

**Modelo de la interacción virus-huésped durante la  
primera etapa de la infección por VIH**

Mariana Esther Martínez Sánchez

# **Modelo de la interacción virus-huésped durante la primera etapa de la infección por VIH**

## **Marco Teórico**

El SIDA es un padecimiento emergente que ha despertado gran interés desde su descubrimiento en 1983 [1]. El estudio de esta enfermedad da un carácter relevante al observar dos factores: el número de personas infectadas en el mundo y la incapacidad de curarlo. Se estima que en 2005 había 38.6 millones de personas infectadas con el virus de VIH, así como 2.8 millones de defunciones fueron registradas a causa del SIDA [2], convirtiéndolo en una verdadera pandemia a nivel global. El segundo factor de impacto consta en la carencia de una cura permanente a esta afección, existiendo únicamente tratamientos que aletargan las manifestaciones del VIH.

El Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) es un retrovirus causante del Síndrome de Inmunodeficiencia Humana Adquirida. El virión de VIH consiste de una bicapa lipídica con proteínas de membrana características. Dentro se encuentra un cápside que contiene dos hebras del RNA vírico y proteínas necesarias para el virus como transcriptasa inversa, integrasa y proteasa [3]. El virus infecta principalmente a los linfocitos T CD4+, ya que las proteínas de membrana gp120 y gp41, reconocen el receptor CD4+ de estas células. En el caso de los macrófagos, el virus reconoce el receptor CCR5. El reconocimiento del receptor, hace que el virus se fusione a la célula, liberando su material genético y proteínas dentro de esta. La transcriptasa inversa y la integrasa se encargan de transcribir el RNA vírico a DNA e integrarlo dentro del genoma del huésped. A continuación, el DNA vírico es transcrito y traducido por los mecanismos naturales de la célula, creando copias del material genético y de las proteínas necesarias para el virus. Están maduran y se ensamblan en la membrana celular, de donde el virus maduro gema, llevándose una parte de la membrana celular de la célula. Si suficientes virus geman, la célula explota, lo que causa su muerte. [4]

El virus del VIH puede ser transmitido de tres formas: Por contacto sexual, intercambio sanguíneo, o a través del cordón umbilical en las fases de gestación. Estas formas tienen como factor común el intercambio de fluidos que contengan al virus. El virus se puede encontrar presente en los fluidos del cuerpo principalmente en la sangre, y secreciones genitales. Así mismo se han encontrado cantidades mínimas de virus en fluidos como el sudor y la saliva, no obstante éstos no presentan riesgo de contagio, debido a que la cantidad de virus en estos es demasiado baja como para contagiar a un ser humano.[5]

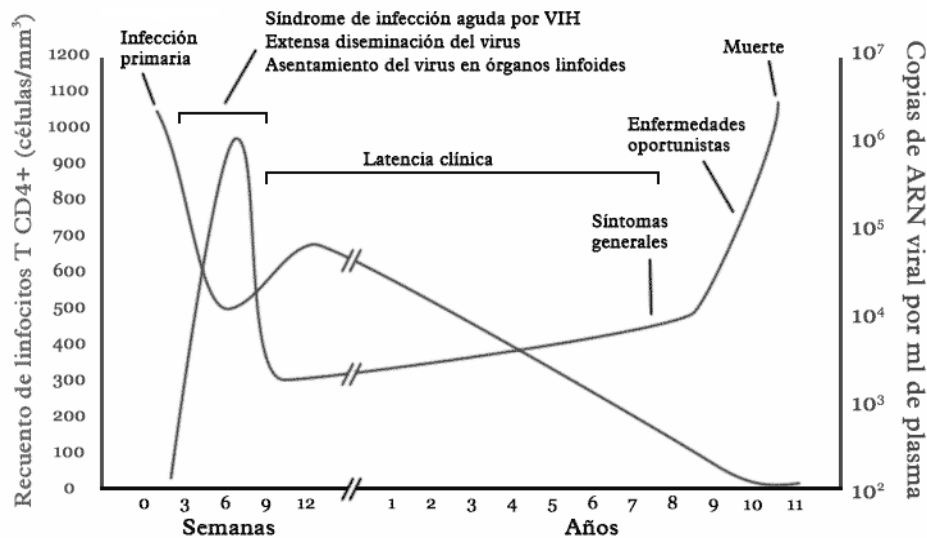


FIGURA 1, Evolución de la infección por VIH [6]

