

**Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Azcapotzalco**  
**División de Ciencias Básicas e Ingeniería**  
**Licenciatura en Ingeniería en Computación**

Modelación de las características dinámicas básicas de una infección, en un espacio heterogéneo usando un autómata celular de dos dimensiones.

Modalidad: Proyecto Tecnológico

Trimestre 2017 Primavera



Sergio Bautista Bautista

2122003483

[al212003483@correo.azc.uam.mx](mailto:al212003483@correo.azc.uam.mx)



M. en C. Germán Téllez Castillo

Profesor asociado

Departamento de Sistemas.

[gtellez4@gmail.com](mailto:gtellez4@gmail.com) [tcg@correo.azc.uam.mx](mailto:tcg@correo.azc.uam.mx)

Fecha de entrega: 20 de julio de 2017

## DECLARATORIA

En caso de que el Comité de Estudios de la Licenciatura en Ingeniería en Computación apruebe la realización de la presente propuesta, otorgamos nuestra autorización para su publicación en la página de la División de Ciencias Básicas e Ingeniería.



---

**Bautista/Bautista Sergio**



---

**M. en C. Germán Téllez Castillo**

# ÍNDICE DE CONTENIDO

Resumen	3
Capítulo 1	
1.1 Introducción	4
1.2 Antecedentes	4
1.3 Justificación	6
1.4 Objetivos	7
Capítulo 2	
2.1 Marco teórico	8
Capítulo 3	
3.1 Desarrollo del proyecto	10
Capítulo 4	15
4.1 Simulación y resultados	15
Capítulo 5	51
5.1 Conclusiones y trabajo a futuro	51
Bibliografía	52
Apéndice A: Entregable final	54
Apéndice B: Manual de usuario	61

## **RESUMEN**

Los problemas de salud pública tienen gran importancia en la sociedad, su impacto en la economía está en función de que ésta sea controlada o al menos acotado su impacto en una población. Las epidemias se refieren a una infección la cual se propaga rápida y extensamente en muchas personas en un área al mismo tiempo.

En éste proyecto se diseñó e implementó un autómata celular para reproducir la dinámica básica de una infección viral del tipo influenza A. El modelo está basado en un conjunto de autómatas celulares. La simulación del modelo permite obtener información la cual es graficada, analizada y a partir de esto, se obtiene conocimiento sobre el comportamiento de la infección en la invasión de un tejido.

La implementación del modelo involucro diseñar una interfaz gráfica, en donde pueden inicializarse los parámetros y “jugar” con ellas para así observar diversos comportamientos dentro de nuestra simulación.

El análisis realizado después de varias ejecuciones, permite obtener conocimiento el cual podrá ser útil, para sugerir medidas que minimicen el efecto de la infección.

# Capítulo 1

## 1.1 INTRODUCCIÓN

Los autómatas celulares (AC) son sistemas dinámicos en donde el espacio y el tiempo son discretos; el AC está formado por un número finito de objetos idénticos llamados células que están dispuestas de manera uniforme en un espacio celular de dos dimensiones. Cada célula tiene asignado un estado (de un conjunto de estados finitos) que cambia en cada paso de tiempo de acuerdo a una función de transición local. En este sentido, el estado de una célula particular en el tiempo ( $t$ ) depende de los estados de un conjunto de células (llamada vecindad de la célula), de la etapa anterior ( $t-1$ ).

Los modelos clásicos utilizados para modelar la dinámica de una infección viral son las ecuaciones diferenciales, las cuales asumen que el espacio es homogéneo, además de no tomar en cuenta las características espaciales que podrían, potencialmente, jugar un papel importante en el desarrollo y el resultado de la infección viral.

En este proyecto se diseñará e implementará un modelo basado en autómatas celulares para modelar un espacio heterogéneo y su influencia en la evolución dinámica de una infección viral. Los resultados obtenidos por el modelo serán validados con datos publicados en revista; esperamos que el producto generado por este proyecto pueda ser utilizado como una plataforma para el diseño de experimentos computacionales que contribuyan a obtener conocimiento sobre la respuesta del sistema inmune a variaciones de condiciones iniciales de una infección viral.

## 1.2 ANTECEDENTES

Diferentes herramientas de modelación han sido elegidas para estudiar diversos aspectos de la dinámica viral, los modelos de ecuaciones diferenciales son quizás los más comunes y por lo general se utilizan para simular dinámicas inmunológicas y epidemiológicas de enfermedades particulares con el objetivo de identificar los parámetros críticos [1,2]. También los algoritmos genéticos se han aplicado para modelar la evolución y la capacidad de reconocimiento de patrones en el sistema inmune y su dinámica viral [3, 4].

Los modelos de AC se han desarrollado para modelar y simular la dinámica de diversas enfermedades y han sido utilizados para ejecutar experimentos del sistema inmune en la computadora. Recientemente, se utilizaron para estudiar las respuestas citotóxicas de los linfocitos a un antígeno [5, 6, 7]. Los modelos continuos describen el sistema asumiendo un espacio homogéneo para el estudio de la dinámica viral, sin tomar en cuenta las características espaciales las cuales podrían potencialmente jugar un papel importante en el desarrollo de una epidemia.

Beyond Tsetse – Implications for Research and Control of Human African Trypanosomiasis Epidemics [1].

Este artículo trata un problema de epidemiología; se estudió el caso de cómo el estrés influye en la recepción de una enfermedad en el individuo; en el proyecto propuesto se modelará el

impacto de una infección viral en un ambiente no uniforme; la coincidencia con el proyecto propuesto es que ambos centran su interés en el estudio de las epidemias.

Concurrent epidemics of influenza A/H3N2 and A/H1N1pdm in Southern China: A serial cross-sectional study [2].

En este artículo se muestran los resultados de un estudio epidemiológico de la influenza A/H3N2 y A/H1N1.

La similitud es que ambas propuestas trabajan el tema epidemiológico, la diferencia es el enfoque para su estudio, en el artículo se usa la Serología, en cambio en esta propuesta se abordará con un AC.

Function optimization algorithm based on SIRQV epidemic dynamic model [3].

En este artículo se muestra el algoritmo epidemiológico SIRQV, el cual se construye a partir del modelo dinámico SIRQV, basado en ecuaciones diferenciales; El modelo estudia la propagación de una infección entre un conjunto de personas. La coincidencia es que ambos trabajan epidemiología; la diferencia es que, en el proyecto se estudia la propagación viral en un individuo y en el artículo se estudia la propagación viral en una población.

Spatiotemporal Dynamics of HIV Propagation [4].

Este artículo muestra la replicación y propagación cinética viral usando ecuaciones diferenciales ordinarias para el modelado. La coincidencia con el proyecto propuesto es que ambos tratan la propagación viral; la diferencia es que en el proyecto propuesto se usará un AC para modelar la infección viral, y en el artículo se modela con ecuaciones diferenciales.

Immunization and Aging: A Learning Process in the Immune Network [5].

En este artículo se muestra el trabajo realizado sobre el modelado de un sistema inmunológico usando un AC en un ambiente homogéneo y describe el comportamiento del sistema inmune ante un antígeno. La coincidencia con el trabajo propuesto es que ambos estudian un problema epidemiológico con AC, la diferencia con el proyecto propuesto es que se modelará un ambiente no homogéneo y se incrementa (de 3 a 6) las opciones en que puede encontrarse una célula en un tiempo  $t$ .

Epidemiological modeling with a population density map-based cellular automata simulation system [6].

Este artículo muestra los resultados de la modelación con AC de la velocidad de propagación de una epidemia en una población de Polonia, con el objetivo de poder tomar medidas necesarias para evitar su expansión; la coincidencia con el proyecto es que ambos trabajan un problema de epidemiología con AC; la diferencia es que, en el artículo, el interés es modelar la velocidad de propagación de una infección en una población, mientras que en el proyecto propuesto el enfoque está en la propagación de la infección en un individuo.

Using Cellular Automata to study the effect of competition for epidemic diseases [7].

En este artículo se modela la propagación de una epidemia entre diferentes especies en un mismo ambiente. La coincidencia con el proyecto propuesto es el interés por modelar la propagación de una epidemia con AC; la diferencia es que en el artículo se estudia la propagación de una epidemia entre diferentes especies que coexisten en un mismo ambiente, mientras que en el proyecto propuesto, se plantea la modelación de la propagación de una

epidemia en un individuo.

## PROYECTOS DE INTEGRACIÓN O TERMINALES

### MODELACIÓN Y SIMULACIÓN DE LA DINÁMICA DEL VIH Y EL SISTEMA INMUNOLÓGICO USANDO AUTÓMATAS CELULARES [8].

Se modela el comportamiento del VIH y del sistema inmunológico usando AC. La coincidencia con este proyecto es que ambos modelan el problema de interés con AC; la diferencia con el proyecto propuesto es que, en el proyecto terminal el tema de estudio es el VIH, mientras que en el proyecto propuesto el problema a modelar es la propagación de una infección viral en un individuo.

### EPIDEMIAS EN REDES DINÁMICAS [9].

En este proyecto terminal se enfoca en la formulación de modelos matemáticos basados en ecuaciones diferenciales enfocados a las enfermedades de transmisión sexual. La coincidencia entre el proyecto terminal y esta propuesta es que, ambos tienen por objetivo estudiar la propagación de una infección, en el caso del proyecto terminal, su interés es las infecciones de transmisión sexual, mientras que en el proyecto propuesto el interés es la propagación de una infección en un individuo usando AC.

## 1.3 JUSTIFICACIÓN

Los problemas de salud pública tienen gran importancia en la sociedad, su impacto en la economía está en función de que esta sea controlada o al menos acotado su impacto en una población. Las epidemias se refieren a una infección la cual se propaga rápida y extensamente en muchas personas en un área al mismo tiempo. Por ejemplo, actualmente, en Brasil se ha declarado emergencia sanitaria por la epidemia de malformaciones congénitas atribuidas al mosquito Zika, en Ucrania han fallecido 246 personas a causa de la gripe desde el estallido de la epidemia a fines de diciembre del 2016, la gripe tiene carácter de epidemia en 15 de 24 regiones del país; estos son solo dos ejemplos de brotes epidemiológicos preocupantes. Por lo anterior, entender la dinámica compleja que se da en la propagación de las epidemias es hoy un problema de gran prioridad para un país.

En este proyecto se diseñará e implementará un modelo matemático basado en AC que será capaz de reproducir la propagación de una epidemia en un individuo. El modelo se le hará una interfaz gráfica que permita al usuario un fácil manejo del mismo. El modelo con su interfaz permitirá diseñar experimentos computacionales que al ser simulados nos permitirán obtener conocimiento sobre las epidemias y de esta forma poder sugerir medidas que permitan disminuir o retrasar los estragos de las mismas.

El utilizar los AC como herramienta de modelación es con el objetivo de hacer eficientes los cálculos, ya que al ser una herramienta discreta, que se implementa en un dispositivo discreto (computadora), hace que el redondeo, truncamiento y propagación de errores sea manejable.

## 1.4 OBJETIVOS

### OBJETIVO GENERAL:

Diseñar e implementar un Autómata Celular que permita reproducir las características dinámicas básicas de una infección viral en un espacio heterogéneo.

### OBJETIVOS ESPECIFICOS:

- Definir el tipo de Lattice del Autómata Celular.
- Definir la vecindad de la célula del Autómata Celular.
- Definir las variables de estado de las células del Autómata Celular.
- Definir los parámetros del Autómata Celular.
- Diseñar la función de evolución del Autómata Celular.
- Diseñar e implementar el espacio fase (Esto es, la gráfica espacio vs. tiempo) donde se mostrará la dinámica generada por el AC.
- Diseñar e implementar la gráfica densidad vs conjunto de estados.
- Validar los resultados generados por el AC con datos publicados.
- Diseñar una interfaz gráfica que facilite al usuario final el uso del sistema.

# Capítulo 2

## 2.1 MARCO TEORICO

Los autómatas celulares son sistemas espacialmente descentralizados, contienen un gran número de componentes idénticos con conectividad local. Estos sistemas pueden ejecutar cálculos o comportamientos complejos con un alto grado de eficiencia y robustez. Los AC surgieron como un área de estudio dentro del área teórica de la computación. Son estudiados y utilizados para fenómenos físicos y biológicos, tales como, dinámica de fluidos, formación de patrones biológicos, sismos y formación de galaxias etc. son considerados como objetos matemáticos con propiedades formales. [11]

### DESCRIPCIÓN:

- Sistemas dinámicos discretos
- Simulan sistemas complejos por la interacción de células siguiendo reglas simples.
- Su comportamiento complejo emerge de la iteración de componentes siguiendo reglas simples.

### COMPONENTES:

#### Célula

- Elemento básico de una AC
- Las células pueden ser pensadas como elementos de memoria que almacena la información de su estado.
- Todas las células son actualizadas sincrónicamente de acuerdo a reglas de transición

#### Lattice

- Red espacial de células
- Una Lattice simple es de una sola dimensión

### CONSISTEN:

- Una Lattice de sitios (células) idénticos discretos
- Cada componente toma un valor discreto.
- Los valores de las células evolucionan en etapas de tiempo  $t$ , de acuerdo a reglas de comportamiento deterministas que especifican el valor de cada célula en términos de los valores de sus células vecinas.
- Interacciones locales llevan a dinámicas globales.

El concepto está asociado con John von Neumann (1905, 1957), aunque el concepto original de Autómata Celular se le puede acreditar a Stanislaw Marcin Ulam (1909, 1984), el desarrollo inicial del concepto es acreditado a von Neumann.

## DEFINICIÓN FORMAL

Un AC es una 4-tupla  $(d, S, H, \sigma)$

Dónde:

$d$  es un número natural llamado *la dimensión*.

$S$  es un conjunto finito de elementos llamados *estados* y es denotado por:

$$s = \{s_k : k \in \{0, \dots, |S| - 1\} \mathbb{N}\}$$

$H$  es un subconjunto finito de  $Z^d$  llamado *vecindad* y es denotado por:

$$\{v_j = \{x_{1j}, \dots, x_{dj}\} : j \in \{1, \dots, |H|\}\}, \text{ donde los elementos son llamados } \textit{vectores vecindad}.$$

$\sigma$  es una función de  $s^{\square H \square}$  en  $S$ , llamada *la función de evolución o transición*.

# Capítulo 3

## 3.1 DESARROLLO DEL PROYECTO

El sistema que se desarrolló en este proyecto consiste en un conjunto de 8 autómatas en 2 dimensiones que proponen una solución a nuestra simulación, se describe el desarrollo del algoritmo, así como las consideraciones realizadas durante la implementación y ejecución.

Conjunto de autómatas:

- Célula Epitelial
- Virión de influenza,
- Molécula Interferón
- Célula NK
- Célula presentadora de antígeno (APC)
- Célula CD8 T
- Célula B
- Anticuerpos

CONSIDERACIONES GENERALES:

**Movimiento:** Cualquier autómata (excepto la célula epitelial) puede moverse en las 6 direcciones dentro de la Lattice

**Estado:** Estado actual del elemento

**Cambio de estado:** Modifica el estado de acuerdo a las condiciones del conjunto de autómatas

**Edad:** Tiempo de vida del elemento, si muere se remueve de la Lattice

**Número de elementos:** número de unidades que contiene cada tipo de elemento.

**Agregar Elementos:** Agrega unidades en una posición (i, j) en una Lattice

**Liberar elementos:** Libera unidades en una posición (i, j) en una Lattice

**Posición (i, j).**

Para ver el desarrollo a detalle de nuestro autómata, consultar la parte de entregables (pagina), las cuales se basan en artículos publicados sobre comportamientos de las células, para así realizar el conjunto de autómatas que integran nuestro sistema. [10]- [21].

## ALGORITMO DE COMPORTAMIENTO DEL LATTICE

Tomando en cuenta las consideraciones mostradas anteriormente podemos observar el algoritmo de ejecución de nuestro sistema en la tabla 3.1.1.

Tabla 3.1.1 Algoritmo de la ejecución del autómeta.

<b>Entrada: Conjunto de Células Epiteliales.</b>
<b>Salida: Estado de Células Epiteliales.</b>
Carga de parámetros iniciales.
Hacer (por cada célula no epitelial): <ul style="list-style-type: none"><li>Movearse aleatoriamente hacia cualquiera de sus 6 vecinos.</li><li>Evaluar estado Célula Epitelial:<ul style="list-style-type: none"><li>Calcular probabilidad o posibilidad de:<ul style="list-style-type: none"><li>Cambiar estado</li><li>Agregar elementos</li><li>Liberar Elementos</li><li>Modificar contadores</li></ul></li></ul></li><li>Incrementar tiempo vida.</li></ul>
Evaluar ciclo de vida de la célula epitelial.
Almacenar los estados de cada Celula Epitelial.
Mientras t sea menor que tiempo final.
Obtenemos: Estados de las células epiteliales respecto a t.

Todas las células de la Lattice son evaluadas en cada iteración y de acuerdo a su movimiento e interacción con sus células vecinas esta sufre un cambio de estado o bien se mantiene en su estado actual, además de que toda célula tiene un tiempo límite de vida, una vez alcanzado ese parámetro pasa a un estado de muerta y se remueve de la Lattice.

### DIAGRAMAS DE EJECUCIÓN:

La ejecución del sistema se dividió en 3 partes, por limitación de nuestro hardware, lo que generaba tiempo de ejecución largos (horas de computo).

Parte 1: En este apartado se inicializa la Lattice, pueden modificarse los parámetros iniciales de nuestro autómeta: por ejemplo, la zona de la Lattice donde se inyecta la infección, la cantidad de Viriones de inicio. Todo esto desde una interfaz gráfica sin necesidad de modificar el código fuente, ver diagrama 3.1.1.

Entrada: Rango de parámetros a inicializar

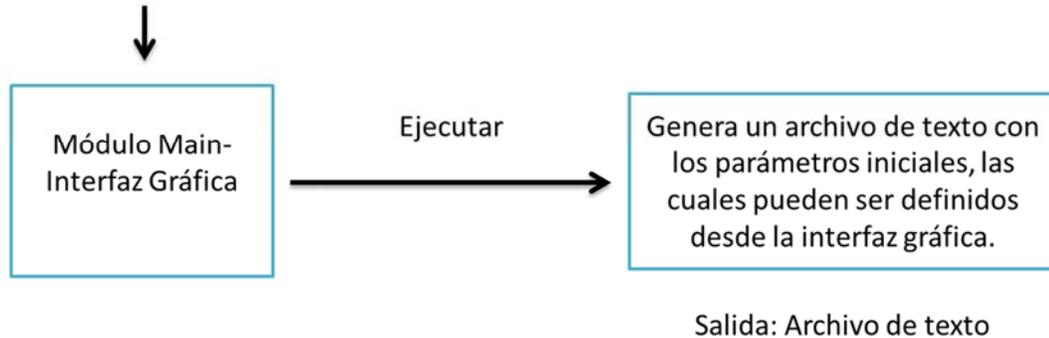


Diagrama 3.1.1: Generador de parámetros iniciales

Parte 2: Consta de las siguientes componentes, ver diagrama 3.1. 2.

**Carga Lattice:** En ella se selecciona el archivo con parámetros iniciales con los que se quiere ejecutar nuestra simulación.

