de sus elementos es un carbohidrato. Las glicoproteínas son comunes en animales [99].

Hemaglutinación: Agrupación de los glóbulos rojos [99].

Hemaglutinina: Una proteína que une receptores en los glóbulos rojos y causa la aglutinación. Una propiedad extremadamente importante de algunos virus, tales como influenza, ya que forma la base de la hemaglutinación (HA) para la cuantificación de virus, y la prueba de inhibición de la hemaglutinación (HAI) para medir los niveles de anticuerpos séricos. Adicionalmente, para los virus que tienen una hemaglutinina en su superficie, induce una hemaglutinina para infectar células durante la replicación [56].

Histocompatibilidad: El grado por el cual un organismo tolerará un injerto de un tejido extraño [99].

Huésped: Una persona u otro animal vivo que permite la subsistencia o alojamiento de un agente infeccioso bajo condiciones naturales [78] .

Inóculo: Cantidad o suspensión de células, microorganismos o virus usados para un nuevo cultivo o para infectar otro cultivo, algo usado para inocular [99].

Influenzavirus A: Es una especie del genero de la influenza A. Todas las especies del género comparten en común antígenos ribonucleoproteicos [56].

Influenzavirus: Es un virus que pertenece a la familia de virus llamada orthomyxoviridae, que causan enfermedades respiratorias a animales vertebrados de sangre caliente. Los virus de la influenza son virus con cadenas de ARN negativo, con genomas segmentados que comprende ocho moléculas de ARN por virión [99].

Inhibición de la hemaglutinación: Es una prueba para la presencia de anticuerpos [99].

Inmunidad adaptativa: Un sistema de defensa que no esta dispuesto a actuar hasta que es activado por una infección; epítipo específico B y linfocitos T son estimulados para dividirse furiosamente y diferenciarse entre células efectoras y células de memoria al encontrarse con un antígeno específico [26] .

Inmunidad adquirida: Resistencia adquirida por un huésped como resultado de una previa exposición a un patógeno natural o una sustancia extraña para el huésped [78] .

Inmunidad innata: Un sistema de defensa que siempre esta listo para actuar y que no cambia infección, su acción no es específica de epítipo [26] .

Inmunidad: Condición de un organismo vivo mediante la cual resiste y supera una infección o enfermedad (inmunidad proactiva). Hay dos formas en que la inmunidad puede ser reconocida: inmunidad innata y adaptativa [56] [99] .

Inmunodominancia: Atributo de una parte de un epítopo que contribuye una gran porción de la energía de unión [99].

Inocular: 1. Introducir células, microorganismos o virus dentro o sobre un medio de cultivo.
2. Introducir un agente causante de enfermedad dentro de un animal o persona con el propósito de inmunización [99].

Lisis: (En biología) La desintegración de células u orgánulos por la ruptura de su membrana exterior [99].

Locus: (en genética) Una posición específica, en todo cromosoma homólogo, de un gen en particular o uno de sus alelos [99].

Neuraminidasa: Es una enzima presente en la superficie de la influenza y parainfluenza virus la cual, separa el ácido siálico de la glicoproteína en los receptores virales en la membrana de la célula [56].

Nucleoproteína: Cualquier complejo de una proteína con un ácido desoxirribonucleico o un ácido ribonucleico. [99] .

Patógeno: Un organismo o virus que causa enfermedad [56] .

Patogénesis: Origen y desarrollo de una enfermedad [99] .

Patogenicidad: Propiedad de un organismo que determina el grado en que se manifiesta la enfermedad que es producida en una población infectada, o la habilidad en que un organismo produce enfermedad. [78] .

Respuesta inmunológica: El total de reacciones inmunológicas de un animal para un estímulo inmunogénico. Esto incluye formación de anticuerpos el desarrollo de hipersensibilidad y tolerancia inmunológica [99] .

Superficie apical: La superficie de una célula epitelial que “that faces the lumen” [99].

Virión: Partícula de virus [56].