El proceso de infección consta de cuatro etapas. Durante la primera o infección primaria el individuo es expuesto al virus y este empieza la infección. Aproximadamente a las tres semanas se presenta la infección aguda, donde la rápida replicación del virus se manifiesta, en la mayoría de los casos, como un resfriado. Pronto desaparecen los síntomas, y el paciente entra en la fase asintomática, que en promedio dura diez años. Finalmente, el deterioro del sistema inmune, causa una falla viral, desencadenando el SIDA, anulando la capacidad del sistema inmunológico de proteger al organismo de infecciones. Sin las capacidades inmunes del organismo, el individuo muere en un lapso de uno a cinco años por infecciones oportunistas como neumonía, diarrea bacteriana, infecciones por hongos, herpes, citomegalovirus, hepatitis C o cáncer [4].

En la infección primaria, el virus entra al cuerpo y empieza a invadir las células. Si el contagio fue por contacto sexual el virus debe atravesar las mucosas. En los primeros dos días, el virus afecta a células dendríticas y empieza a infectar a células T CD4+. Aproximadamente en tres días el virus comienza a invadir nódulos linfáticos prosiguiendo al torrente sanguíneo. Pronto se extiende al sistema nervioso central, el cerebro, el intestino; infectando principalmente células T CD4+, dendríticas y macrófagos [4].

En la infección aguda el virus continúa infectando al sistema inmune y al sistema nervioso. Como el cuerpo carece de defensas específicas contra el VIH, el virus se replica rápidamente, disminuyendo la cantidad de células T CD4+. Durante este periodo el 90% de los infectados presentan síntomas parecidos a un resfriado viral. El cuerpo tarda aproximadamente un mes en montar una respuesta inmune, lo cual logra controlar, aunque no destruir, la infección, haciendo que el paciente entre en una etapa sintomática [4].

## Ecuaciones

En este trabajo se planteo un sistema de ecuaciones para describir principalmente la dinámica que se presenta en la infección aguda por VIH. Tanto los valores de las ecuaciones como las variables están dadas para representar el total de virus y linfocitos T CD4+ en un individuo, El tiempo esta dado en días.

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{d}{dt} C(t) = ctg + r \cdot C(t) \cdot \left(1 - \frac{C(t)}{C_{\max}}\right) - mnc \cdot C(t) - pei \cdot C(t) \cdot V(t) \quad (1) \\ \frac{d}{dt} In(t) = pei \cdot C(t) \cdot V(t) + r \cdot In(t) \cdot \left(1 - \frac{C(t)}{C_{\max}}\right) - mni \cdot In(t) \quad (2) \\ \frac{d}{dt} V(t) = nv \cdot In(t) - mnv \cdot V(t) \quad (3) \end{array} \right.$$

TABLA 1

Variable	Representa	Valor experimental
<b>C(t)</b>	Células T CD4+ sanas en función del tiempo	-
<b>In(t)</b>	Células T CD4+ infectadas en función del tiempo	-
<b>V(t)</b>	Virus en sangre en función del tiempo	-
<b>C(0)</b>	Células T CD4+ iniciales	5*10 <sup>9</sup>
<b>In(0)</b>	Células T CD4+ infectadas iniciales	0
<b>V(0)</b>	Dosis inicial de virus	10 <sup>4</sup>
<b>ctg</b>	Células T CD4+ generadas a razón constante por el cuerpo	6.8*10 <sup>6</sup>
<b>r</b>	Porcentaje de replicación de las mismas células T CD4+	0.1
<b>Cmax</b>	Número máximo de células T CD4+	5*10 <sup>9</sup>
<b>mnc</b>	Muerte natural de células T CD4+	0.00136
<b>pei</b>	Porcentaje de encuentros entre un virus y una célula que desencadenan en infección	10 <sup>(-10)</sup>
<b>mni</b>	Muerte células infectadas	1
<b>nv</b>	Número de nuevos virus producidos por una célula infectada	10
<b>mnv</b>	Degradación natural de los virus	3

En (1),  $ctg$  representa las células T CD4+ recién diferenciadas provenientes del timo, que son suministradas a razón constante. El término  $r \cdot C(t) \cdot \left(1 - \frac{C(t)}{C_{\max}}\right)$  representa la duplicación de células T CD4+. Esta regeneración es sensible a la cantidad de células existentes, de tal forma que mientras mas cercanas al numero máximo estén las células T CD4+, menos se regeneraran a si mismas.  $-mnc \cdot C(t)$  describe la cantidad de células T CD4+ que mueren por razones naturales como el envejecimiento de las células.  $-pei \cdot C(t) \cdot V(t)$  representa el número de encuentro entre virus y células que resulta en infección, de tal forma que las células sanas pasan a ser células infectadas.