**Ciclo vida:** Este módulo se encarga de contar el tiempo de vida de cada una de las células del autómatas, si uno de ellos excede su límite de vida, lo cambia a un estado inactivo y lo remueve de la Lattice, de igual forma si la célula cambia de estado, se encarga de incrementar su tiempo de vida en cada ejecución.

**Operación Célula Epitelial:** En este apartado se encarga de cada una de las funciones de la célula epitelial, principalmente los cambios de estado.

**Operación Interferón:** Se encarga de realizar las funciones correspondientes a esta célula, (movimiento, cambio de estado e interacción con otras células principalmente).

**Operación Célula B:** Se encarga de realizar las funciones correspondientes a esta célula, (movimiento, cambio de estado, generación de anticuerpos e interacción con otras células infectadas).

**Operación Virión:** Se encarga de realizar las funciones correspondientes a esta célula, (movimiento, cambio de estado, infección o reinfección de una célula E).

**Contador:** Este módulo va recabando los resultados de la ejecución, consume grandes recursos, en ella se generan los archivos que almacenan el número de células en cada ejecución y sus respectivos estados, también genera el archivo que se usa para graficar en la parte 3.

**Operación APC:** Se encarga de realizar las funciones correspondientes a esta célula, (movimiento, cambio de estado, neutralización de células infectadas y producción de interferones).

Operación NK: Se encarga de realizar las funciones correspondientes a esta célula, (movimiento, cambio de estado, eliminación de células infectadas).

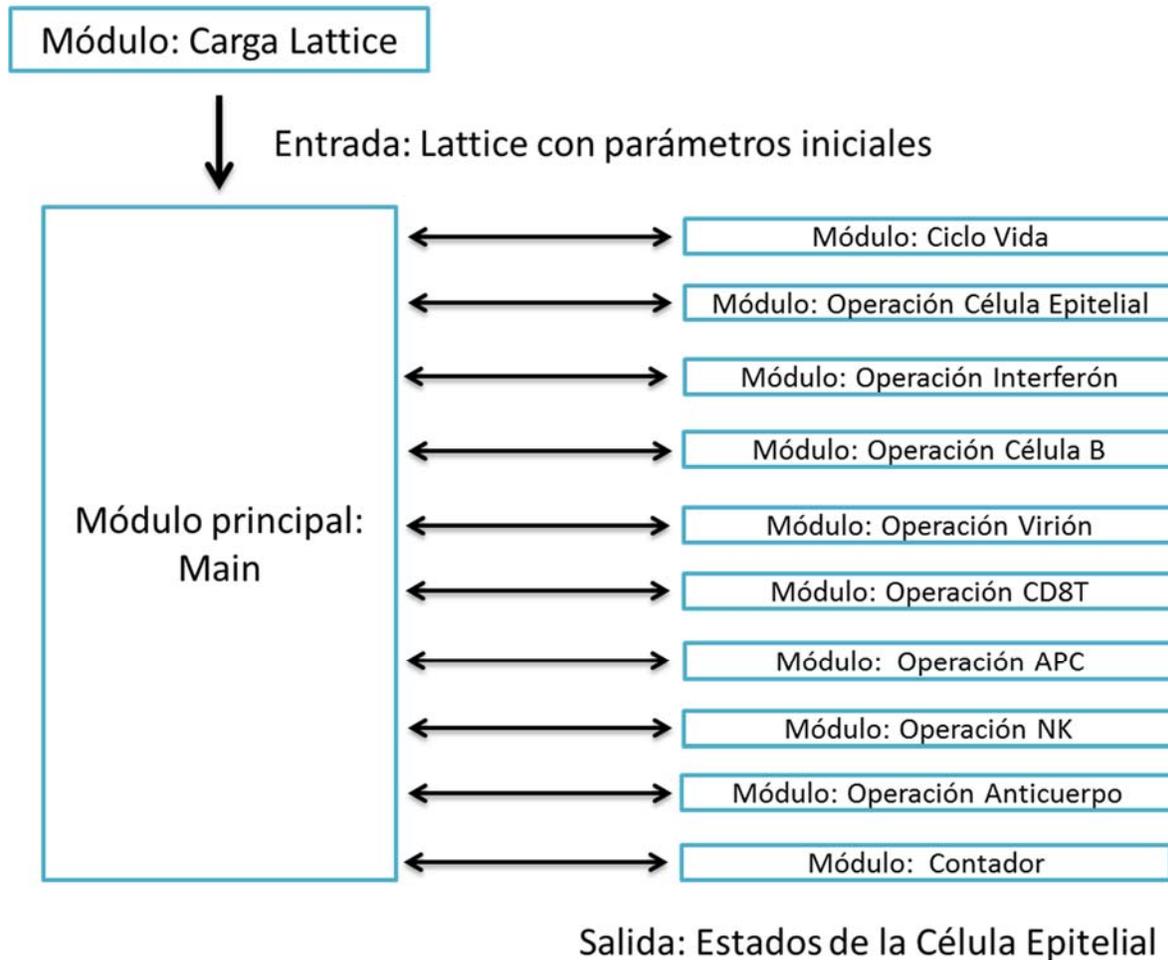


Diagrama 3.1.2: Interacción entre módulos del sistema de AC.

Operación Anticuerpo: Se encarga de realizar las funciones correspondientes a esta célula, (movimiento, cambio de estado, eliminar Viriones).

Operación CD8T: Se encarga de realizar las funciones correspondientes a esta célula, (movimiento, cambio de estado, búsqueda y eliminación de células infectadas).

Después de cargar la Lattice, la cual se realiza al inicio de la ejecución, el resto de los módulos es ejecutado de forma secuencial, se toman 6 ciclos equivalente a 1 hora, cada módulo regresa el conjuntos de estados de cada una de las células después de aplicar sus

respectivas operaciones, una vez que el módulo 1 (Ciclo Vida) es regresado al “cuerpo principal del sistema” y este lo envía al siguiente módulo 2 (operación célula epitelial), este realiza la evaluación correspondiente a la Lattice que se ha cargado previamente y lo regresa al módulo inicial (main), para que este lo envíe al siguiente módulo.

Parte 3: En esta última muestra los resultados obtenidos para observar el comportamiento del desplazamiento de la infección, para ello grafica los resultados de la ejecución en un tiempo  $t$ , ver diagrama 3.1.3.

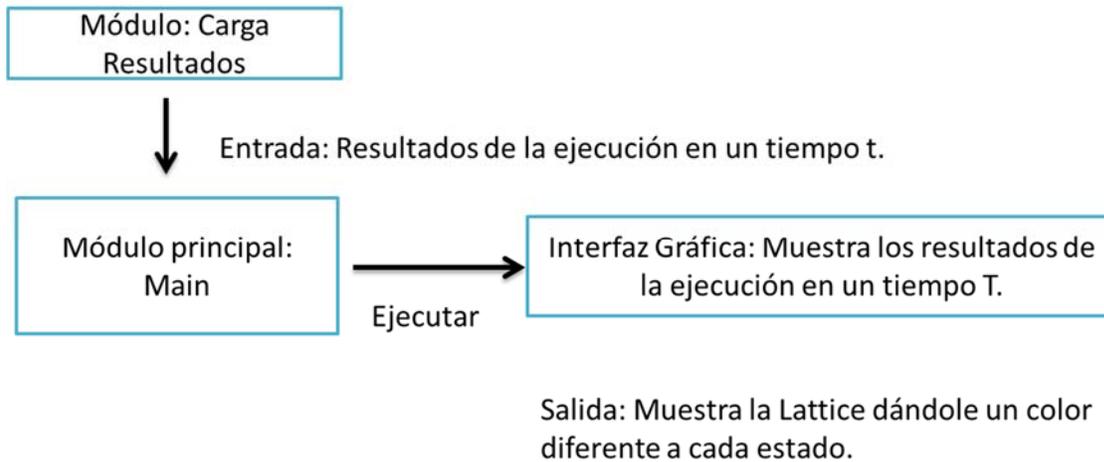


Diagrama 3.1.3: Ejecución de la gráfica de comportamiento del AC.

# Capítulo 4

## 4.1 SIMULACIÓN Y RESULTADOS

En este capítulo se realizan diferentes simulaciones, se considera 4 cuadrantes dentro de nuestra Lattice Epitelial, se mostrará el resultado de 4 ejecuciones, de acuerdo al lugar donde se inicia la inyección de Viriones, las cuales serán mostradas de forma tabular, con su respectiva gráfica y finalmente el comportamiento del tejido en 4 tiempos distintos.

### HARDWARE Y SOFTWARE UTILIZADO

Software: El sistema se desarrolló sobre NetBeans (entorno de desarrollo integrado libre hecho principalmente para el lenguaje de programación Java), la versión es la última hasta la fecha (8.2), sobre un sistema operativo Windows 7 de 64 bits.

Hardware: Procesador AMD Fx-4300 quad-Core Processor a 3.8 Ghz, Graphics Chipset AMD Radeon R7 200 Series, 8 Gb de Memoria RAM.

### SIMULACIÓN

Consideramos para los 4 casos los siguientes parámetros, ver tabla 4.1.1

Tabla 4.1.1 Parámetros considerados inicialmente en la Lattice.

Parámetro	Valor o probabilidad de estar en la Lattice
Lattice	250x 250= 62500 Células Epiteliales
Numero de Cuadrante	2, 4, uniforme y en el centro del tejido
Número de virones	2000
Número de células Sanas	62450
Número de células muertas	50
Probabilidad de contener interferones	5%
Probabilidad de contener células NK	5%
Probabilidad de contener células B	5%
Probabilidad de contener APC	5%
Probabilidad de contener Anticuerpo	10%
Probabilidad de contener celulaCDT8	5%

Los parámetros se generan de forma automática en la primera parte de la ejecución, se guardan en un archivo de texto.

Puede observarse en la figura 4.1.1 donde se muestra la pantalla para inicializar las variables de una Lattice.

**Generador Lattice**

Inicializar virión:

Número de Cuadrante(1-4):

0 si desea inicializar en el centro y 5 si es uniforme\*

Número de viriones:

Probabilidad de contener (%):

Interferones

Células NK

Células B

APC

Anticuerpos

célula CDT8

Figura 4.1.1: Se muestra la pantalla principal, en donde puede inicializarse los parámetros que se utilizan en la ejecución.

En la segunda parte de la ejecución es donde se ejecuta la Lattice con los parámetros iniciales, de las cuales se obtienen las tablas: 4.1.2, 4.1.3, 4.1.4, 4.1.5.

Tabla 4.1.2: Ejecución con Viriones en el centro de la Lattice Epitelial.

T (Horas)	Células Muertas	Células Sanas	Células Infectada s	Células en Expresió n	Células infecciosa s	Células Refractaria s
1	71	62429	0	0	0	0
2	1	52216	10283	0	0	0
3	31	32257	30212	0	0	0
4	522	27994	24720	9264	0	0
5	89	27170	7186	28050	0	5
6	49	25713	4590	31727	0	421
7	46	25220	1991	34698	0	545
8	43	25003	982	27579	8343	550
9	56	24810	675	8450	27917	592
10	62	24664	541	4872	31699	662
11	67	24538	500	1969	34695	731
12	63	24377	504	853	35879	824
13	70	24256	496	727	36063	888
14	74	24127	473	753	36107	966
15	84	24037	484	771	36130	994
16	76	23926	480	803	36147	1068
17	86	23829	464	842	36165	1114
18	103	23722	451	871	36181	1172
19	101	23657	451	893	36183	1215
20	101	23578	448	919	36188	1266
21	116	23490	436	947	36192	1319
22	114	23424	427	971	36193	1371
23	129	23352	434	988	36194	1403
24	139	23288	436	1005	36194	1438
25	128	23235	416	1033	36194	1494
26	144	23169	415	1048	36194	1530
27	150	23113	414	1060	36194	1569
28	162	23042	408	1074	36194	1620
29	4617	34114	3685	1087	17338	1659
30	987	38030	14204	1095	6487	1697
31	940	36062	15626	4381	3766	1725
32	476	35443	8964	14907	939	1771
33	277	34296	5531	20363	211	1822
34	244	33261	3091	23919	112	1873
35	237	32730	2028	22223	3362	1920
36	239	32244	1368	12827	13849	1973
37	239	31910	1061	7980	19284	2026

38	243	31664	849	4857	22819	2068
39	249	31465	775	3517	24387	2107
40	257	31251	717	2620	25497	2158
41	251	31112	637	2210	26094	2196
42	261	30965	582	1940	26518	2234
43	277	30844	565	1792	26755	2267
44	278	30739	529	1682	26965	2307
45	282	30634	507	1583	27150	2344
46	289	30531	500	1493	27302	2385
47	288	30465	478	1462	27387	2420
48	291	30369	467	1423	27481	2469
49	301	30281	464	1379	27564	2511
50	316	30204	452	1359	27624	2545
51	315	30140	444	1342	27674	2585
52	318	30061	454	1318	27726	2623
53	319	29986	455	1313	27763	2664
54	333	29912	449	1307	27801	2698
55	339	29846	441	1306	27834	2734
56	2346	33918	1585	1304	20584	2763
57	1402	39257	5877	1301	11859	2804
58	1026	40611	7647	3106	7272	2838
59	740	41086	6309	6723	4774	2868
60	562	40934	4630	10304	3173	2897
61	503	40614	3207	12970	2276	2930
62	427	40313	2277	12925	3599	2959
63	420	40077	1785	10300	6932	2986
64	408	39809	1438	7555	10269	3021
65	418	39610	1149	5496	12780	3047
66	426	39458	988	4173	14380	3075
67	418	39280	960	3441	15292	3109
68	414	39121	881	2888	16058	3138
69	433	38963	788	2552	16591	3173
70	434	38838	734	2306	16991	3197
71	430	38752	669	2191	17231	3227
72	432	38671	608	2053	17481	3255
73	439	38558	606	1881	17731	3285
74	436	38477	578	1777	17915	3317
75	452	38407	553	1699	18053	3336
76	447	38351	534	1621	18189	3358
77	454	38247	539	1579	18287	3394
78	465	38156	542	1540	18369	3428
79	465	38090	535	1514	18438	3458
80	470	38027	512	1504	18496	3491

81	472	37968	498	1492	18551	3519
82	485	37895	500	1473	18601	3546
83	1154	39403	752	1452	16172	3567
84	1124	42540	1889	1432	11924	3591
85	1020	44535	2809	1803	8717	3616
86	812	45774	2836	3033	6404	3641
87	727	46240	2645	4114	5121	3653
88	628	46461	2275	5369	4084	3683
89	592	46533	1906	6025	3736	3708
90	585	46515	1573	5642	4453	3732
91	553	46472	1348	5122	5249	3756
92	572	46353	1200	4379	6208	3788
93	567	46298	1077	3744	7004	3810
94	559	46273	937	3256	7636	3839
95	559	46212	886	2915	8073	3855
96	562	46144	853	2620	8443	3878
97	553	46049	807	2424	8765	3902
98	556	45961	752	2239	9060	3932
99	562	45889	714	2154	9231	3950
100	556	45840	685	2054	9395	3970
101	566	45764	655	1957	9571	3987
102	572	45648	669	1867	9729	4015
103	576	45587	665	1805	9843	4024
104	584	45527	626	1784	9934	4045
105	581	45492	580	1750	10029	4068
106	596	45380	610	1721	10107	4086

Tabla 4.1.3: Ejecución con Viriones en el cuadrante 2 de la Lattice Epitelial.

T (Horas)	Células Muertas	Células Sanas	Células Infectada s	Células en Expresió n	Células infecciosa s	Células Refractaria s
2	0	43197	19303	0	0	0
3	15	8949	53536	0	0	0
4	958	3359	40885	17298	0	0
5	97	2687	10069	49642	0	5
6	30	1045	6233	54616	0	576
7	29	699	2103	59026	0	643
8	33	628	842	44658	15734	605
9	33	611	590	11278	49416	572
10	36	605	526	6176	54601	556
11	38	602	509	1788	59024	539
12	40	600	503	497	60334	526
13	47	593	497	465	60382	516
14	49	590	492	474	60387	508
15	57	582	492	478	60387	504
16	59	580	490	482	60387	502
17	61	578	491	485	60387	498
18	62	577	489	488	60387	497
19	65	574	491	490	60387	493
20	72	567	491	490	60388	492
21	77	562	488	493	60388	492
22	79	560	491	494	60388	488
23	81	558	492	494	60388	487
24	83	556	490	498	60388	485
25	92	547	490	499	60388	484
26	97	542	489	501	60388	483
27	99	540	488	502	60388	483
28	103	536	487	503	60388	483
29	8224	19960	7554	503	25776	483
30	1303	24298	27582	503	8331	483
31	1484	20147	28263	7570	4555	481
32	574	19091	14107	27598	649	481
33	285	17491	7645	36574	25	480
34	280	16439	3493	41805	3	480
35	282	15899	2106	36665	7068	480
36	287	15454	1467	17716	27096	480
37	290	15110	1181	9371	36070	478
38	294	14862	1007	4559	41301	477

39	297	14670	922	2908	43227	476
40	299	14457	888	2074	44306	476
41	307	14292	817	1674	44934	476
42	307	14154	762	1449	45353	475
43	308	14050	731	1312	45626	473
44	312	13946	693	1207	45870	472
45	315	13858	664	1093	46098	472
46	320	13780	628	1008	46292	472
47	329	13715	616	940	46428	472
48	331	13656	600	875	46566	472
49	338	13592	589	831	46678	472
50	343	13542	577	780	46786	472
51	346	13507	564	757	46854	472
52	346	13473	553	729	46927	472
53	349	13436	548	700	46995	472
54	354	13399	547	676	47052	472
55	358	13380	534	659	47097	472
56	4235	21574	3416	646	32157	472
57	2062	30298	12781	622	16265	472
58	1439	31364	15211	5056	8958	472
59	902	31351	11506	12855	5414	472
60	563	30661	7491	19720	3594	471
61	496	29964	4385	24434	2750	471
62	451	29570	2766	22571	6673	469
63	445	29267	2111	16038	14170	469
64	436	28972	1735	10126	20763	468
65	436	28732	1442	6152	25270	468
66	427	28544	1283	4139	27639	468
67	424	28403	1209	3210	28786	468
68	429	28272	1065	2658	29608	468
69	430	28092	1034	2247	30229	468
70	429	27967	967	1948	30721	468
71	428	27870	896	1840	30998	468
72	434	27767	854	1632	31345	468
73	424	27661	810	1509	31628	468
74	435	27554	785	1403	31855	468
75	434	27501	753	1285	32059	468
76	435	27433	715	1221	32228	468
77	436	27347	725	1119	32405	468
78	438	27245	719	1070	32560	468
79	443	27174	715	1034	32666	468
80	443	27083	709	1004	32793	468
81	445	27012	694	1000	32881	468

82	447	26933	652	994	33006	468
83	2009	30538	1432	969	27084	468
84	1727	36828	4247	927	18304	467
85	1300	40183	6121	2068	12361	467
86	950	41856	5700	4989	8538	467
87	762	42102	4926	7495	6748	467
88	648	42088	3816	10037	5444	467
89	599	41820	2913	10874	5827	467
90	594	41599	2365	9290	8185	467
91	560	41453	2035	7667	10318	467
92	553	41220	1793	5955	12512	467
93	533	41047	1637	4605	14211	467
94	540	40858	1465	3824	15346	467
95	550	40719	1378	3329	16057	467
96	539	40556	1324	2924	16690	467
97	543	40415	1235	2631	17209	467
98	526	40289	1111	2403	17704	467
99	525	40213	1047	2229	18019	467
100	531	40097	997	2049	18359	467
101	538	39950	1023	1864	18658	467
102	544	39840	941	1710	18998	467
103	538	39752	907	1652	19184	467
104	549	39651	909	1540	19384	467
105	558	39558	882	1518	19517	467
106	553	39481	845	1437	19717	467

Tabla 4.1.4: Ejecución con Viriones en el cuadrante 4 de la Lattice Epitelial.