Virus: Unidad infecciosa (parasitos intracelulares), con ADN o ARN cubiertos con una capa proteica protectora. Los virus no son organismos y no contienen ribosomas funcionales u otros orgánulos celulares [56].

Bibliografía

- [1] Abul K. Abbas, Andrew H. H. Lichtman, and Shiv Pillai. *Cellular and Molecular Immunology*. Elsevier, 8 edition, August 2014.
- [2] Darryl R Absolom, Carel J Van Oss, and M Zouhair Atassi. *Molecular immunology*. Marcel Dekker Inc, 1984.
- [3] Akira Shizuo, Takeda Kiyoshi, and Kaisho Tsuneyasu. Toll-like receptors: critical proteins linking innate and acquired immunity. *Nat Immunol*, 2(8):675–680, aug 2001. 10.1038/90609.
- [4] Albert Matthew L., Sauter Birthe, and Bhardwaj Nina. Dendritic cells acquire antigen from apoptotic cells and induce class I-restricted CTLs. *Nature*, 392(6671):86–89, mar 1998. 10.1038/32183.
- [5] Ramón Alonso-Sanz and Margarita Martín. *Cellular Automata: 7th International Conference on Cellular Automata, for Research and Industry, ACRI 2006, Perpignan, France, September 20-23, 2006. Proceedings*, chapter A Structurally Dynamic Cellular Automaton with Memory in the Hexagonal Tessellation, pages 30–40. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, 2006.
- [6] Asquith Becca and Bangham Charles R M. An introduction to lymphocyte and viral dynamics: the power and limitations of mathematical analysis. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences*, 270(1525):1651–1657, aug 2003.
- [7] Prasith Baccam, Catherine Beauchemin, Catherine A. Macken, Frederick G. Hayden, and Alan S. Perelson. Kinetics of Influenza A Virus Infection in humans. *Journal of virology*, 80(15):7590–7599, August 2006.
- [8] Carter Bays. *Computational Complexity: Theory, Techniques, and Applications*, chapter Cellular Automata in Triangular, Pentagonal and Hexagonal Tessellations, pages 434–442. Springer New York, New York, NY, 2012.
- [9] Catherine Beauchemin. Probing the effects of the well-mixed assumption on viral infection dynamics. *Journal of Theoretical Biology*, 242(2):464–477, 2006.
- [10] Catherine Beauchemin, Stephanie Forrest, and Frederick T. Koster. *Artificial Immune Systems: 5th International Conference, ICARIS 2006, Oeiras, Portugal, September 4-6, 2006. Proceedings*, chapter Modeling Influenza Viral Dynamics in Tissue, pages 23–36. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, 2006.