En (2)  $pei \cdot C(t) \cdot V(t)$  representa las nuevas células infectadas que se generan a partir de las sanas.  $r \cdot In(t) \cdot \left(1 - \frac{C(t)}{C_{\max}}\right)$  representa el hecho de que las células infectadas, al igual que las sanas, se duplican de forma sensible a la cantidad de células T CD4+ totales en el medio.  $-mni \cdot In(t)$  representa la muerte de las células infectadas que ocurre por reconocimiento vejez, lisis a causa de los virus, inmunidad no especifica o apoptosis.

En (3),  $nv \cdot In(t)$  representa los nuevos virus generados por las células infectadas, y  $-mnv \cdot V(t)$  representa la degradación de los virus por las defensas no específicas del cuerpo y su propia degradación natural.

Sustituyendo (3) en (2), se obtuvo:

$$\begin{cases} \frac{d}{dt} C(t) = ctg + r \cdot C(t) \cdot \left(1 - \frac{C(t)}{C_{\max}}\right) - mnc \cdot C(t) - pei \cdot C(t) \cdot V(t) & (1) \\ \frac{d^2}{dt^2} V(t) = \frac{d}{dt} V(t) \left( r \cdot C(t) \cdot \left(1 - \frac{C(t)}{C_{\max}}\right) - mnv - mni \right) & (4) \\ \quad + V(t) \left( nv \cdot pei \cdot C(t) + r \cdot mnv \left(1 - \frac{C(t)}{C_{\max}}\right) - mni - mnv \right) \end{cases}$$

A continuación se obtuvieron las soluciones homogéneas, igualando (1), (2) y (3) a cero. Las soluciones fueron:

$$\{C(t)=C_{max}, \quad In(t)=0, \quad V(t)=0\} \quad (5)$$

$$\left\{ C(t) = \frac{mncC_{max}}{r}, \quad In(t)=0, \quad V(t)=0 \right\} \quad (6)$$

$$\left\{ \begin{array}{l} C(t) = - \frac{C_{max} mnv (r - mni)}{pei nv C_{max} - r mnv} \\ In(t) = - \frac{1}{nv pei (nv pei C_{max} r - nv pei C_{max} mni - r^2 mnv + r mnv mni)} (r^2 mnv^2 mni \\ - r mnv^2 mni^2 - r^2 mnv pei nv C_{max} + r mnv pei nv C_{max} mni - mnc mnv pei nv C_{max} r \\ - mnc mnv pei nv C_{max} mni + mnc mnv^2 r mni + mnc pei^2 nv^2 C_{max}^2), \\ V(t) = - \frac{1}{pei (nv pei C_{max} r - nv pei C_{max} mni - r^2 mnv + r mnv mni) mnv} (r^2 mnv^2 mni \\ - r mnv^2 mni^2 - r^2 mnv pei nv C_{max} + r mnv pei nv C_{max} mni - mnc mnv pei nv C_{max} r \\ - mnc mnv pei nv C_{max} mni + mnc mnv^2 r mni + mnc pei^2 nv^2 C_{max}^2) \end{array} \right\} \quad (7)$$

La solución (5) representa as condiciones fisiológicas, donde se supone que no existe ni virus ni células infectadas, y que las células T CD4+ se mantienen en un nivel estable. Esto no es completamente cierto, ya que aun una persona sana presenta oscilaciones en los conteos de células T CD4+, pero en este caso eso no será tomado en cuenta para el modelo. La solución (6) es descartada, ya que en condiciones fisiológicas no existen conteos negativos de células. La solución (7) representa un posible punto de equilibrio cuando el paciente ha sido infectado.