T (Horas)	Células Muertas	Células Sanas	Células Infectadas	Células en Expresión	Células infecciosas	Células Refractarias
2	0	43256	19244	0	0	0
3	15	9259	53226	0	0	0
4	988	3825	40486	17201	0	0
5	92	2950	10263	49193	0	2
6	34	1390	6438	54149	0	489
7	27	1030	2082	58798	0	563
8	31	875	894	44453	15667	580
9	36	778	610	11440	49015	621
10	38	721	560	6413	54134	634
11	45	676	542	1796	58794	647
12	47	644	528	575	60056	650
13	51	627	517	535	60124	646
14	54	612	508	547	60131	648
15	62	597	510	555	60135	641
16	64	583	511	560	60138	644
17	69	575	502	573	60142	639
18	72	572	500	580	60142	634
19	74	568	498	586	60142	632
20	77	563	495	591	60142	632
21	81	558	494	595	60142	630
22	84	555	494	596	60142	629
23	86	553	492	599	60142	628
24	90	548	495	600	60142	625
25	96	542	494	602	60142	624
26	98	540	494	605	60142	621
27	104	534	496	606	60142	618
28	108	530	496	609	60142	615
29	8059	20127	7302	613	25787	612
30	1214	24213	27192	615	8658	608
31	1525	20045	28202	7425	4697	606
32	517	19096	14270	27316	695	606
33	249	17447	7819	36335	43	607
34	243	16350	3583	41703	14	607
35	244	15822	2153	36856	6818	607
36	254	15342	1497	18100	26700	607
37	259	14932	1299	9689	35715	606
38	264	14638	1134	4780	41079	605

39	266	14453	969	3170	43039	603
40	270	14239	885	2331	44171	604
41	279	14085	799	1956	44777	604
42	286	13945	744	1686	45235	604
43	289	13842	724	1457	45584	604
44	293	13741	688	1298	45876	604
45	298	13652	659	1181	46106	604
46	300	13585	629	1088	46294	604
47	301	13537	603	1041	46414	604
48	305	13484	586	973	46547	605
49	315	13434	571	915	46660	605
50	318	13386	570	866	46755	605
51	321	13343	576	827	46828	605
52	322	13307	567	807	46893	604
53	325	13277	544	802	46948	604
54	330	13239	545	788	46994	604
55	332	13213	548	775	47028	604
56	4157	21096	3415	763	32465	604
57	2074	29706	12816	741	16559	604
58	1371	30891	15282	5108	9244	604
59	890	31001	11439	13014	5552	604
60	552	30312	7483	19845	3704	604
61	463	29786	4289	24515	2843	604
62	431	29288	2747	22731	6699	604
63	424	29037	2191	15988	14256	604
64	399	28837	1719	10196	20745	604
65	401	28637	1442	6242	25174	604
66	400	28520	1228	4195	27552	605
67	393	28392	1109	3395	28606	605
68	406	28247	1045	2676	29521	605
69	402	28090	1004	2256	30143	605
70	404	27922	1004	1958	30607	605
71	397	27823	936	1818	30921	605
72	399	27657	911	1734	31194	605
73	406	27527	891	1623	31448	605
74	398	27411	822	1595	31669	605
75	412	27331	771	1510	31871	605
76	407	27260	710	1413	32105	605
77	420	27184	691	1331	32269	605
78	413	27123	691	1199	32469	605
79	418	27063	680	1131	32603	605
80	428	26967	684	1068	32748	605
81	434	26909	673	1035	32844	605

82	432	26835	664	1035	32929	605
83	2062	30379	1439	1017	26998	605
84	1666	36730	4255	1008	18236	605
85	1297	40036	6134	2171	12257	605
86	953	41754	5721	5073	8394	605
87	723	42096	4801	7632	6643	605
88	657	41999	3703	10130	5406	605
89	575	41926	2770	10875	5749	605
90	571	41701	2292	9258	8073	605
91	529	41544	2024	7511	10287	605
92	540	41425	1672	5829	12429	605
93	522	41222	1482	4550	14119	605
94	515	41104	1371	3718	15187	605
95	524	40937	1320	3262	15852	605
96	526	40806	1289	2797	16477	605
97	521	40658	1249	2520	16947	605
98	527	40551	1160	2368	17289	605
99	520	40463	1081	2287	17544	605
100	529	40352	1054	2157	17803	605
101	520	40242	1006	2030	18097	605
102	515	40115	965	1914	18386	605
103	514	40002	943	1787	18649	605
104	521	39853	949	1719	18853	605
105	524	39725	934	1639	19073	605
106	531	39602	889	1611	19262	605

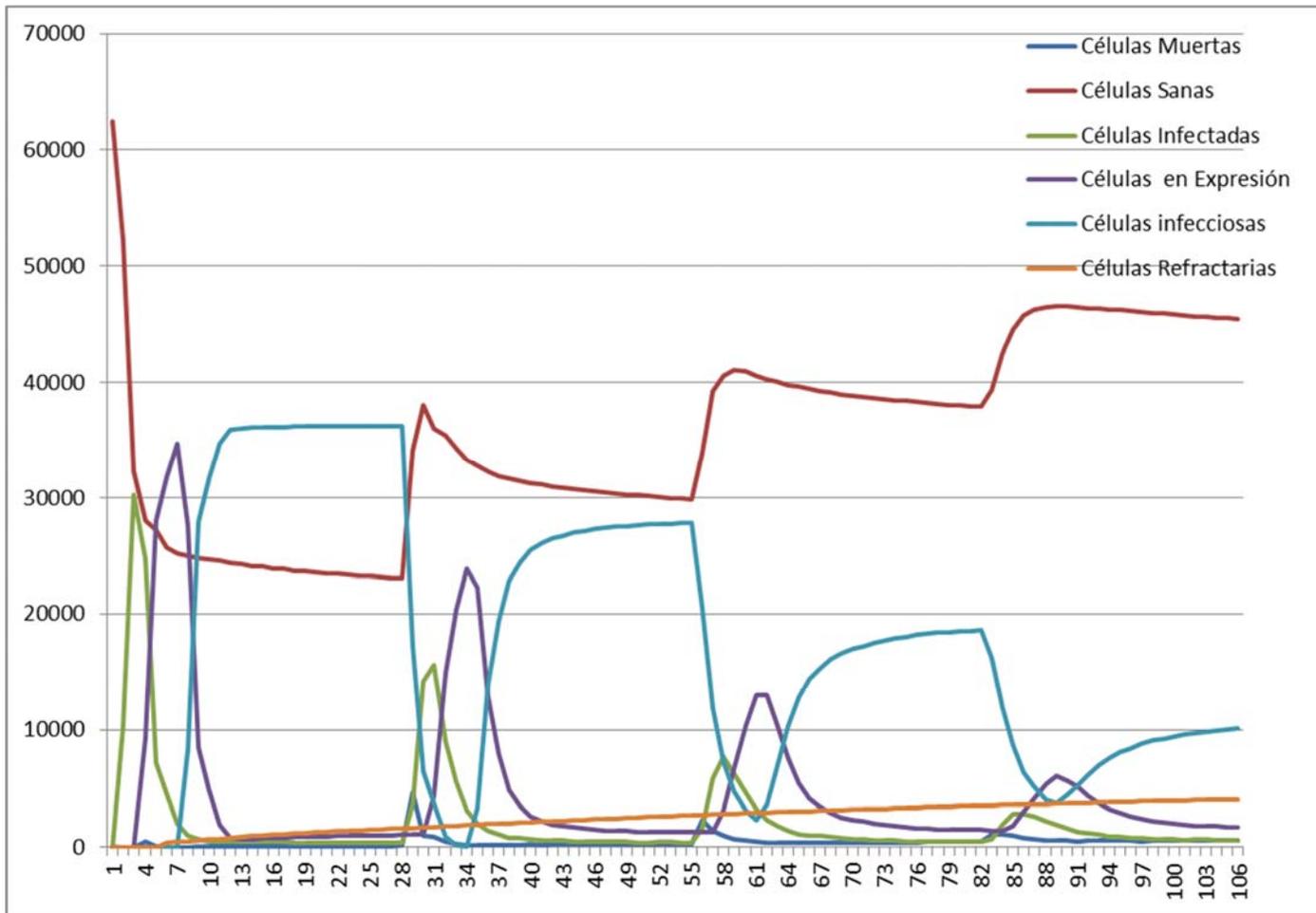
Tabla 4.1.5: Ejecución con Viriones repartidos de forma uniforme en la Lattice Epitelial.

T (Horas)	Células Muertas	Células Sanas	Células Infectadas	Células en Expresión	Células infecciosas	Células Refractarias
1	66	62434	0	0	0	0
2	0	49463	13037	0	0	0
3	30	19538	42932	0	0	0
4	673	8551	41613	11663	0	0
5	163	5767	16173	40386	0	11
6	51	2016	9533	49733	0	1167
7	29	880	4821	55516	0	1254
8	30	648	2137	48340	10371	974
9	35	616	1103	19908	40058	780
10	35	605	728	10758	49669	705
11	34	601	594	5107	55494	670
12	38	596	534	2091	58596	645
13	39	595	513	1708	59019	626
14	40	594	498	1676	59069	623
15	43	591	492	1683	59074	617
16	51	583	496	1684	59076	610
17	56	578	494	1691	59076	605
18	58	576	493	1694	59076	603
19	63	571	496	1697	59076	597
20	63	571	497	1699	59076	594
21	67	567	491	1705	59076	594
22	71	563	492	1706	59076	592
23	75	559	494	1706	59076	590
24	80	554	493	1708	59076	589
25	82	552	491	1710	59076	589
26	84	550	490	1711	59076	589
27	88	546	491	1711	59076	588
28	92	542	491	1711	59076	588
29	6286	15532	3763	1712	34619	588
30	2063	25636	17682	1712	14819	588
31	1572	23935	23381	4985	8039	588
32	860	22487	17470	18904	2191	588
33	337	19981	11989	29395	210	588
34	252	17834	6851	36940	35	588
35	250	16764	3998	37621	3279	588
36	253	15975	2382	26109	17193	588
37	256	15546	1561	16866	27683	588

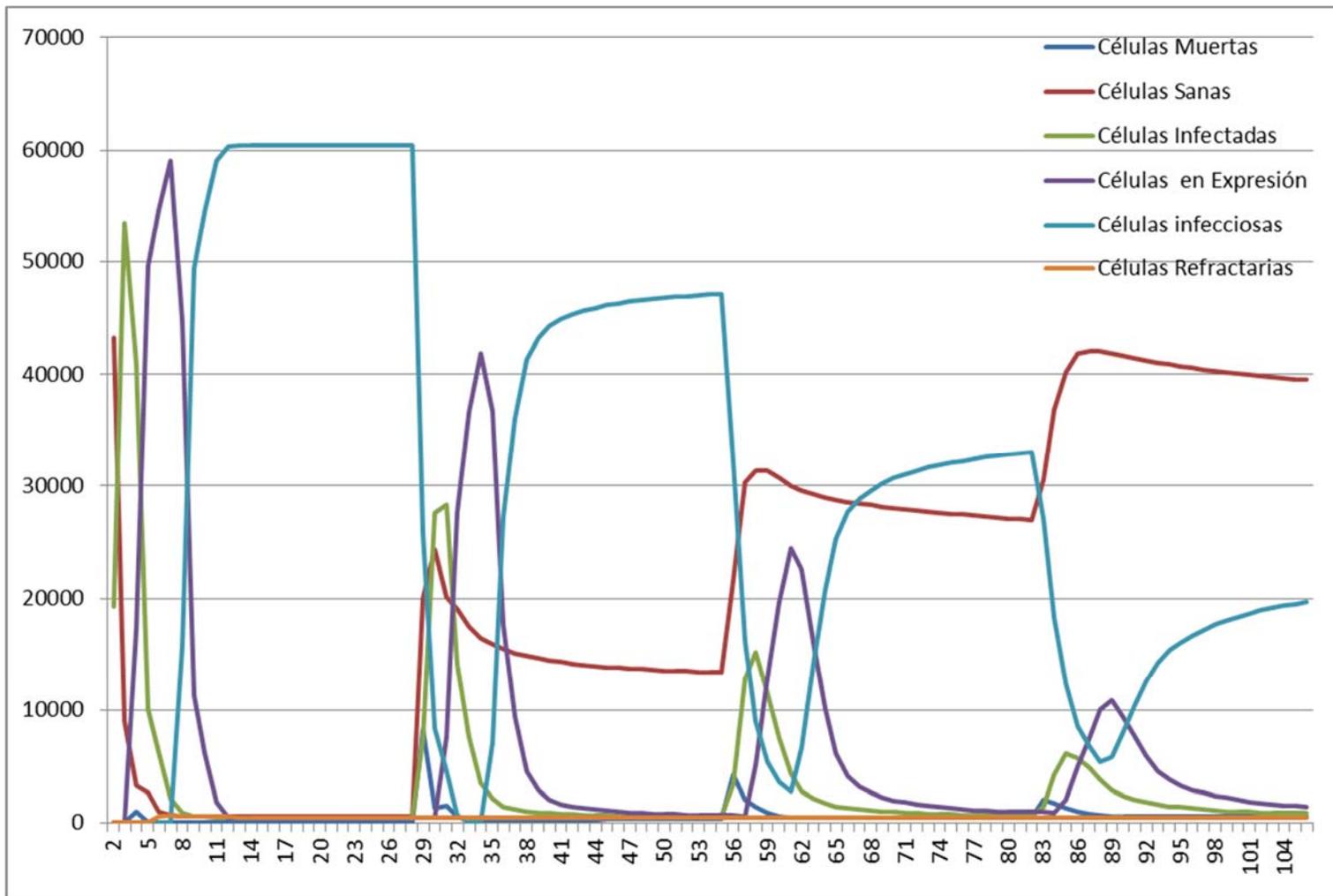
38	262	15239	1128	10055	35228	588
39	263	15029	1000	6438	39182	588
40	266	14817	908	4332	41589	588
41	270	14683	797	3325	42837	588
42	275	14567	704	2795	43571	588
43	276	14480	687	2561	43908	588
44	282	14382	668	2371	44209	588
45	288	14285	656	2233	44450	588
46	294	14204	629	2131	44654	588
47	296	14157	610	2092	44757	588
48	299	14089	601	2056	44868	587
49	307	14037	591	2007	44971	587
50	311	14000	555	1974	45073	587
51	314	13968	553	1942	45137	586
52	317	13950	535	1900	45212	586
53	323	13924	525	1878	45266	584
54	330	13892	533	1827	45334	584
55	331	13871	535	1813	45366	584
56	2807	18319	1562	1805	37423	584
57	2223	26861	6716	1796	24320	584
58	1682	30847	10911	3497	14979	584
59	1282	32423	10923	7989	9299	584
60	799	32496	9419	13877	5325	584
61	602	31678	7051	19191	3394	584
62	499	30850	4805	21658	4104	584
63	432	30287	3578	19526	8093	584
64	417	29707	2603	15552	13637	584
65	414	29291	1984	11541	18686	584
66	400	29001	1582	8288	22645	584
67	398	28796	1376	6474	24872	584
68	394	28520	1240	5065	26697	584
69	408	28318	1117	4168	27905	584
70	407	28140	1005	3621	28743	584
71	405	28035	955	3301	29220	584
72	406	27954	836	3044	29676	584
73	409	27870	769	2833	30035	584
74	416	27801	751	2595	30353	584
75	409	27735	737	2485	30550	584
76	409	27647	732	2341	30787	584
77	415	27556	713	2262	30970	584
78	413	27487	687	2239	31090	584
79	415	27419	667	2206	31209	584
80	420	27358	647	2175	31316	584

81	429	27309	624	2131	31423	584
82	429	27248	623	2083	31533	584
83	1187	28652	874	2042	29161	584
84	1440	32860	2097	2019	23500	584
85	1313	36856	3525	2379	17843	584
86	1189	39849	4287	3731	12860	584
87	997	41454	4434	5280	9751	584
88	789	42288	4176	7395	7268	584
89	702	42588	3569	9070	5987	584
90	626	42558	2959	9491	6282	584
91	577	42504	2547	9114	7174	584
92	546	42243	2210	8163	8754	584
93	540	42059	1931	7011	10375	584
94	530	41890	1661	6025	11810	584
95	516	41829	1460	5373	12738	584
96	506	41734	1256	4727	13693	584
97	514	41571	1233	4190	14408	584
98	508	41405	1199	3730	15074	584
99	513	41258	1117	3492	15536	584
100	505	41122	1037	3268	15984	584
101	514	41001	980	3137	16284	584
102	515	40886	945	3014	16556	584
103	504	40804	918	2884	16806	584
104	511	40737	859	2760	17049	584
105	511	40623	850	2667	17265	584
106	510	40493	863	2584	17466	584