- [11] Catherine Beauchemin, John Samuel, and Jack Tuszynski. A Simple Cellular Automaton Model for Influenza A Viral Infections. *Journal of Theoretical Biology*, 232(2), 21 January 2005, pp. 223-234, February 2004.
- [12] Catherine AA Beauchemin¹ and Andreas Handel². A review of mathematical models of influenza A infections within a host or cell culture: lessons learned and challenges ahead. *BMC Public Health*, 11(1):1–15, 2011.
- [13] G A Bocharov and A A Romanyukha. Mathematical model of antiviral immune response. III. Influenza A virus infection. *J. Theor. Biol.*, 167:323–60, 1994.
- [14] Bouvier Nicole M and Palese Peter. THE BIOLOGY OF INFLUENZA VIRUSES. *Vaccine*, 26(Suppl 4):D49–D53, sep 2008.
- [15] Christopher B. Brooke, William L. Ince, Jens Wrammert, Rafi Ahmed, Patrick C. Wilson, Jack R. Bennink, and Jonathan W. Yewdell. Most Influenza A Virions Fail To Express at Least One Essential Viral Protein. *Journal of Virology*, 87(6):3155–3162, 2013.
- [16] Brooke Christopher B. Biological activities of ‘noninfectious’ influenza A virus particles. *Future virology*, 9(1):41–51, jan 2014.
- [17] Sweet C. and Smith H. Pathogenicity of influenza virus. *Microiol Rev*, pages 303–330, 1980.
- [18] Chaplin David D. Overview of the immune response. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 125(2):S3–S23, apr 2016. doi: 10.1016/j.jaci.2009.12.980.
- [19] Arvind K. Chavali, Erwin P. Gianchandani, Kenneth S. Tung, Michael B. Lawrence, Shayn M. Peirce, and Jason A. Papin. Characterizing emergent properties of immunological systems with multi-cellular rule-based computational modeling. *Trends in Immunology*, 29(12):589–599, 2008.
- [20] T. K. W. Cheung and L. L. M. Poon. Biology of influenza A virus. *Ann. N.Y. Acad. Sci*, 1102, 2007.
- [21] B. J. Coburn, B. G. Wagner, and S. Blower. Modeling influenza epidemics and pandemics: Insights into the future of swine flu (H1N1). *BMC Med*, 7, 2009.
- [22] Potter CW, Zuckerman AJ, Banatvala JE, Pattison JR, Griffiths PD, Schoub BD, and John Wiley. *In Principles and Practice of Clinical Virology*. 2004.
- [23] Dipankar Dasgupta and Luis Fernando Niño. *Immunological Computation*. CRC Press, 2009.
- [24] Brian E. Davies. Pharmacokinetics of oseltamivir: an oral antiviral for the treatment and prophylaxis of influenza in diverse populations. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 65(suppl 2):ii5–ii10, 2010.
- [25] Andreas Deutsch and Sabine Dormann. *Cellular Automaton Modeling of Biological Pattern Formation*. Birkhauser Basel, 2005.
- [26] N. J. Dimmock, A. J. Easton, and K. N. Leppard. *Introduction to Modern Virology*. Blackwel publishing, 6 edition, 2007.

- [27] Peter C. Doherty, David J. Topham, Ralph A. Tripp, Rhonda D. Cardin, James W Brooks, and Philip G. Stevenson. Effector CD4+ and CD8+ T-cell mechanisms in the control of respiratory virus infections. *Immunological Reviews*, 159(1):105–117, 1997.
- [28] Erhard, Stittelaar Koert J., van Amerongen Geert, Veldhuis Kroeze Edwin J. B., de Waal Leon, Fraaij Pieter L. A., Meesters Roland J., Luider Theo M., van der Nagel Bart, Koch Birgit, Vulto Arnold G., Schutten Martin, Osterhaus Albert D. M. E. van der Vries, et al. Prolonged Influenza Virus Shedding and Emergence of Antiviral Resistance in Immunocompromised Patients and Ferrets. *PLoS Pathog*, 9(5):1–11, 05 2013.
- [29] Grazziola P. Figueredo, Peer-Olaf Siebers, Uwe Aickelin, and Stephanie Foan. *Artificial Immune Systems: 11th International Conference, ICARIS 2012, Taormina, Italy, August 28-31, 2012. Proceedings*, chapter A Beginner’s Guide to Systems Simulation in Immunology, pages 57–71. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, 2012.
- [30] Devenport F.M. Pathogenesis of influenza. *Bacteriology reviews*, pages 294–300, 1961.
- [31] DA Fulcher and A Basten. B cell life span: A review. *Immunology and Cell Biology*, (75):446–455, 1997.
- [32] George R. Stark, Ian M. Kerr, Bryan R. G. Williams, Robert H. Silverman, and Robert D. Schreiber. How cells respond to interferons. *Annual Review of Biochemistry*, 67(1):227–264, 1998. PMID: 9759489.
- [33] Jose Ramon Regueiro Gonzalez., Carlos Lopez Larrea., Segundo Gonzalez Rodrguez., and Eduardo Martinez Naves. *Immunology: Biology and Pathology of the Immune System* . Editorial medica panamericana, 3 edition.
- [34] Branko Grunbaum and G. C. Shephard. *Tilings and Patterns*. W. H. Freeman and Company, 1990.
- [35] D. M. Hamby. A review of techniques for parameter sensitivity analysis of environmental models. *Environmental Monitoring and Assessment*, 32(2):135–154, 1994.
- [36] Baris Hancioglu, David Swigon, and Gilles Clermont. A dynamical model of human immune response to influenza A virus infection. *Journal of Theoretical Biology*, 246(1):70–86, 2007.
- [37] Tom J Howat, Cristina Barreca, Peter O’Hare, Julia R Gog, and Bryan T Grenfell. Modelling dynamics of the type I interferon response to in vitro viral infection. *Journal of The Royal Society Interface*, 3(10):699–709, 2006.
- [38] Huang Yu, Zhu Wei, Zeng Xing, Li Shasha, Li Xiaoyan, and Lu Chuanjian. Innate and adaptive immune responses in patients with pandemic influenza A(H1N1)pdm09. *Archives of Virology*, 158(11):2267–2272, mar 2013.
- [39] Iwasaki Akiko and Pillai Padmini S. Innate immunity to influenza virus infection. *Nat Rev Immunol*, 14(5):315–328, may 2014.