En este modelo, se considero lo que sucede cuando un paciente sano es expuesto a una cantidad de virus, de tal forma que las condiciones iniciales fueron:

$$\begin{aligned} C(0) &= C_{max} = 5 \times 10^9 \\ In(0) &= 0 \\ V(0) &= 10^4 \\ \left. \frac{d}{dt} V(t) \right|_0 &= 30000 \end{aligned}$$

Los valores de  $C(0)$  e  $In(0)$  se asignaron tomando en cuenta el hecho de que el paciente esta sano, y por lo tanto sus condiciones deben de ser las dadas por (5). El valor de  $V(0)$  se fijo basado en la literatura y en las estimaciones de cual es la cantidad

mínima de virus necesaria para causar una infección. El valor de  $\left. \frac{d}{dt} V(t) \right|_0$  se obtuvo sustituyendo  $In(0)$  y  $V(0)$  en (3).

Se resolvieron ambos sistemas de ecuaciones en Maple. A causa de su complejidad se utilizaron métodos numéricos.

Para el sistema de primer orden  $\{(1), (2), (3)\}$  se obtuvo:

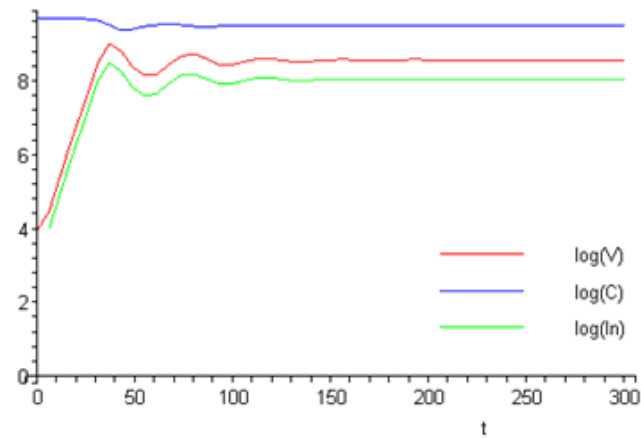


FIGURA 2, Solución de  $\{(1), (2), (3)\}$

Para el sistema de segundo orden  $\{(1), (4)\}$  se obtuvo

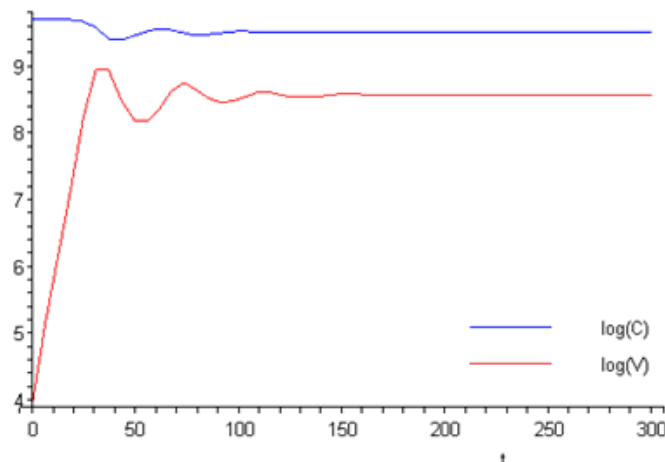


FIGURA 3, Solución de  $\{(1), (4)\}$

Estas ecuaciones muestran un rápido incremento en la cantidad de virus en el primer mes, acompañado por un decremento en la cantidad de células T CD4+. A continuación se presentan picos cada vez menores. Estas oscilaciones amortiguadas s