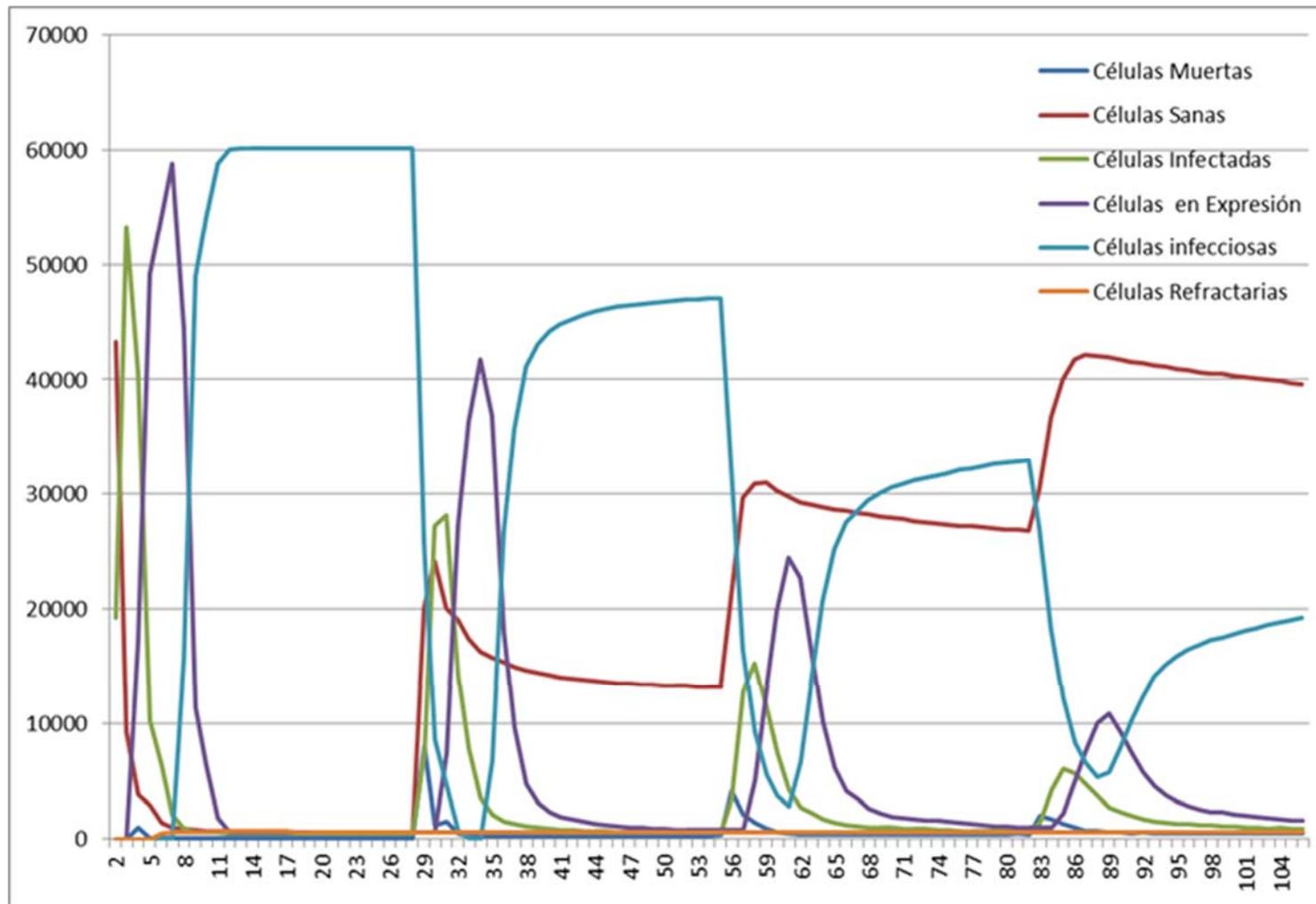
Con los resultados que se obtienen en las tablas 4.1.2- 4.1.5 se genera una gráfica por cada tabla, se obtienen las gráficas 4.1.1-4.1.4:



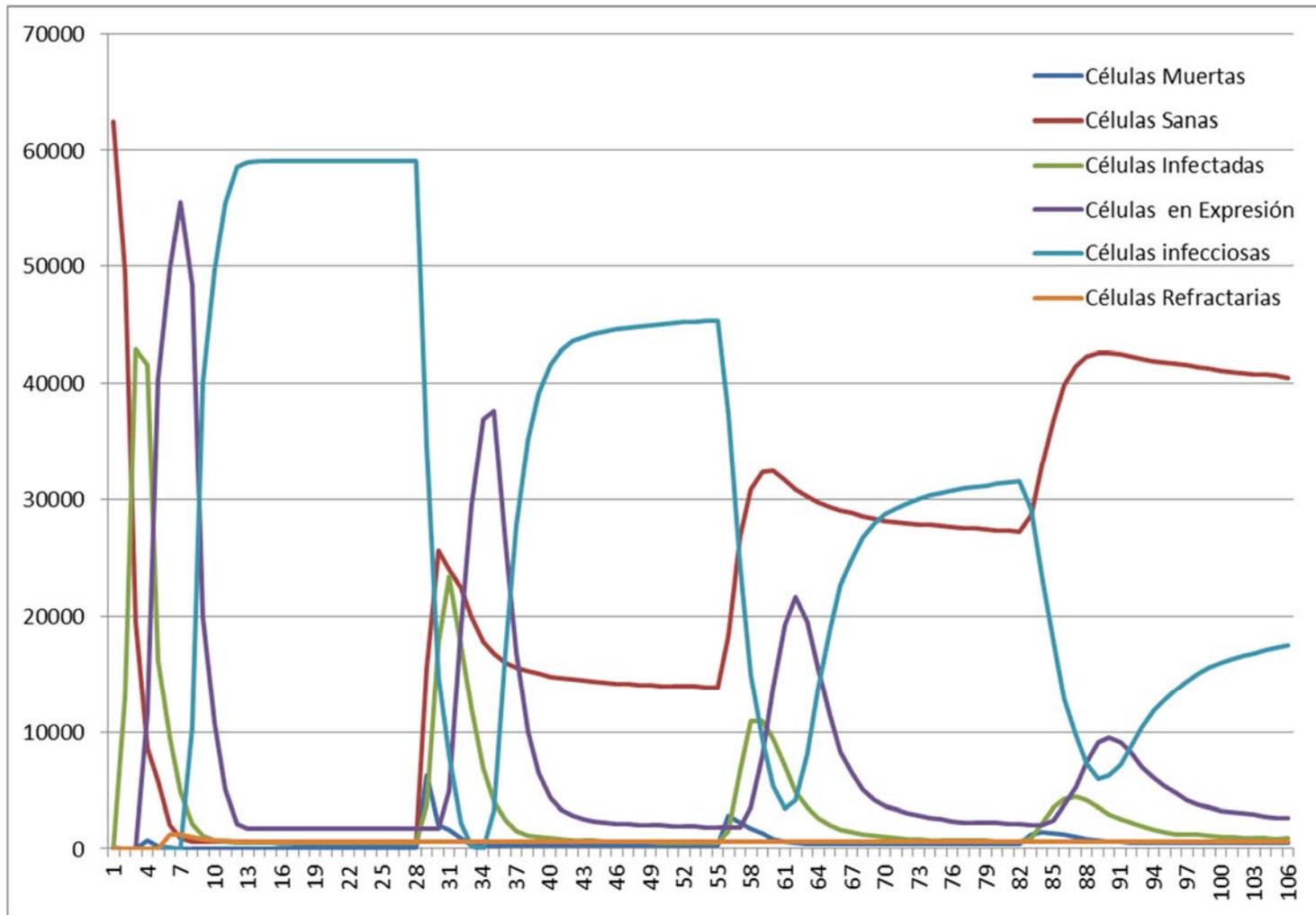
Gráfica 4.1.1: Se genera a partir de la tabla 4.1.2.



Grafica 4.1.2: Se genera a partir de la tabla 4.1.3.



Grafica 4.1.3: Se genera a partir de la tabla 4.1.4.



Grafica 4.1.4: Se genera a partir de la tabla 4.1.5.

## RESULTADOS

Se puede comprobar que cada tabla corresponde con las gráficas, el estado inicial de la Lattice Epitelial es en estado sana, con una pequeña cantidad de células muertas, las cuales varían en cada una de las simulaciones, pero al ser una diferencia mínima no juega un papel decisivo dentro de la ejecución.

Se puede apreciar que en las 4 ejecuciones realizadas el comportamiento que se genera, se da de la siguiente manera. (Difieren en tiempos dentro de la ejecución pero el comportamiento se da de forma general en estos intervalos de tiempo.)

**0 a 10 horas:** Al iniciarse con un alto número de Viriones la infección se propagó rápidamente y gran parte del tejido paso a un estado de: Infecciosa o Expresión.

**10 a 30 horas:** Muchas de las células que estaban infectadas o en estado de Expresión, pasan a un estado de infecciosa, es decir comienza a generar Viriones, manteniéndose así hasta las 30 horas.

**30 a 33 horas:** El sistema inmune empieza a reaccionar y empieza a matar gran parte de las células en estado infecciosa.

**33 a 55 horas:** La infección parece resistirse y vuelve a infectar una buena parte del tejido por lo que gran parte de las células que estaban en estado de infectadas o en expresión pasan a un estado infecciosa.

**55 horas en adelante:** Podemos observar que el tejido empieza a recuperarse por lo que el número de células sanas empieza a incrementarse, cada cierto intervalo de tiempo (20 horas aproximadamente), existe un pico en la gráfica ya que la infección parece tomar un poco de ventaja, pero el sistema inmune responde bien y cada vez los picos mostrados en la gráfica son más pequeños. (Infecciosa, Expresión, Infecciosa), intuyendo que poco a poco el tejido pasa a tener a la mayoría de las células en estado sana.

Destaquemos que en la ejecución mostrada en la **gráfica 4.1.1** el comportamiento fue más “estable” ya que la infección no se propago de forma exponencial como en los 3 restantes. (Se mostrará el por qué en los siguientes puntos).

Se puede apreciar en las Gráficas **4.1.2, 4.1.3, 4.1.4** que el comportamiento es casi idéntico, pero existen pequeñas diferencias en los picos de cada gráfica por lo que podemos asegurar que los tiempos de recuperación de la Lattice presenta una mejora en tiempos ligeramente diferentes, en este caso dado por horas.

Esto lo podemos observar si tomamos los datos de un mismo tiempo  $t$  (en horas) de cada tabla mostrada anteriormente, obteniéndose la siguiente tabla:

T (horas) 80	Células Muertas	Células Sanas	Células Infectadas	Células en Expresión	Células infecciosas	Células Refractarias
Tabla 9.1	470	38027	512	1504	18496	3491
Tabla 9.2	443	27083	709	1004	32793	468
Tabla 9.3	428	26967	684	1068	32748	605
Tabla 9.4	420	27358	647	2175	31316	584

Tabla 4.1.6. Se obtiene a partir de  $t=80$  de las 4 tablas.

Podemos obtener los siguientes enunciados:

El número de células muertas se mantiene en un mismo rango.

Las células Sanas en la tabla 4.1.1 son alta debido a que su tasa de recuperación es más rápida y la infección fue menos que las restantes.

El número de células infectadas también se mantiene en un mismo rango, siendo el menor el de la tabla 4.1.1 y el mayor la tabla 4.1.2

El número de células en expresión son muy semejantes cuando se inicializa la infección en uno de los cuadrantes y difieren significativamente que cuando se inicia en el centro o de manera uniforme.

Las células en estado infecciosa se mantienen en un rango semejante para la tabla 4.1.2, 4.1.3, 4.1.4, pero para la tabla 4.1.1 es casi un 50% menos que el resto.

Por ultimo podemos ver que el número de células en estado refractario para la tabla 4.1.1 aventaja en gran medida al resto por lo que se puede asegurar que la infección es cada vez menos a comparación de las demás.

En la tercera parte de la ejecución se puede observar lo anterior de distinta forma, como se muestra en las siguientes imágenes:

Tabla 4.1.7: Estado-color dentro de la ejecución de forma gráfica.

Color	Estado
Verde	Sana
Rojo	Infectada
Amarillo	Expresión
Café	Infecciosa
Azul	Refractaria
Blanco	Muerta

Ejecución número 1: Se inyecta Viriones en el centro de la Lattice.