- [40] Nancy A. Jewell, Negin Vaghefi, Sara E. Mertz, Parvis Akter, R. Stokes Peebles, Lauren O. Bakaletz, Russell K. Durbin, Emilio Flaño, and Joan E. Durbin. Differential Type I Interferon Induction by Respiratory Syncytial Virus and Influenza A Virus In Vivo. *Journal of Virology*, 81(18):9790–9800, 2007.
- [41] Ilkka Julkunen, Krister Melén, Maria Nyqvist, Jaana Pirhonen, Timo Sareneva, and Sampsa Matikainen. Inflammatory responses in influenza A virus infection. *Vaccine*, 19, Supplement 1:S32–S37, 2000.
- [42] Ilkka Julkunen, Timo Sareneva, Jaana Pirhonen, Tapani Ronni, Krister Melén, and Sampsa Matikainen. Molecular pathogenesis of influenza A virus infection and virus-induced regulation of cytokine gene expression. *Cytokine & Growth Factor Reviews*, 12(2–3):171–180, 2001.
- [43] Norimitsu Kadowaki and Yong-Jun Liu. Natural type I interferon-producing cells as a link between innate and adaptive immunity. *Human Immunology*, 63(12):1126–1132, 2002.
- [44] Katze Michael G., He Yupeng, and Gale Michael . Viruses and interferon: a fight for supremacy. *Nat Rev Immunol*, 2(9):675–687, sep 2002. 10.1038/nri888.
- [45] Yoshihiro Kawaoka and Gabriele Neumann. *Influenza virus methods and protocols*. Human Press, 2012.
- [46] Marian J. Killip, Ervin Fodor, and Richard E. Randall. Influenza virus activation of the interferon system. *Virus Research*, 209:11–22, 2015. Special Issue: Cell response to viral infection.
- [47] Verda Kocabas and Suzana Dragiccevic. Assessing cellular automata model behaviour using a sensitivity analysis approach. *Computers, Environment and Urban Systems*, 30(6):921–953, 2006. Location Based Services.
- [48] J.H.C.M. Kreijtz, R.A.M. Fouchier, and G.F. Rimmelzwaan. Immune responses to influenza virus infection. *Virus Research*, 162(1–2):19–30, 2011. Negative Strand {RNA} Viruses: To mark the retirement of Dr Brian {WJ} Mahy, Founder and Editor-in-Chief, 1984–2011.
- [49] Kunisaki Ken M and Janoff Edward N. Influenza in Immunosuppressed Populations: A Review of Infection Frequency, Morbidity, Mortality, and Vaccine Responses. *The Lancet infectious diseases*, 9(8):493–504, aug 2009.
- [50] Kwong Peter D and Wilson Ian A. HIV-1 and influenza antibodies: seeing antigens in new ways. *Nat Immunol*, 10(6):573–578, jun 2009. 10.1038/ni.1746.
- [51] Nicole L. La Gruta, Stephen J. Turner, and Peter C. Doherty. Hierarchies in Cytokine Expression Profiles for Acute and Resolving Influenza Virus-Specific CD8+ T Cell Responses: Correlation of Cytokine Profile and TCR Avidity. *The Journal of Immunology*, 172(9):5553–5560, 2004.
- [52] Bart N. Lambrecht and Hamida Hammad. Lung Dendritic Cells in Respiratory Viral Infection and Asthma: From Protection to Immunopathology. *Annual Review of Immunology*, 30(1):243–270, 2012. PMID: 22224777.