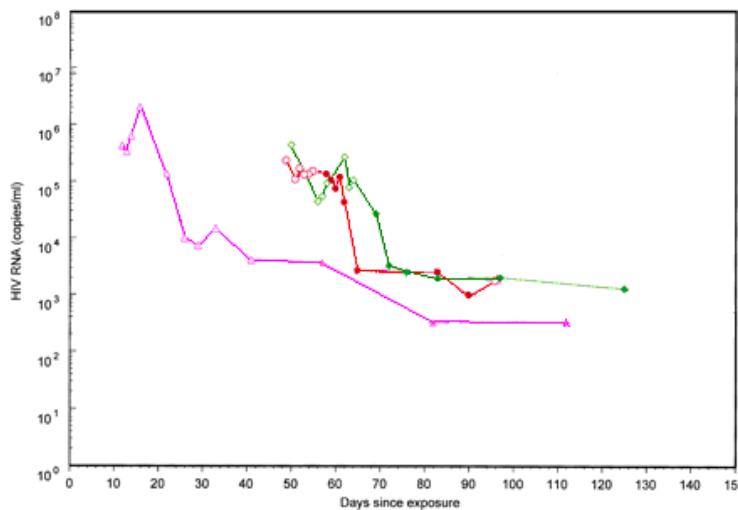


deben al  $\frac{d}{dt}V(t)\left(r \cdot C(t) \cdot \left(1 - \frac{C(t)}{C_{\max}}\right) - mnv - mni\right)$  de (4), ya que mientras

$\left(r \cdot C(t) \cdot \left(1 - \frac{C(t)}{C_{\max}}\right) - mnv - mni\right) < 0$  las oscilaciones irán disminuyendo. Cabe notar

que el mínimo de las células CD4+ suceden pocos días después del máximo de la carga viral, y este comportamiento se repite para los demás picos. Ambas están en escala logarítmica, por lo que las oscilaciones son mayores de lo que aparentan.

Un detalle interesante de este modelo, es que presenta oscilaciones amortiguadas. Generalmente se considera que después del primer pico, el sistema entra en equilibrio, hasta que el desgaste del sistema inmunológico desencadena es SIDA. Sin embargo al consultar la literatura, se encontraron mediciones donde se presenta un segundo e incluso un tercer pico después de la infección aguda. El periodo y magnitud de estos picos varía según el caso, lo cual podría deberse a las características propias de cada individuo. Además, las oscilaciones sería difíciles de observar, a causa de la influencia de fenómenos externos a la interacción del virus con el cuerpo del paciente. Sin embargo, los resultados no son concluyentes.



*FIGURA 4, Concentración viral en sangre. Los símbolos llenos marcan el inicio de la terapia antiretroviral, por lo que el comportamiento no es predecible por el modelo. [7]*

Se llevaron a cabo análisis de estabilidad. En primer lugar se variaron las condiciones iniciales. Se tomaron valores iniciales de  $C(0)$  de  $10^9$  hasta  $1.2 \times 10^{10}$ . En el caso de los virus, los valores iniciales se incrementaron de manera logarítmica de

$10^0$  hasta  $10^{12}$ . En todos los casos se tomo  $In(0) = 0$ . Después se midieron y graficaron los valores de  $C(t)$  y  $V(t)$  a los trescientos días.

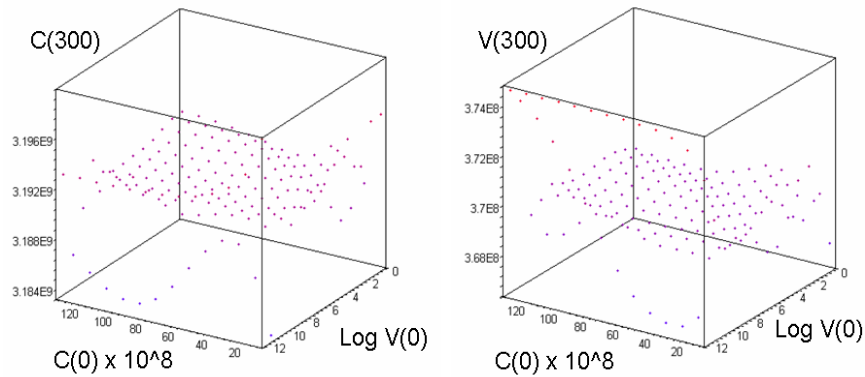


FIGURA 5, Análisis de estabilidad.

Se puede notar que los resultados de  $C(t)$  están en el intervalo de  $3.184 \times 10^9 - 3.196 \times 10^9$  y los de  $V(t)$  van de  $3.68 \times 10^8 - 3.74 \times 10^8$  intervalos considerablemente estrechos., lo cual implica que el sistema es estable.

Sin embargo, estos datos no son necesariamente biológicamente ciertos. Si se toman los valores iniciales  $C(0) = 1.5 \times 10^9$  y  $V(0) = 10^2$ , los valores de  $V(t)$  llegan a ser menores de cero. En términos biológicos esto significaría que la infección fue incapaz de progresar.