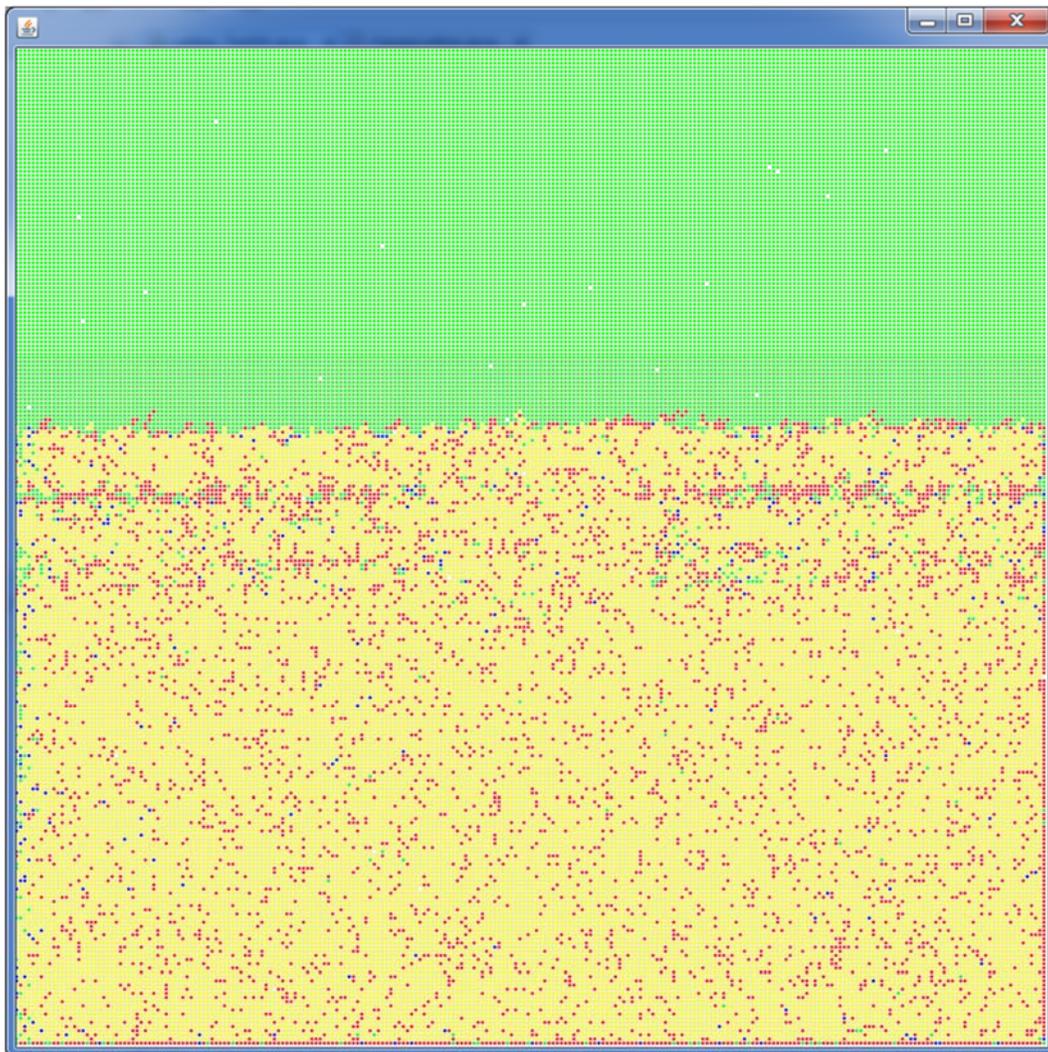


Imagen 4.1.1:  $t=5$  horas

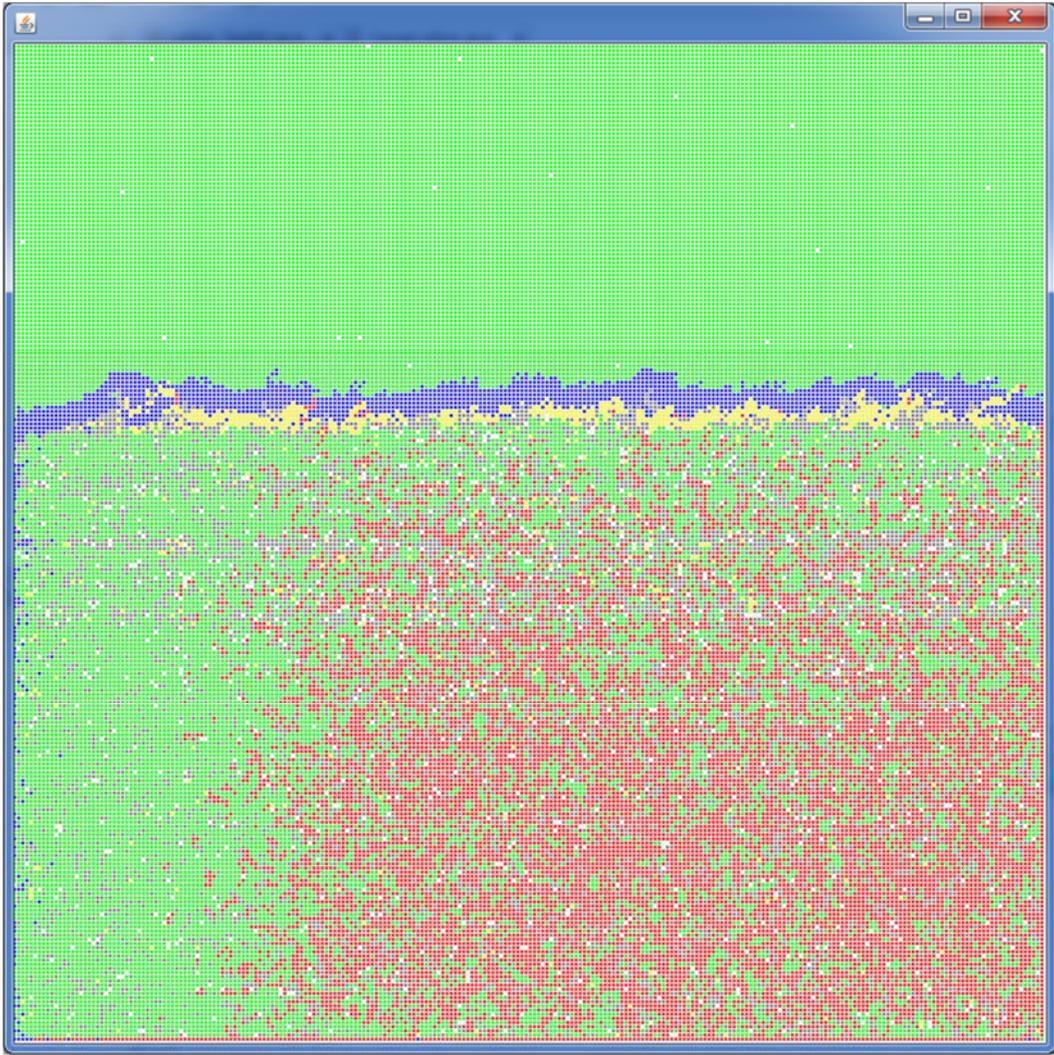


Imagen 4.1.2:  $t=25$  horas

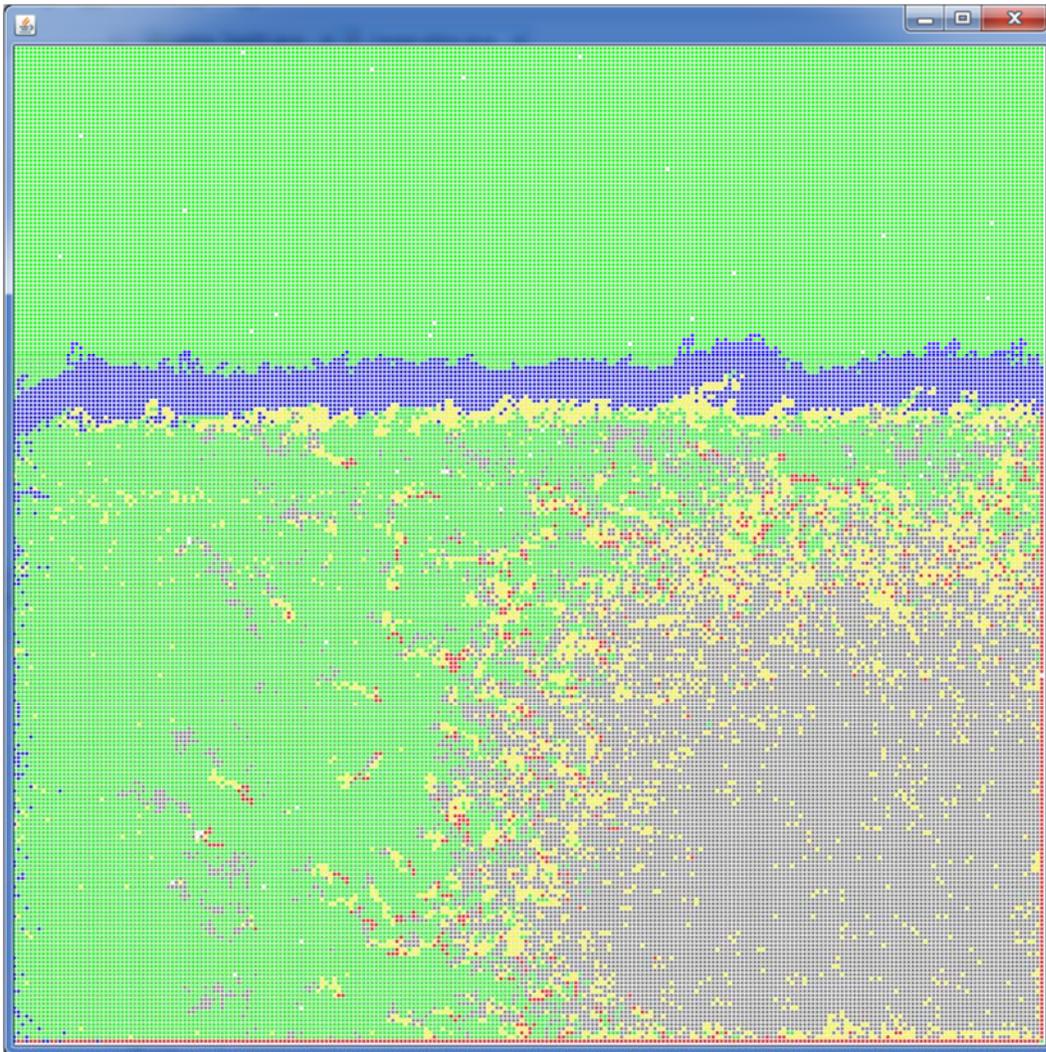


Imagen 4.1.3:  $t= 80$  horas

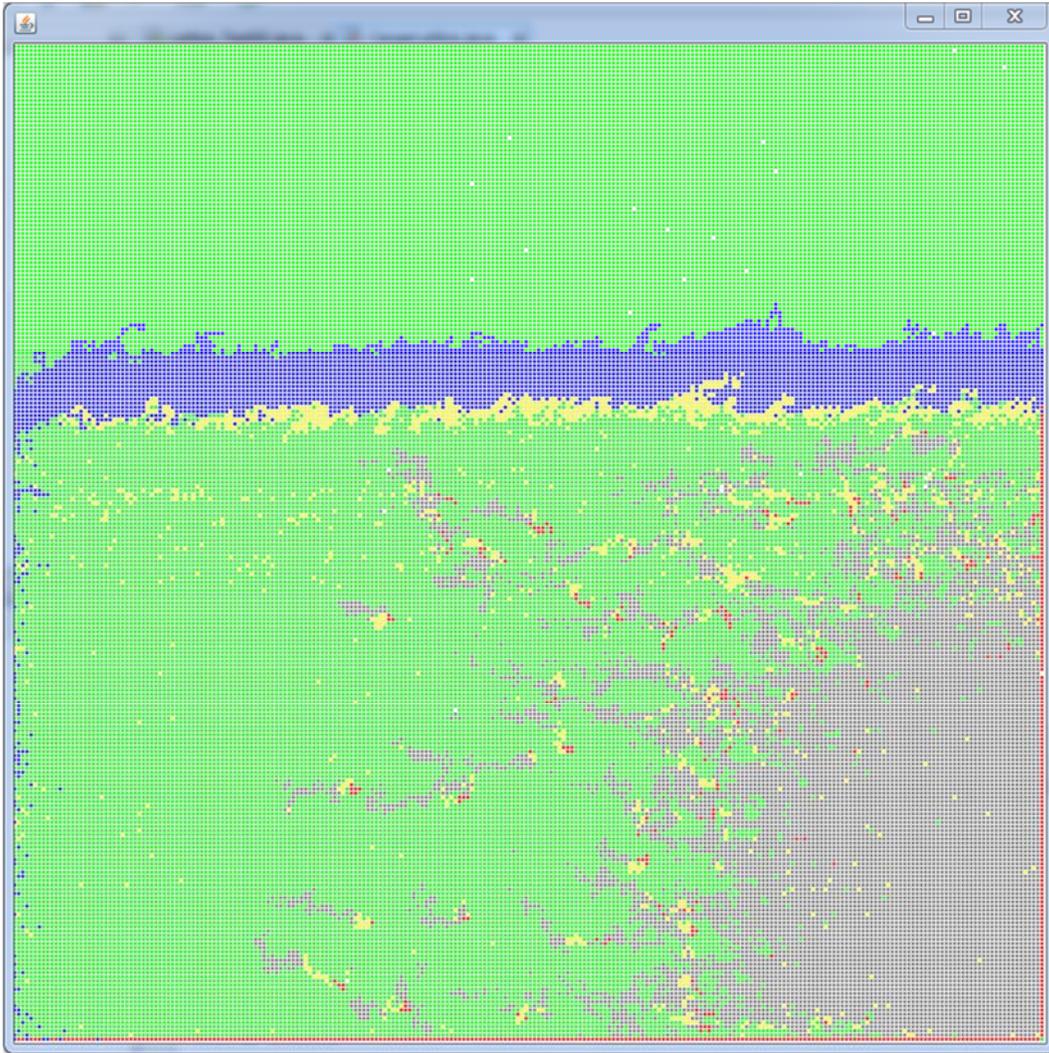


Imagen 4.1.4 = 106 horas

Esta ejecución se realizó 5 veces con resultados similares, se puede observar que aunque la infección se inicializó en el centro, este se propagó solo al cuadrante 3 y 4, y se contuvo en los cuadrantes restantes, por ese motivo la infección no fue tan grande y el tiempo de recuperación fue más eficiente que en los otros 4 casos. En esta ejecución se formó una barrera de células en estado refractario (color azul) esto debido a que los anticuerpos, células NK, APC y B contuvieron de forma eficiente la infección.

Ejecución número 2: Se inyecta Viriones solo en el cuadrante 2

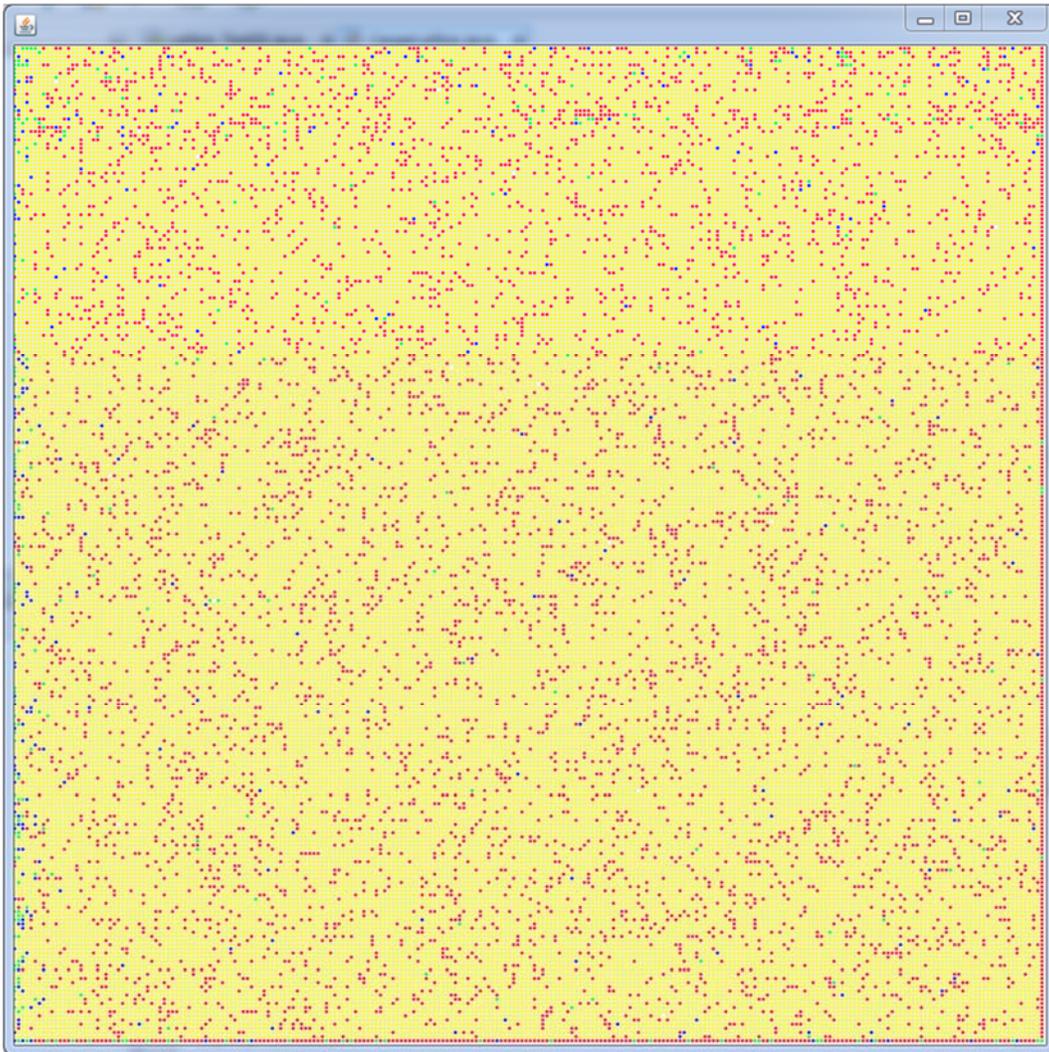


Imagen 4.1.5 = 5 horas

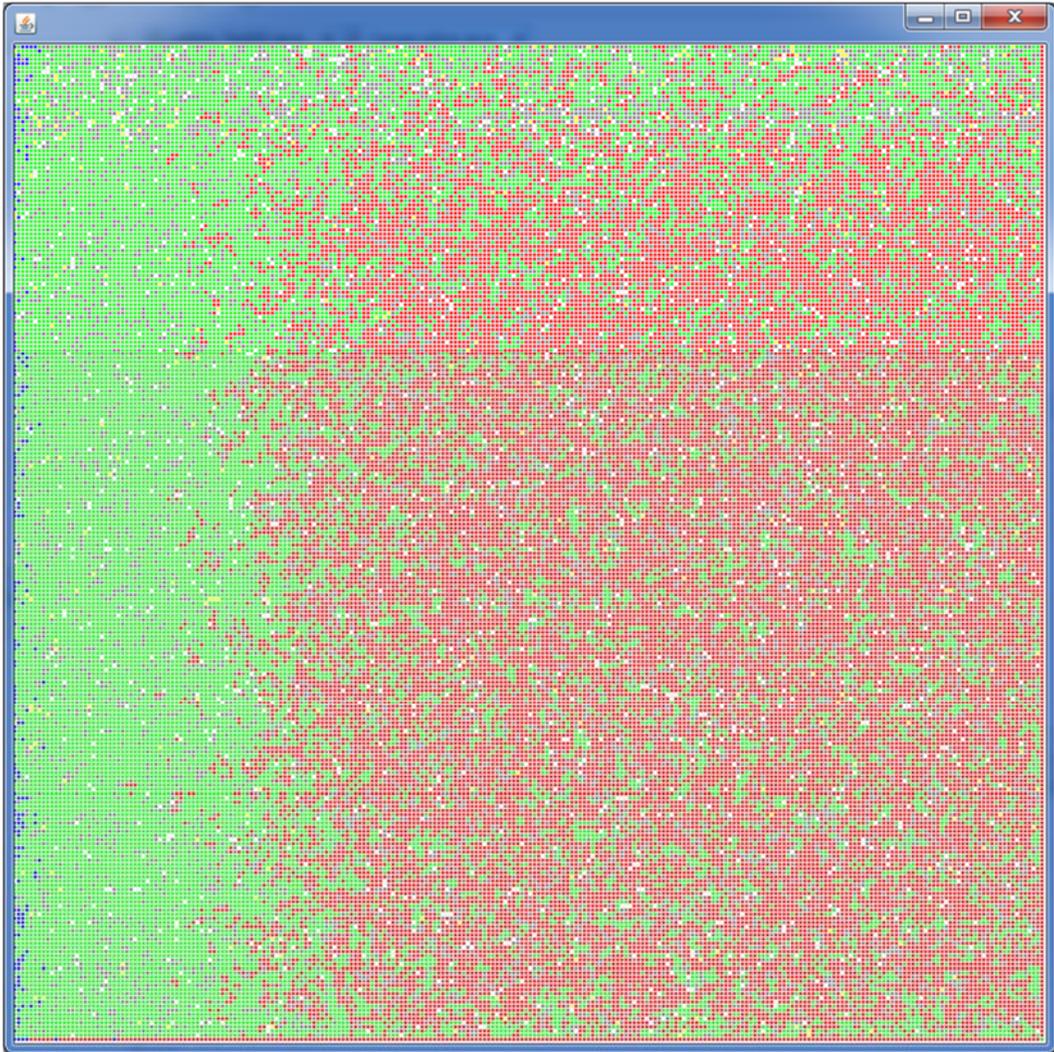


Imagen 4.1.6 = 25 horas

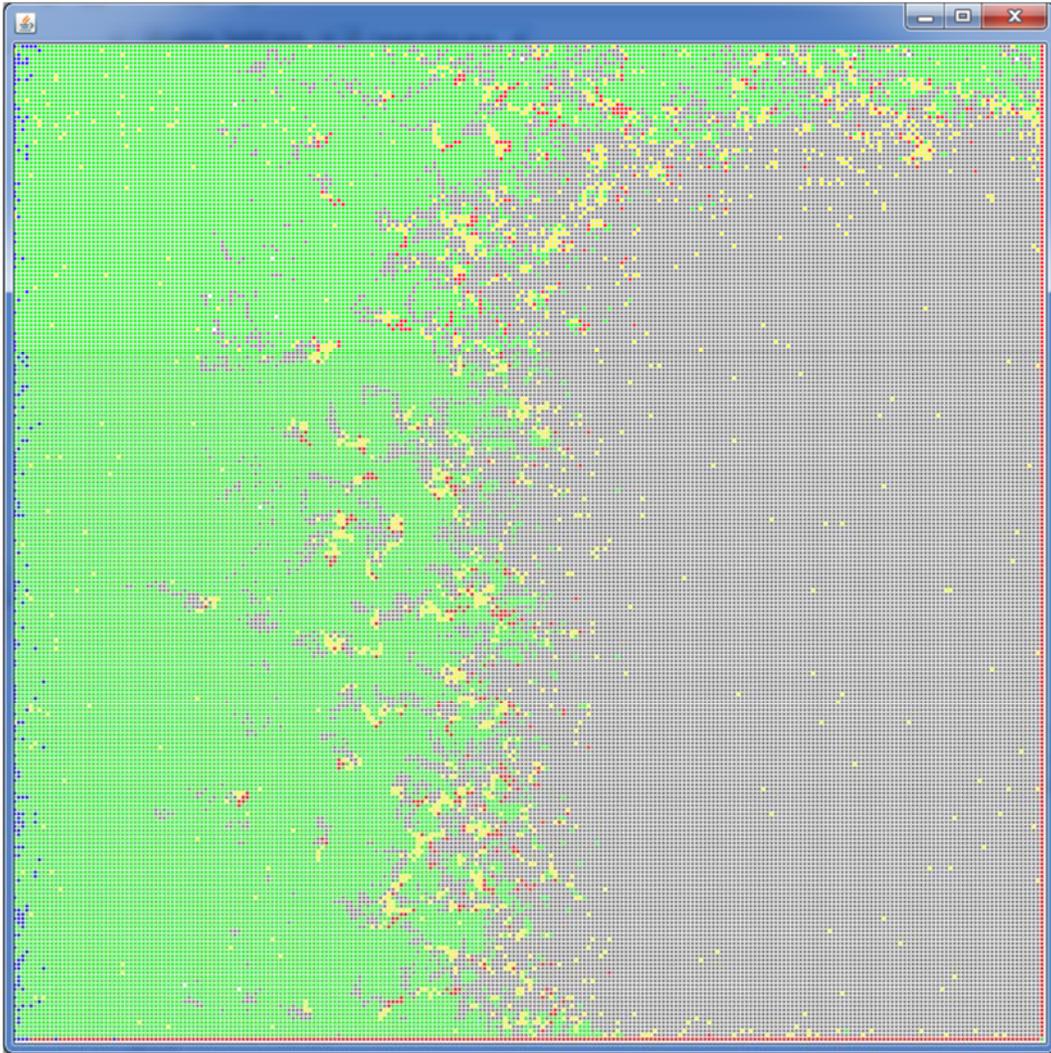


Imagen 4.1.7 = 80 horas

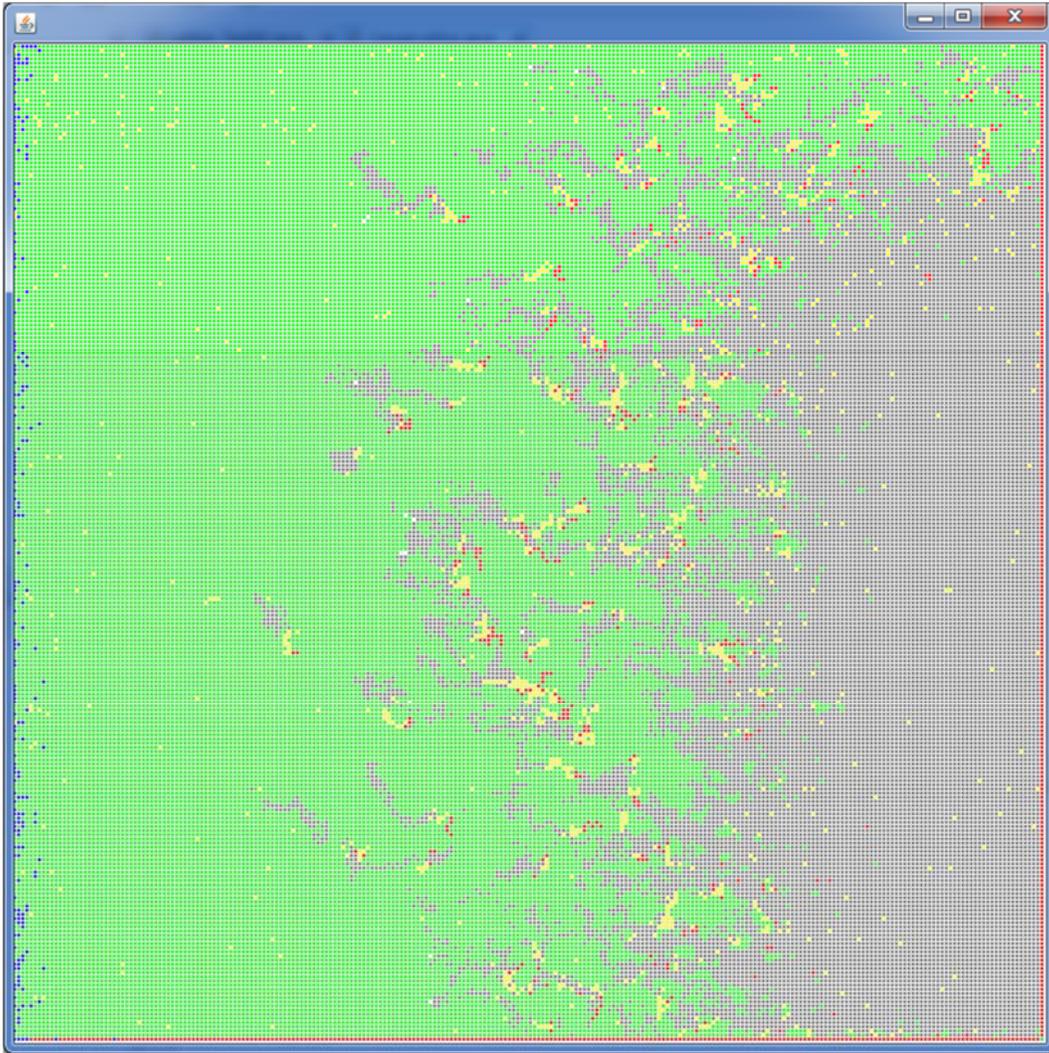


Imagen 4.1.8 = 106 horas

En esta ejecución podemos notar que en la imagen 7.2.1 toda la Lattice pone a las células en estado de expresión, pero al ser un número considerable las células B (principalmente) entran en acción, ya que identifican rápidamente a las células infectadas y las pasan a un estado sano y empiezan a producir anticuerpos, a mayor cantidad de células infectadas o estado de expresión mayor producción de anticuerpos, contando además que su tiempo de vida es muy alta 336 horas. Por lo que promueve la recuperación del tejido de forma drástica, la infección se va disminuyendo de izquierda a derecha, puede corroborarse en las imágenes 7.2.2, 7.2.3 y 7.2.4.