- [53] Ha Youn Lee, David J. Topham, Sung Yong Park, Joseph Hollenbaugh, John Treanor, Tim R. Mosmann, Xia Jin, Brian M. Ward, Hongyu Miao, Jeanne Holden-Wiltse, Alan S. Perelson, Martin Zand, and Hulin Wu. Simulation and Prediction of the Adaptive Immune Response to Influenza A Virus Infection. *Journal of Virology*, 83(14):7151–7165, 2009.
- [54] Carolina B López, Adolfo García-Sastre, Bryan R. G Williams, and Thomas M Moran. Type I Interferon Induction Pathway, but Not Released Interferon, Participates in the Maturation of Dendritic Cells Induced by Negative-Strand RNA Viruses. *Journal of Infectious Diseases*, 187(7):1126–1136, 2003.
- [55] Hana M., Reddy Micaela B., Kamal Mohamed A., Rayner Craig R., and Beauchemin Catherine A. A. Dobrovolny. Assessing Mathematical Models of Influenza Infections Using Features of the Immune Response. *PLoS ONE*, 8(2):1–20, 02 2013.
- [56] Brian W.J. Mahy. *The Dictionary of virology*. American Press, 4th edition, 2008.
- [57] Taronna R. Maines, Kristy J. Szretter, Lucy Perrone, Jessica A. Belser, Rick A. Bright, Hui Zeng, Terrence M. Tumpey, and Jacqueline M. Katz. Pathogenesis of emerging avian influenza viruses in mammals and the host innate immune response. *Immunological Reviews*, 225(1):68–84, 2008.
- [58] Nicasio Mancini, Laura Solfrosi, Nicola Clementi, Donata De Marco, Massimo Clementi, and Roberto Burioni. A potential role for monoclonal antibodies in prophylactic and therapeutic treatment of influenza. *Antiviral Research*, 92(1):15–26, 2011. Special Issue: 30 Years of {AVR}.
- [59] Mandal Arundhati and Viswanathan Chandra. Natural killer cells: In health and disease. *Hematology/Oncology and Stem Cell Therapy*, 8(2):47–55, apr 2016. doi: 10.1016/j.hemonc.2014.11.006.
- [60] Huawei Mao, Wenwei Tu, Gang Qin, Helen Ka Wai Law, Sin Fun Sia, Ping-Lung Chan, Yinping Liu, Kwok-Tai Lam, Jian Zheng, Malik Peiris, and Yu-Lung Lau. Influenza Virus Directly Infects Human Natural Killer Cells and Induces Cell Apoptosis. *Journal of Virology*, 83(18):9215–9222, 2009.
- [61] G.I. Marchuk, R.V. Petrov, A.A. Romanyukha, and G.A. Bocharov. Mathematical model of antiviral immune response. I. Data analysis, generalized picture construction and parameters evaluation for hepatitis B. *Journal of Theoretical Biology*, 151(1):1–40, 1991.
- [62] Philip I. Marcus, Jillian M. Rojek, and Margaret J. Sekellick. Interferon Induction and/or Production and Its Suppression by Influenza A Viruses. *Journal of Virology*, 79(5):2880–2890, 2005.
- [63] Medina Rafael A. and García-Sastre Adolfo. Influenza A viruses: new research developments. *Nat Rev Micro*, 9(8):590–603, aug 2011. 10.1038/nrmicro2613.
- [64] Hugh Mitchell, Drew Levin, Stephanie Forrest, Catherine A. A. Beauchemin, Jennifer Tipper, Jennifer Knight, Nathaniel Donart, R. Colby Layton, John Pyles, Peng Gao, Kevin S. Harrod, Alan S. Perelson, and Frederick Koster. Higher Level of Replication Efficiency of 2009 (H1N1)