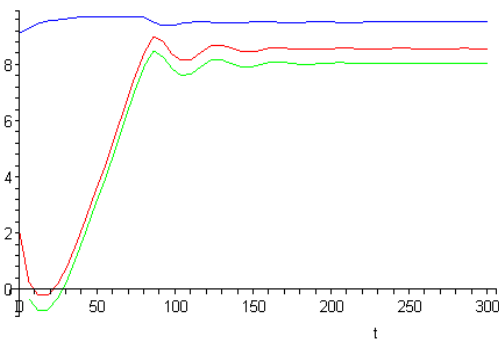


Figura 6, Evolución de la infección si  $C(0) = 1.5 \times 10^9$  y  $V(0) = 10^2$

## Conclusiones

En este trabajo se desarrollo un modelo sobre la interacción virus huésped durante la primera etapa de la infección por VIH. Este modelo fue resuelto por métodos numéricos. Los valores de las variables fueron obtenidos de la literatura, aunque algunos pudieron ser deducidos de las ecuaciones.

La solución de las ecuaciones muestra un comportamiento parecido al que se presenta en los primeros meses de la infección por VIH. Al igual que en la infección aguda se puede observar un incremento sustancial en la cantidad de virus de sangre, acompañando por un decremento en las células T CD4+.

Un detalle importante de este modelo es que presentan oscilaciones amortiguadas tanto en la cantidad de virus como en la de células T CD4+. Al comparar con datos obtenidos experimentalmente se vio que en algunos pacientes se presentan picos menores después de etapa de infección aguda, lo cual coincidiría con las predicciones hechas.

Sin embargo, el modelo no describe a la perfección la dinámica del virus. No toma en cuenta muchos de los sucesos de la infección primaria, de tal forma que su modelación de los tres primeros días es ineficiente. Esto se debe a que el modelo refleja sobretodo las interacciones que pueden ser vistas a través de la sangre, sin modelar cuidadosamente las interacciones con otros tejidos. Además, este modelo no toma en cuenta la respuesta inmune del cuerpo, que tarda aproximadamente un mes en desarrollarse completamente, de tal forma que tampoco describe correctamente etapas más avanzadas de la infección.

Debe tomarse en cuenta que las constantes que se utilizaron para resolver las ecuaciones no son exactas, a causa de la dificultad de medir constantes fisiológicas en organismos vivos. La variación de estas constantes puede afectar el comportamiento del modelo, principalmente la frecuencia, periodo, magnitud y amortiguamiento de las oscilaciones.

Es imposible crear un modelo que describa completamente la realidad, ya que no se pueden tomar en cuenta todas las variables. Sin embargo, existen modelos que son aproximaciones bastante aceptables a lo que pasa en condiciones fisiológicas. La creación de modelos que describan la dinámica de procesos biológicos es de gran importancia, ya que permiten apreciar efectos e interacciones que no pueden ser claras de manera experimental. Además, los modelos han permitido predecir los valores de las constantes fisiológicas, y su efecto en el individuo infectado. Todo esto mejora la capacidad de pronosticar el desarrollo de la infección, permitiendo un mejor tratamiento de las personas infectadas.

## Referencias

- [1] Barré-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, Nugeyre MT, Chamaret S, Gruest J, Dauguet C, Axler-Blin C, Vézinet-Brun F, Rouzioux C, Rozenbaum W, Montagnier L. *Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS)*. Science. 1983 868-71.
- [2] ONUSIDA 2005 *Report on the global AIDS epidemic*. Retrived June 2008.
- [3] Coffin, J. Hughes, S. Varmus, H. *Retroviruses*. Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1997. Retrived, June, 2008.
- [4] Janeway, C. Travers, P. Walport, M. Shlomchik, M. *Immunobiology*. Garland Publishing, 2001. Retrived June 2008.
- [5] Lifson AR (1988). *Do alternate modes for transmission of human immunodeficiency virus exist? A review*. JAMA 259 (9): 1353–6.
- [6] Wikipedia. Imagen:Hiv-timecourse-es.png. Retrived June 2008.
- [7] Little SJ, McLean AR, Spina CA, Richman DD, Havlir DV. *Viral Dynamics of acute HIV-1 infection*. J Exp Med. 1999 841-50.