Ejecución número 3: Se inyecta Viriones solo en el cuadrante 4

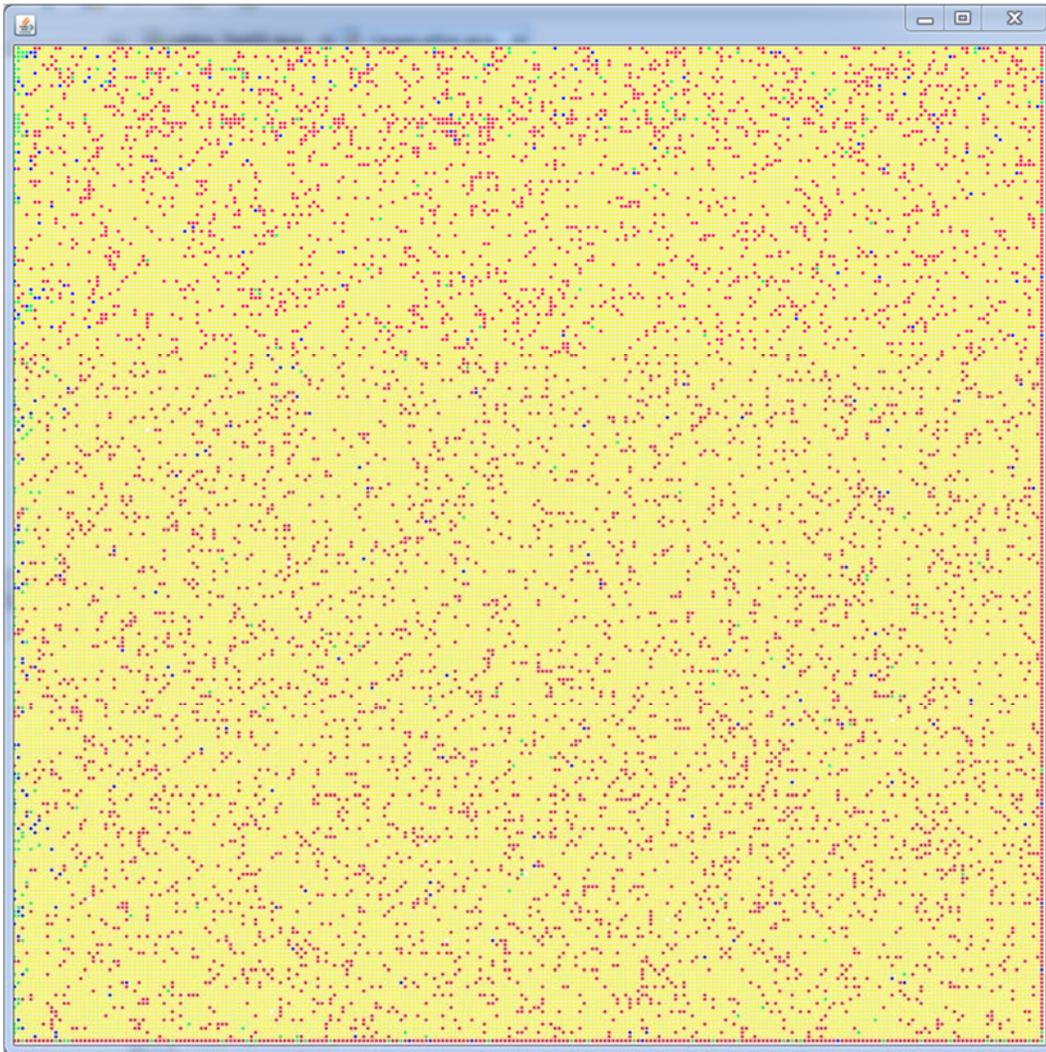


Imagen 4.1.9 = 5 horas

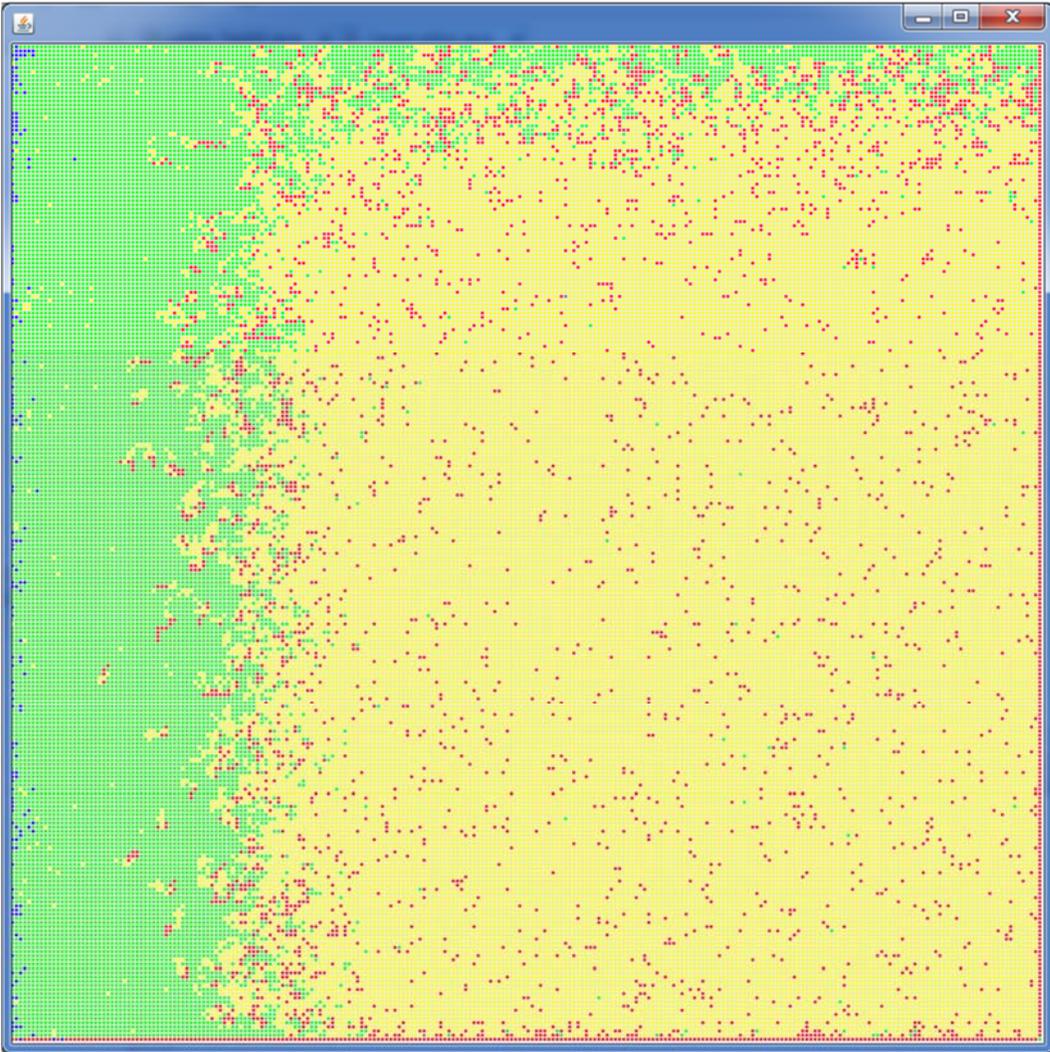


Imagen 4.1.10 = 25 horas

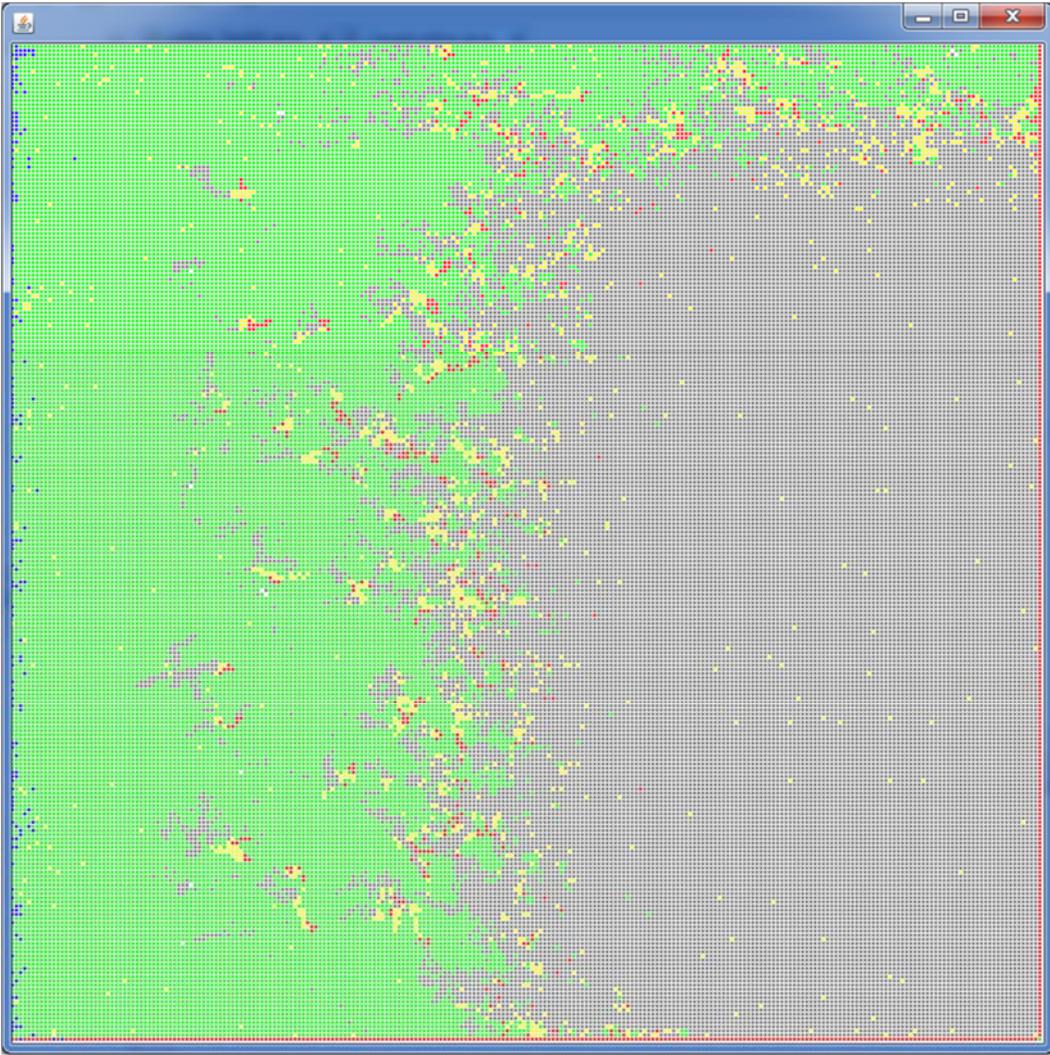


Imagen 4.1.11 = 80 Horas

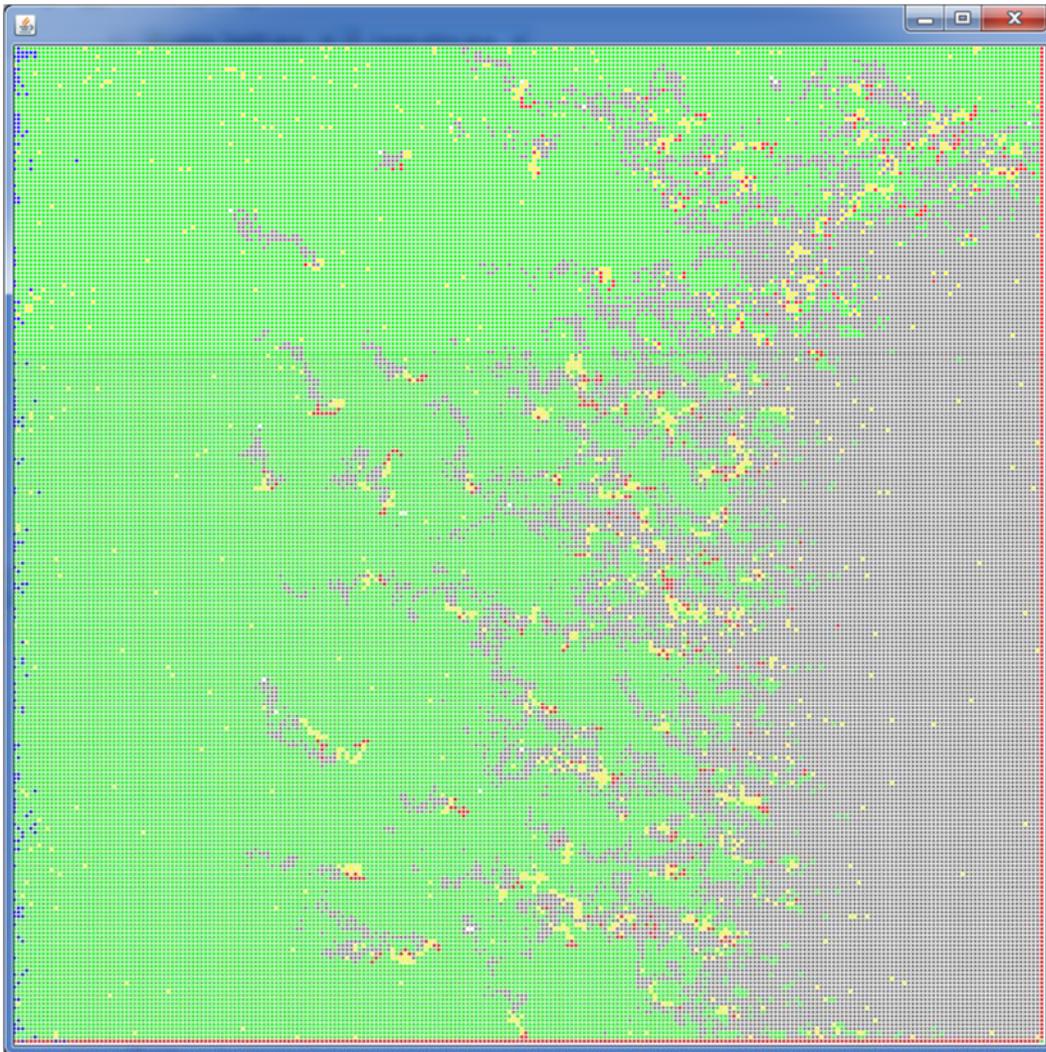


Imagen 4.1.12 = 106 Horas

El comportamiento es semejante a la ejecución anterior, estas imágenes podemos observar que las células que están en estado de infectada o infecciosa están siendo aisladas por el sistema inmune, podemos usar la siguiente expresión para describirlo: **Divide y vencerás**, de igual forma se puede ver que la recuperación se da de izquierda a derecha.

Ejecución número 4: Se inyecta Viriones por toda la Lattice.