- Pandemic Influenza Virus than Those of Seasonal and Avian Strains: Kinetics from Epithelial Cell Culture and Computational Modeling. *Journal of Virology*, 85(2):1125–1135, 2011.
- [65] Lars Möhler, Dietrich Flockerzi, Heiner Sann, and Udo Reichl. Mathematical model of influenza A virus production in large-scale microcarrier culture. *Biotechnology and Bioengineering*, 90(1):46–58, 2005.
- [66] Noelle-Angelique M. Molinari, Ismael R. Ortega-Sanchez, Mark L. Messonnier, William W. Thompson, Pascale M. Wortley, Eric Weintraub, and Carolyn B. Bridges. The annual impact of seasonal influenza in the US: Measuring disease burden and costs. *Vaccine*, 25(27):5086–5096, 2007.
- [67] Anne Moscona. Neuraminidase Inhibitors for Influenza. *New England Journal of Medicine*, 353(13):1363–1373, 2005. PMID: 16192481.
- [68] Kenneth Murphy, Paul Travers, and Mark Walport. *Janeway’s Immunobiology*. Mc Graw Hill, 7 edition, 2008.
- [69] Murphy Brian R, Rennels Margret B, Douglas R Gordon, Betts Robert F, Couch Robert B, Cate Thomas R, Chanock Robert M, Kendal Alan P, Maassab Hunien F, Suwanagool Surapol, Sotman Steven B, Cisneros Luis A, Anthony William C, Nalin David R, and Levine Myron M. Evaluation of Influenza A/Hong Kong/123/77 (H1N1) ts-1A2 and Cold-Adapted Recombinant Viruses in Seronegative Adult Volunteers. *Infection and Immunity*, 29(2):348–355, aug 1980.
- [70] Tatsuzo Nagai and Hisao Honda. A dynamic cell model for the formation of epithelial tissues. *Philosophical Magazine Part B*, 81(7):699–719, 2001.
- [71] Benedek Nagy. Cellular topology and topological coordinate systems on the hexagonal and on the triangular grids. *Annals of Mathematics and Artificial Intelligence*, 75(1):117–134, 2015.
- [72] Vipin Narang, James Decraene, Shek-Yoon Wong, Bindu S. Aiswarya, Andrew R. Wasem, Shiang Rong Leong, and Alexandre Gouaillard. Systems immunology: a survey of modeling formalisms, applications and simulation tools. *Immunologic Research*, 53(1):251–265, 2012.
- [73] Michael B. A. Oldstone and Richard W. Compans. *Influenza pathogenesis and control*, volume II of *Current Topics in Microbiology and Immunology*. Springer International Publishing, 2015.
- [74] Benjamin P., Simon Philippe, Liao Laura E., Abed Yacine, Bouhy Xavier, Beauchemin Catherine A. A., and Boivin Guy Holder. Assessing the In Vitro Fitness of an Oseltamivir-Resistant Seasonal A/H1N1 Influenza Strain Using a Mathematical Model. *PLoS ONE*, 6(3):1–11, 03 2011.
- [75] Papelese P. Influenza: old and new threats. *Nat. Med*, 2004.
- [76] Kasia A. Pawelek, Giao T. Huynh, Michelle Quinlivan, Ann Cullinane, Libin Rong, and Alan S. Perelson. Modeling Within-Host Dynamics of Influenza Virus Infection Including Immune Responses. *PLoS Computational Biology*, 8(6), 2012.