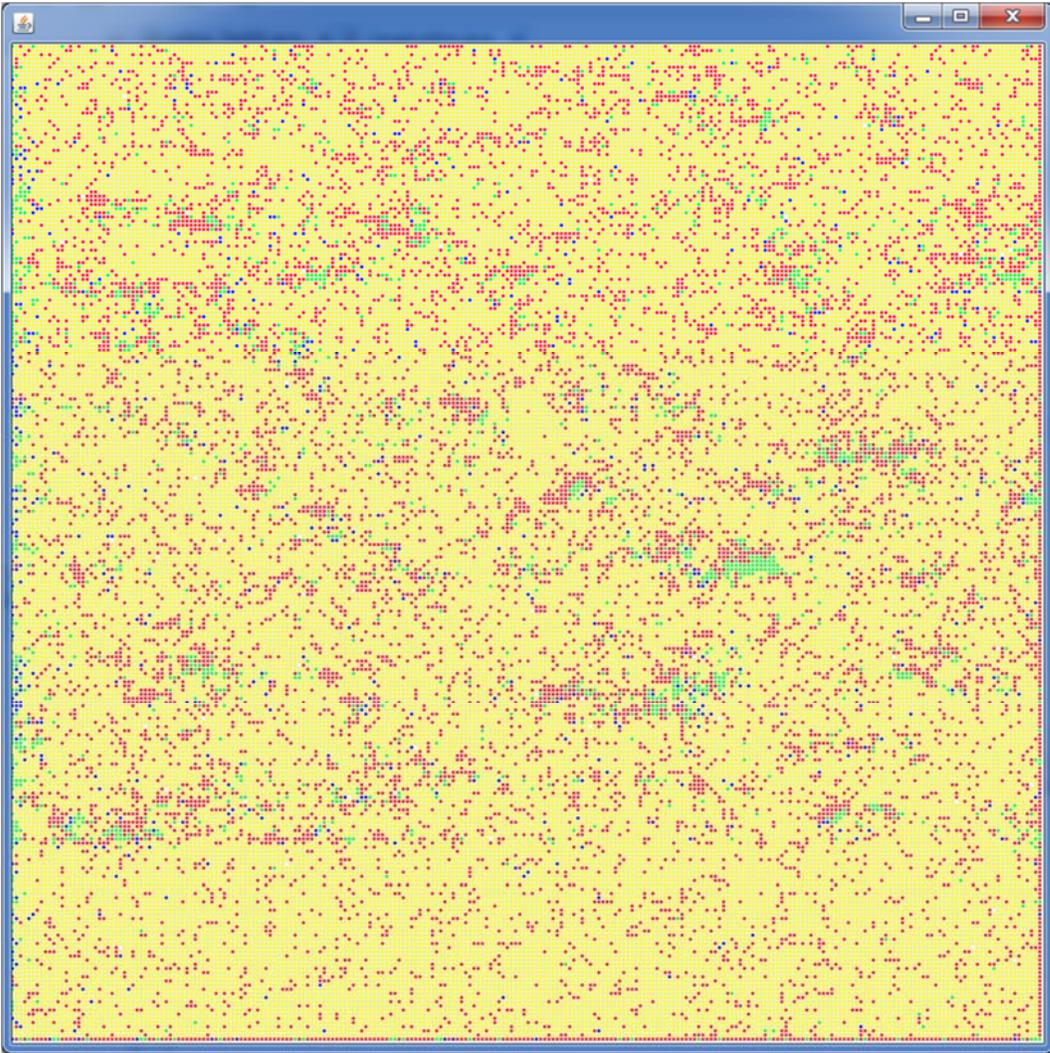


Imagen 4.1.13 = 5 Horas

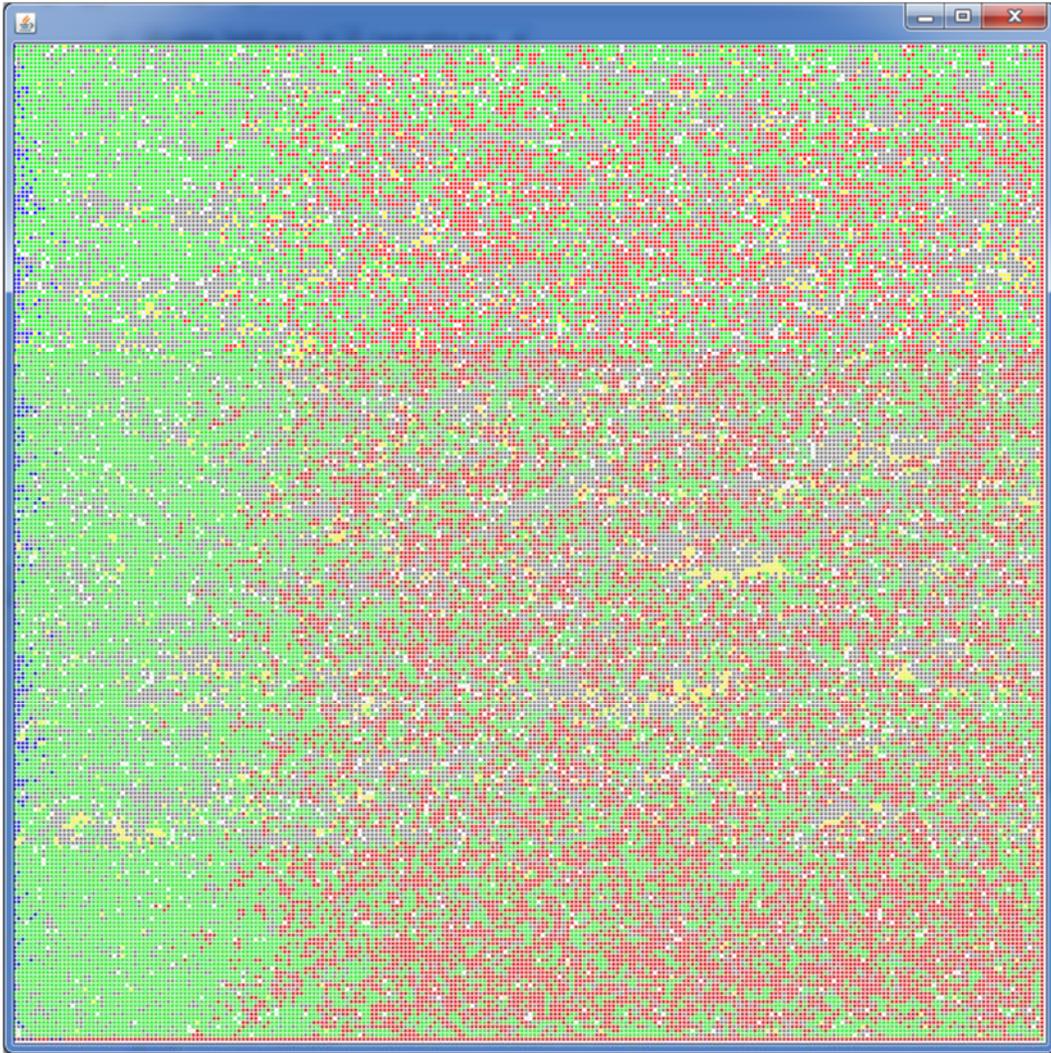


Imagen 4.1.14= 25 Horas

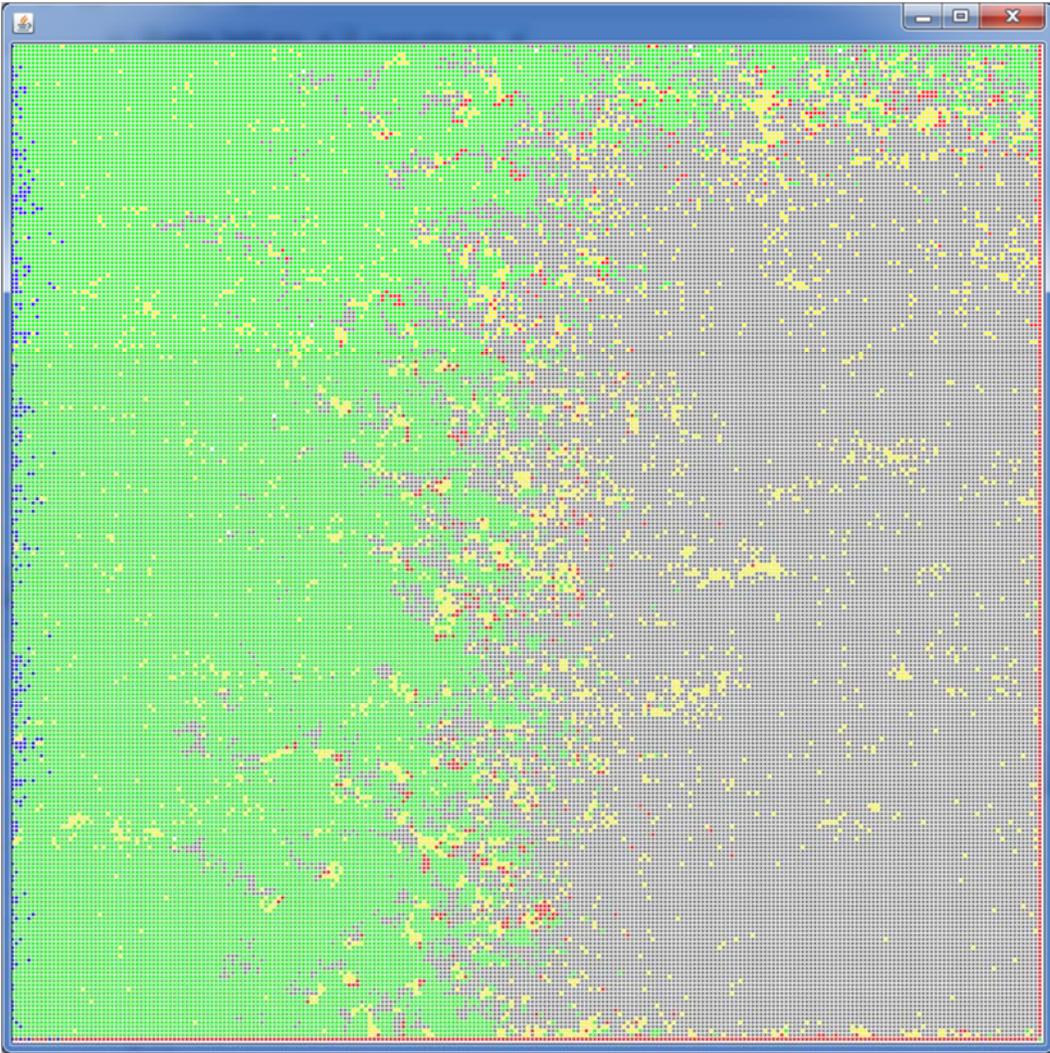


Imagen 4.1.15 = 80 Horas

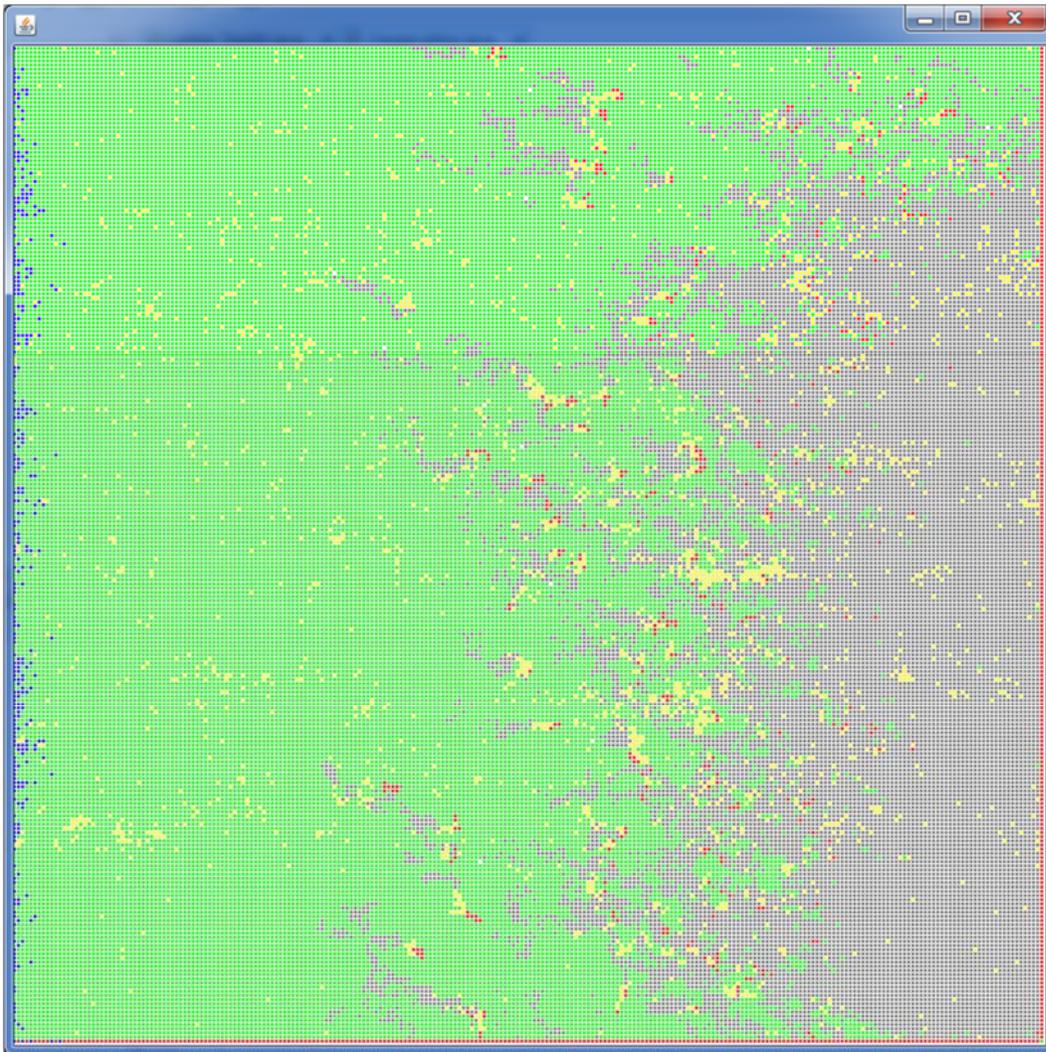


Imagen 4.1.16= 106 Horas

En la imagen 7.4.4 se puede observar que el número de células en estado infectado es considerable, pero que el sistema inmune reacciona de buena forma y su comportamiento es semejante a las demás ejecuciones.

El principal motivo de que nuestro tejido se recuperará en las 4 ejecuciones se debe a que se mantuvo una buena cantidad de células defensivas dentro de LA Lattice, destacamos también que la célula B descrita en nuestro modelo cuenta con una vida alta 336 horas y al entrar en contacto con una célula infectada empieza a producir anticuerpos, mientras más células infectadas existan, más fácil será localizarlas y generar anticuerpos, si el tejido perteneciera a un organismo con deficiencia de ciertos nutrientes o anticuerpos es seguro que la infección se expandiría sin control, poniendo en riesgo la vida del organismo.

# Capítulo 5

## 5.1 CONCLUSIONES Y TRABAJO A FUTURO

En este capítulo se hablará sobre los objetivos propuestos y un análisis de ellos, de igual forma, se dará propuestas que pueden ser integradas a este trabajo terminal, que permitan mejorar el trabajo realizado.

Después de la realización de diferentes experimentos computacionales con el sistema desarrollado en este trabajo terminal se concluye lo siguiente:

Se cumplió el objetivo general, así como los objetivos particulares establecidos en este trabajo terminal

El sistema es computacionalmente eficiente, reproduce las características dinámicas básicas de una infección viral, muestra el comportamiento del mismo y nos permite obtener información relativa a diferentes casos de infección que se pueden generar, producto de cambiar los valores de los parámetros del modelo diseñado.

El sistema recupera los datos generados en la simulación y en base a ello se generan las gráficas cartesianas necesarias para su estudio; además, se muestra la dinámica de la infección en la Lattice, por lo que se obtiene una idea completa de la infección.

En este trabajo solo se muestran las simulaciones que arrojan información valiosa, por el tipo de hardware disponible ya no se mostraron las gráficas que obtienen el tiempo de vida de cada célula, que considero es un factor a tomar en cuenta; esto haría que la simulación requiriera más tiempo de computo.

### MEJORAS O PROPUESTAS PARA UN TRABAJO FUTURO DE NUESTRO SISTEMA.

El sistema modela las características básicas de una infección, por lo que algunos puntos que pueden mejorarse son:

- 1.- Las células utilizadas en el autómata celular diseñado son de forma hexagonal por lo que solo se pueden mover en 6 puntos posibles, por lo que una posible mejora sería utilizar diagramas de Voronoi, esto permitiría tener en el autómata celular, células no regulares con diferente número de lados, lo cual sería una mejor aproximación a un tejido biológico.
- 2.- Incrementar el tamaño de la Lattice del autómata, lo cual podría dar lugar a obtener más comportamientos emergentes del modelo diseñado.
- 3.- Implementar el sistema en un ambiente paralelo, lo cual permitiría considerar un mayor número de subfenómenos del problema y un menor tiempo de ejecución.

## **BIBLIOGRAFÍA:**

- [1] S. Welburn, D. Molyneux and I. Maudlin, "Beyond Tsetse – Implications for Research and Control of Human African Trypanosomiasis Epidemics", *Trends in Parasitology*, vol. 32, no. 3, pp. 230-241, 2016.
- [2] C. Wu, M. Wang, X. Lu, K. Chong, J. He, C. Yau, M. Hui, X. Cheng, L. Yang, B. Zee, R. Zhang and M. He, "Concurrent epidemics of influenza A/H3N2 and A/H1N1pdm in Southern China: A serial cross-sectional study", *Journal of Infection*, vol. 72, no. 3, pp. 369-376, 2016.
- [3] G. Huang, "Function optimization algorithm based on SIRQV epidemic dynamic model", *Journal of Computational Science*, vol. 8, pp. 62-92, 2015.
- [4] M. STRAIN, D. RICHMAN, J. WONG and H. LEVINE, "Spatiotemporal Dynamics of HIV Propagation", *Journal of Theoretical Biology*, vol. 218, no. 1, pp. 85-96, 2002.
- [5] R. Zorzenon dos Santos and A. Bernardes, "Immunization and Aging: A Learning Process in the Immune Network", *Phys. Rev. Lett.*, vol. 81, no. 14, pp. 3034-3037, 1998.
- [6] A. Holko, M. Mędrek, Z. Pastuszak and K. Phusavat, "Epidemiological modeling with a population density map-based cellular automata simulation system", *Expert Systems with Applications*, vol. 48, pp. 1-8, 2016.
- [7] W. Li and X. Guo, "Using Cellular Automata to study the effect of competition for epidemic diseases", *Procedia Environmental Sciences*, vol. 13, pp. 1010-1018, 2012.
- [8] Lucio Martínez Victorino Waldemar, *Modelación y simulación de la dinámica del VIH y el sistema inmunológico usando autómatas celulares*, proyecto terminal, División de ciencias básicas e ingeniería, universidad autónoma metropolitana Azcapotzalco, México, Julio, 2010.
- [9] Andres Finkelsteyn, *Epidemias en Redes Dinámicas*, Tesis de la Carrera de Maestría en Ciencias Físicas, Instituto Balseiro, universidad Nacional de Cuyo, Comisión Nacional de energía Atómica, San Carlos de Bariloche, Argentina, Diciembre 2011.
- [10] U. Moran, R. Phillips and R. Milo, "SnapShot: Key Numbers in Biology", *Cell*, vol. 141, no. 7, pp. 1262-1262.e1, 2010.
- [11] Wolfram, S. (1986). *Theory and applications of cellular automata* (Vol. 1, pp. x+-560). Singapore: World scientific.
- [12] Abul K. Abbas, Andrew H. H. Lichtman, and Shiv Pillai. *Cellular and Molecular Immunology*. Elsevier, 8 edition, August 2014.
- [13] 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.

[14] Smith, A. M., & Perelson, A. S. (2011). Influenza A virus infection kinetics: quantitative data and models. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Systems Biology and Medicine*, 3(4), 429-445.

[15] 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.

[16] 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.

[17] Tatsuzo Nagai and Hisao Honda. A dynamic cell model for the formation of epithelial tissues. *Philosophical Magazine Part B*, 81(7):699 {719, 2001.

[18] 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.

[19] Rino Rappuoli and Giuseppe Del Giudice, editors. *Influenza Vaccines for the Future*. Springer Basel, 2 edition, 2011.

[20] McMichael, A. J., Gotch, F. M., Noble, G. R., & Beare, P. A. (1983). Cytotoxic T-cell immunity to influenza. *The New England journal of medicine*, 309(1), 13-17.

[21] Alfonso Balbuena Sánchez, Modelación de la patogenia en la Influenza A con autómatas celulares, CIC, México, abril de 2016.

## APENDICE A: ENTREGABLE FINAL

El diseño de nuestro autómatas consiste en una Lattice de 250 x 250.