- [77] Perelson Alan S. Modelling viral and immune system dynamics. *Nat Rev Immunol*, 2(1):28–36, jan 2002. 10.1038/nri700.
- [78] Miquel Porta. *A Dictionary of Epidemiology*. Oxford University Press, 6 edition, June 2014.
- [79] Michelle Quinlivan, Maura Nelly, Michael Prendergast, Cormac Breathnach, David Horohov, Sean Arkins, Yu-Wei Chiang, Hsien-Jue Chu, Terry Ng, and Ann Cullinane. Pro-inflammatory and antiviral cytokine expression in vaccinated and unvaccinated horses exposed to equine influenza virus. *Vaccine*, 25(41):7056–7064, 2007.
- [80] Richard E. Randall and Stephen Goodbourn. Interferons and viruses: an interplay between induction, signalling, antiviral responses and virus countermeasures. *Journal of General Virology*, 89(1):1–47, 2008.
- [81] Nicolas Rapin, Lund Ole, Bernaschi Massimo, and Castiglione Filippo. Computational Immunology Meets Bioinformatics: The Use of Prediction Tools for Molecular Binding in the Simulation of the Immune System. *PLoS ONE*, 5(4):1–14, 04 2010.
- [82] Rino Rappuoli and Giuseppe Del Giudice, editors. *Influenza Vaccines for the Future*. Springer Basel, 2 edition, 2011.
- [83] Tyler Reddy and Mark S.P. Sansom. Computational virology: From the inside out. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Biomembranes*, pages–, 2016.
- [84] Sadler Anthony J. and Williams Bryan R. G. Interferon-inducible antiviral effectors. *Nat Rev Immunol*, 8(7):559–568, jul 2008. 10.1038/nri2314.
- [85] Roberto A. Saenz, Michelle Quinlivan, Debra Elton, Shona MacRae, Anthony S. Blunden, Jennifer A. Mumford, Janet M. Daly, Paul Digard, Ann Cullinane, Bryan T. Grenfell, John W. McCauley, James L. N. Wood, and Julia R. Gog. Dynamics of Influenza Virus Infection and Pathology. *Journal of Virology*, 84(8):3974–3983, 2010.
- [86] R. Salomon and R. G. Webster. The influenza virus enigma. *Cell*, 136, 2009.
- [87] Samji Tasleem. Influenza A: Understanding the Viral Life Cycle. *The Yale Journal of Biology and Medicine*, 82(4):153–159, dec 2009.
- [88] Samuel Charles E. Antiviral Actions of Interferons. *Clinical Microbiology Reviews*, 14(4):778–809, oct 2001.
- [89] Sandra, Bulla Ingo, Ziller Mario, Pohlmann Anne, Harder Timm, and Stanke Mario Van der Auwera. ClassyFlu: Classification of Influenza A Viruses with Discriminatively Trained Profile-HMMs. *PLoS ONE*, 9(1):1–5, 01 2014.
- [90] J. Schulze-Horsel, M. Schulze, G. Agalaridis, Y. Genzel, and U. Reichl. Infection dynamics and virus-induced apoptosis in cell culture-based influenza vaccine production—Flow cytometry and mathematical modeling. *Vaccine*, 27(20):2712–2722, 2009.

- [91] Rosalind E. Seeds and Joanna L. Miller. *Measurement of Type I Interferon Production*. John Wiley & Sons, Inc., 2011.
- [92] Shtyrya YA, Mochalova LV, and Bovin NV. Influenza Virus Neuraminidase: Structure and Function. *Acta Naturae*, 1(2):26–32, jul 2009.
- [93] John J. Skehel and Don C. Wiley. Receptor Binding and Membrane Fusion in Virus Entry: The Influenza Hemagglutinin. *Annual Review of Biochemistry*, 69(1):531–569, 2000. PMID: 10966468.
- [94] Amber M. Smith and Alan S. Perelson. Influenza A virus infection kinetics: quantitative data and models. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Systems Biology and Medicine*, 3(4):429–445, 2011.
- [95] Soghoian Damien Z and Streeck Hendrik. Cytolytic CD4(+) T cells in viral immunity. *Expert review of vaccines*, 9(12):1453–1463, dec 2010.
- [96] Stephen J Stray and Gillian M Air. Apoptosis by influenza viruses correlates with efficiency of viral mRNA synthesis. *Virus Research*, 77(1):3–17, 2001.
- [97] S. Tamura and T. Kurata. Defense Mechanisms against Influenza Virus Infection in the Respiratory Tract Mucosa. *Jpn. J. Infect. Dis.*, pages 236–247, 2004.
- [98] Jeffery K. Taubenberger and David M. Morens. The Pathology of Influenza Virus Infections. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*, 3(1):499–522, 2008. PMID: 18039138.
- [99] Atwood Teresa, Campbell Peter, Parish Howard, Smith Tony, Stirling John, Vella Frank, and Cammack Richard. *Oxford Dictionary of biochemistry and molecular biology*. Oxford University Press, 2 edition, August 2004.
- [100] Argyrios N. Theofilopoulos, Roberto Baccala, Bruce Beutler, and Dwight H. Kono. TYPE I INTERFERONS (a/b) IN IMMUNITY AND AUTOIMMUNITY. *Annual Review of Immunology*, 23(1):307–335, 2005. PMID: 15771573.
- [101] Giorgio Trinchieri. Type I interferon: friend or foe? *The Journal of Experimental Medicine*, 207(10):2053–2063, 2010.
- [102] E van de Sandt Carolien, Kreijtz Joost H C M, and Rimmelzwaan Guus F. Evasion of Influenza A Viruses from Innate and Adaptive Immune Responses. *Viruses*, 4(9):1438–1476, aug 2012.
- [103] Vogel B, Tennert K, Full F, and Ensser A. Efficient generation of human natural killer cell lines by viral transformation. *Leukemia*, 28(1):192–195, jan 2014. Supplementary information available for this article at <http://www.nature.com/leu/journal/v28/n1/supinfo/leu2013188s1.html>.
- [104] J. von Neumann. *Theory of Self-Reproducing Automata*. University of Illinois Press, Champaign, IL, 1966.
- [105] Jason Waithman and Justine D. Mintern. Dendritic cells and influenza A virus infection. *Virulence*, 3(7):603–608, 2012. PMID: 23076333.

- [106] Liset Westera, Julia Drylewicz, Ineke den Braber, Tendai Mugwagwa, Iris van der Maas, Lydia Kwast, Thomas Volman, Elise H. R. van de Weg-Schrijver, István Bartha, Gerrit Spierenburg, Koos Gaiser, Mariëtte T. Ackermans, Becca Asquith, Rob J. de Boer, Kiki Tesselaar, and José A. M. Borghans. Closing the gap between T-cell life span estimates from stable isotope-labeling studies in mice and humans. *Blood*, 122(13):2205–2212, 2013.
- [107] S. Wolfram. Universality and Complexity in Cellular Automata. *Physica D*, 10:1–35, 1984.
- [108] P R Wyde, M R Wilson, and T R Cate. Interferon production by leukocytes infiltrating the lungs of mice during primary influenza virus infection. *Infection and Immunity*, 38(3):1249–1255, 1982.
- [109] Jim Xiang, Hui Huang, and Yongqing Liu. A New Dynamic Model of CD8+ T Effector Cell Responses via CD4+ T Helper-Antigen-Presenting Cells. *The Journal of Immunology*, 174(12):7497–7505, 2005.
- [110] Maria Zambon and Chris W. Potter. *Principles and Practice of Clinical Virology*, pages 271–297. John Wiley & Sons, Ltd, 2009.
- [111] Gang Zhou, Shih Wei W. Juang, and Kevin P. Kane. NK cells exacerbate the pathology of influenza virus infection in mice. *European Journal of Immunology*, 43(4):929–938, 2013.
- [112] Shengrong Zou, Yujiao Zhu, Zijun Du, and Xiaomin Jin. *Proceedings of the 2015 Chinese Intelligent Systems Conference: Volume 2*, chapter Influenza Immune Model Based on Agent, pages 133–141. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, 2016.