La célula del autómatas es un hexágono, ya que es el polígono más parecido a una célula de un tejido. Por lo que el desplazamiento se da en 6 direcciones de la siguiente manera:

Si la posición en la Lattice es par:

P (i, j): sus seis vecinos serían:

$$P1 = (i-1) (j+0),$$

$$P2 = (i-1) (j+1),$$

$$P3 = (i+0) (j+1),$$

$$P4 = (i+1) (j+0),$$

$$P5 = (i+0) (j-1),$$

$$P6 = (i-1) (j-1)$$

Si la posición en la Lattice es impar:

$$P1 = (i-1) (j+0),$$

$$P2 = (i+0) (j+1),$$

$$P3 = (i+1) (j+1),$$

$$P4 = (i+1) (j+0),$$

$$P5 = (i+1) (j-1),$$

$$P6 = (i+0) (j-1)$$

Se muestra la descripción de nuestro autómatas celular, se puede observar a detalle las variables utilizadas, los parámetros contemplados y su comportamiento o función de evolución del conjunto de autómatas.

### CÉLULA EPITELIAL:

Será nuestra célula base, ya que será el objetivo del virus de la influenza, se le denotará como CE [i, j], donde [i, j] es la tupla que define la posición dentro de la Lattice (L)

Estados de una célula epitelial:

- Sana:
- Infectada: Representa que por lo menos un Virión ya ha ingresado a la célula..
- Expresión: Estado en el que la célula infectada ya está sintetizando Viriones.
- Infecciosa: En este estado la célula infectada ya realiza la liberación de Viriones.

- Refractaria: Un 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.

#### Parámetros del modelo de la célula epitelial

- VIDA CEL: Tiempo de vida de una célula epitelial.
- TIEMPO EXPR: Tiempo en el cual la célula se encuentra sintetizando Viriones
- TIEMPO INFECCIOSA: 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 EXPLOSIÓN: Numero de Viriones liberados por una célula epitelial.
- 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
- NUM IFN: Numero de partículas de IFN liberadas
- MAX IFN: Numero 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

La función de transición local para cualquier CE  $(i, j) \in L$  está 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.
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.
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 INFECCIOSA.
4. Una célula epitelial que se encuentre en el estado Infecciosa pasa a un estado de Muerta, si el tiempo que ha estado en estado Infecciosa es mayor que:

$TVIDA\ INFECCIOSA = VIDA\ INFECTADA - (TIEMPO\ EXPR + TIEMPO\ INFECCIOSA)$

Entonces:

$Edad\ Infecciosa > TVIDA\ INFECCIOSA \rightarrow Muerta$

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

$Pdiv = 1 / (A\ Tiempo\ Div) ((\#C:E\ vecinas\ Sana\ Muerta\ o\ PostR) / (\#C:E\ vecinas))$

X con probabilidad uniforme de (0.1)

$X \leq Pdiv = Muerta \rightarrow Sana$

6. Una célula epitelial Infecciosa producirá:

$NUM\ TOTAL\ VIRIONES = (Mag\ explosión) / (Prop\ infectividad)$

Viriones cada TIEMPO LIBERACION VIRION.

7. Una célula epitelial en estado Expresión o Infecciosa producirá NUM IFN interferones cada TIEMPO LIBERACION IFN.

8. Una célula epitelial sólo podrá estar TIEMPO REFR en estado Refractaria, después pasa a estado Sana.

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

## VIRIÓN

Es el virus de la Influenza tipo A.

Estados de un Virión:

- Activo
- Inactivo

Parámetros de un Virión:

- VIDA VIRION: Tiempo de vida del Virión.
- PROB INFECCION: 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.

Funciones de transición local de un Virión.

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.
3. Un Virión se puede mover aleatoriamente hacia cualquiera de las 6 direcciones.
4. Un Virión puede infectar (o reinfectar) a una célula epitelial (en la misma posición) que no esté muerta, de acuerdo a:

P Infectada =

0 si Contiene  $\geq$  MAX VIRIONES

Otro caso  $\text{PROB INFECCION} - \text{Contiene (CE (i, j); IF N)} \cdot \text{TASA DECRECIMIENTO IFN} - \text{Contiene (CE (i, j); Anticuerpos)} \cdot \text{TASA DECRECIMIENTO ANTICUERPO}$ .

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

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

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].

## INTERFERÓN

Los estados en los que se puede encontrar una proteína de interferón son:

- Activo
- Inactivo

Parámetros usados en el modelo del interferón

- VIDA IFN: Tiempo de vida de una partícula de IFN.
- 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<sub>I</sub>) está definida por:

1. Una partícula de interferón es removido si su estado es Inactivo.
2. Una partícula de interferón pasa a estado Inactivo si su edad es mayor a VIDA IFN
3. Una partícula de interferón se puede mover aleatoriamente hacia cualquiera de las 6 direcciones
4. Una 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:

Penlazar =

$\text{PROB ENL si Contiene (CE Posición (IFN}_I\text{))} < \text{MAX IFN}$

0 caso contrario

$X \leq \text{Penlazar} \neq \text{Muerta} \rightarrow \text{Agrega (virión)}$

Si la célula epitelial está en un estado Sana, entonces pasara a un estado Refractaria.

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

NK

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

- Viva.
- Muerta.

Parámetros usados en el modelo del NK:

- VIDA NK Tiempo de vida de la célula NK en horas.

La función de transición local para cualquier NK está definida por:

1. Una célula NK se puede mover hacia cualquiera de sus 6 vecinos.
2. Una célula NK pasa a un estado de muerta si su edad es mayor a VIDA NK.
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  $\text{PROB INFEC NK}$ .
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.

Estado = (Expresión o Infecciosa)  $\rightarrow$  Muerta.

APC

Para el caso de la célula presentadora de antígeno (APC), lo que usamos es una fusión de dos tipos de células dendríticas.

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

- Inmadura: Busca Viriones
- MHCI: Produce interferones
- Muerta.

Parámetros usados en el modelo del APC

- VIDA APC Tiempo de vida de una célula APC.
- 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 está definida por:

1. Una célula APC se mueve aleatoriamente a sus 6 vecinos próximos.
2. Una célula APC pasa a un estado de muerte si su edad es mayor a VIDA APC.
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 se encuentra una célula epitelial con un estado de Expresión o Infecciosa la APC pasa a un estado MHCI y el estado previo de la célula epitelial cambia a Sana.
5. Una APC en estado MHCI, liberará una cantidad de NUM IFN APC partículas de interferón cada TIEMPO LIB IFN APC.
6. Una APC en estado MHCI reclutara RECLU T células CD8 T una sola vez. Esto ocurrirá después de que haya pasado un TIEMPO RECLU T.

## CD8 T

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

- Viva
- Muerta

Parámetros usados en el modelo del CD8 T

- TVIDA CD8T: Tiempo de vida de una célula CD8 T.

La función de transición local para cualquier CD8 T está definida por:

1. Una célula CD8 T se puede mover hacia cualquiera de sus 6 vecinos.
2. Una célula CD8 T pasa a un estado de muerte si su edad es mayor a VIDA CD8T
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 EXPRESION O INFECCIOSA la CD8 T la reconocerá con una probabilidad Preconocimiento y matará la célula epitelial

Preconocimiento = PROB OCULTAR – Número de IFN · DEC OCULTAR.

## CÉLULA B

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

- Nãive: busca viriones.

- Migrando: Recluta células plasmáticas.
- Generadora: Produce anticuerpos específicos.
- Muerta.

Parámetros usados en el modelo de la célula B

- VIDA B Tiempo de vida de una célula B.
- TIEMPO LIB ANT Tiempo para liberar anticuerpos
- NUM ANTICUERPOS Cantidad de anticuerpos liberados
- TIEMPO RECLU B Tiempo para que una célula B recluta células productoras de Anticuerpos

La función de transición local para cualquier célula B está definida por:

1. Una célula B se puede mover hacia cualquiera de sus 6 vecinos.
2. Una célula B pasa a un estado de muerta si su edad es mayor a VIDA B.
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 cambiara su estado a Migrando
5. Una célula B reclutará RECLU B células B en estado Generadora después de TIEMPO RECLU B.
6. Una célula B en estado Generadora, genera NUM ANTICUERPOS cada TIEMPO LIB ANT estos anticuerpos se liberan en la misma posición que la célula B.

## ANTICUERPO

Los estados en los que puede estar un anticuerpo son:

- Activo
- Inactivo

Parámetros usados en el modelo del anticuerpo

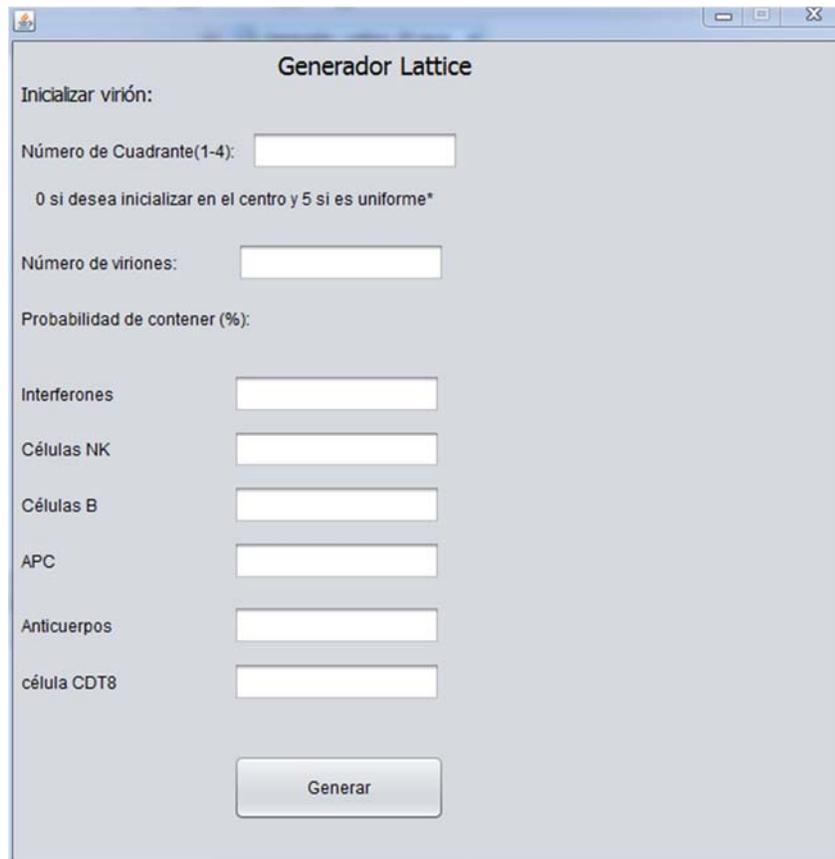
- VIDA ANT Tiempo de vida de un anticuerpo en horas

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

1. Un anticuerpo se puede mover hacia cualquiera de sus 6 vecinos.
2. Un anticuerpo pasa a un estado de inactivo si su edad es mayor a VIDA ANT.
3. Un anticuerpo es removido del Lattice si su estado es Inactivo.
4. Si un Virión se encuentra 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.

## APENDICE B: MANUAL DE USUARIO

El entregable es el código fuente de nuestro sistema y se divide en 3 partes, enseguida se muestra el modo de ejecución, ver la pantalla 1.1



The screenshot shows a window titled "Generador Lattice". It contains several input fields and a button. The fields are labeled as follows:

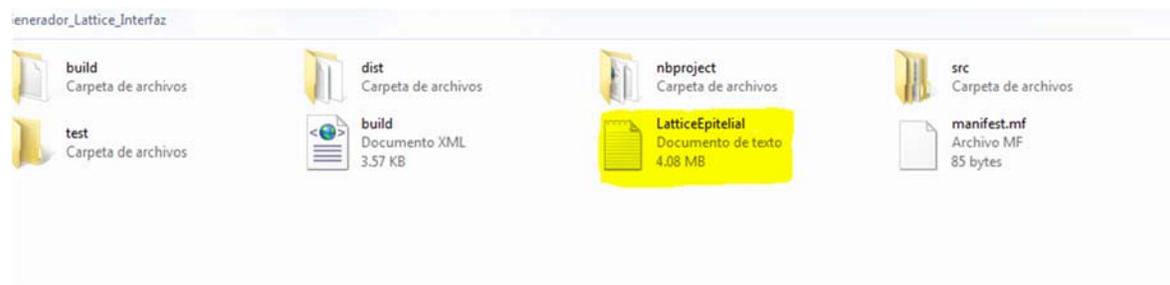
- Inicializar virión:** (Section header)
- Número de Cuadrante(1-4):** [input field]
- 0 si desea inicializar en el centro y 5 si es uniforme\*** (Text below the field)
- Número de viriones:** [input field]
- Probabilidad de contener (%):** (Section header)
- Interferones:** [input field]
- Células NK:** [input field]
- Células B:** [input field]
- APC:** [input field]
- Anticuerpos:** [input field]
- célula CDT8:** [input field]

At the bottom center is a button labeled "Generar".

Pantalla 1.1: interfaz principal del generador de Lattice.

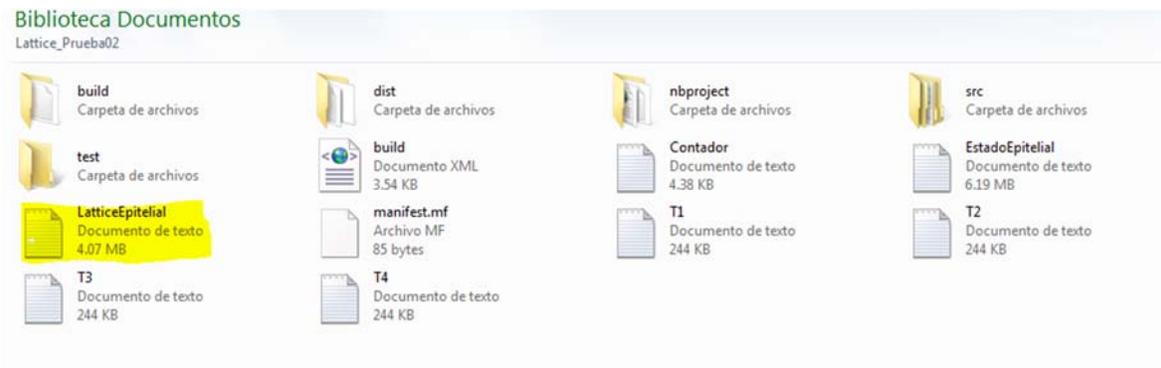
Aquí podemos iniciar los parámetros de nuestro sistema y almacenarlos en un archivo de texto para poder manipularlo en la parte 3.

Para obtener el archivo con los parámetros iniciales (LatticeEpitelial.txt), basta con ir a la raíz del proyecto, ver Pantalla 1.2:



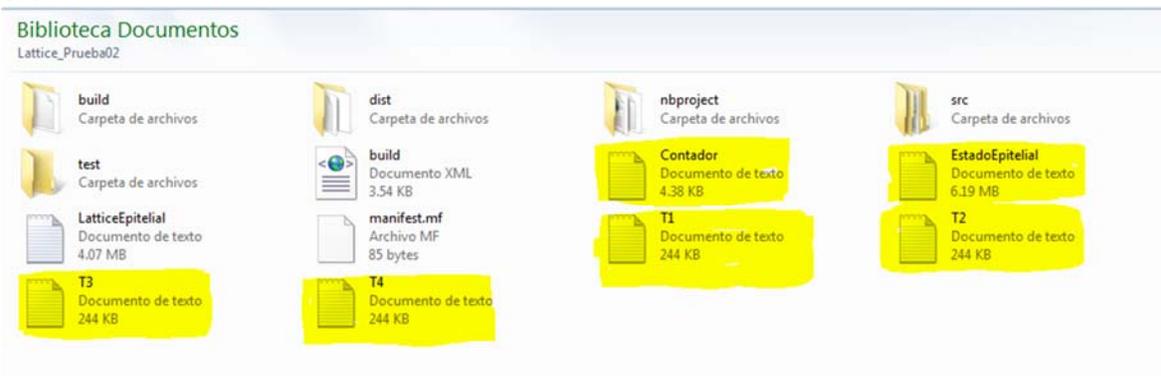
Pantalla 12.2

Ese archivo de texto (LatticeEpitelial.txt) se carga en la raíz principal de la segunda parte de nuestro sistema, ver Pantalla 1.3:



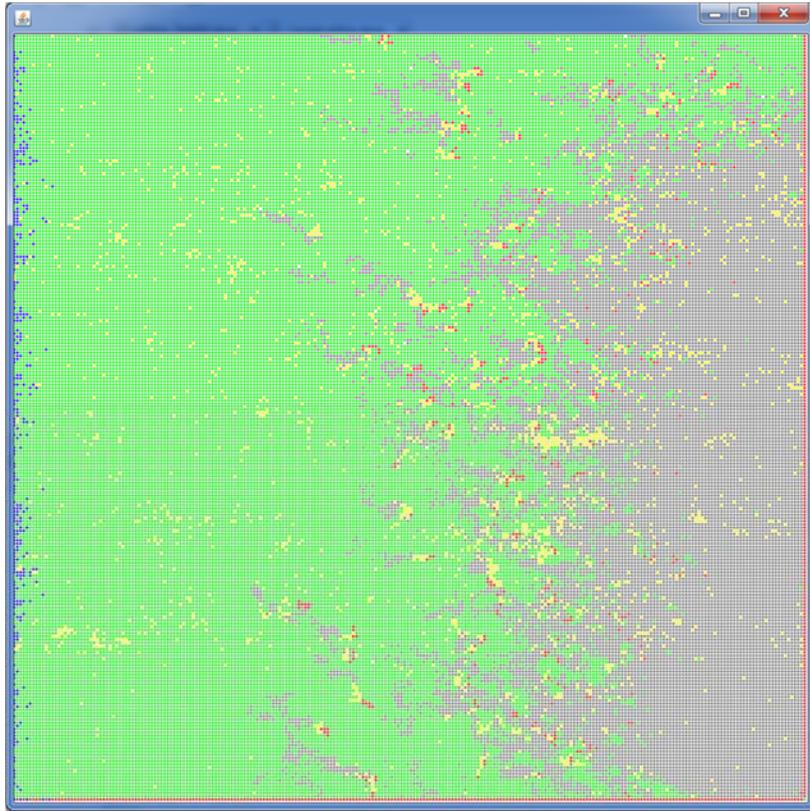
Pantalla 1.3: Muestra el archivo en la raíz de la parte 2 de nuestro sistema

Al terminar la ejecución nos arrojará dos archivos de texto en donde podemos obtener los datos necesarios para el análisis de nuestro sistema, los archivos Contador.txt y EstadoEpitelial.txt, los Archivos T1- T4 nos muestran el comportamiento de nuestra Lattice en un determinado tiempo, que puede extraerse del archivo EstadoEpitelial.txt, ver pantalla 1.4



Pantalla 1.4: Archivos generados después de nuestra ejecución.

Para el análisis de desplazamiento de la infección se utilizan los archivos T1-T4 ya que en ellos se almacenan los comportamientos en un determinado tiempo. Al colocarlos en la raíz del proyecto que nos genera la gráfica, podemos obtener el comportamiento de nuestra Lattice, ver Pantalla 1.4



Pantalla 1.4: Desplazamiento de nuestra infección en un tiempo  $t$ .