

2 ej.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE CIENCIAS

ANALOGIAS DE TRANSICIONES DE FASE LEJOS DEL EQUILIBRIO EN LA DINAMICA DEL SISTEMA INMUNE Y EL VIRUS DEL SIDA.

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
F I S I C O
P R E S E N T A :
JUAN JOSE ORTIZ RETANA

271260

ASESOR: DR. CARLOS VILLARREAL LUJAN



FACULTAD DE CIENCIAS

MEXICO, D. F.

1999

UNAM
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



UNIVERSIDAD NACIONAL
AVENIDA DE
MEXICO

M. en C. Virginia Abrin Batule
Jefe de la División de Estudios Profesionales de la
Facultad de Ciencias
Presente

Comunicamos a usted que hemos revisado el trabajo de Tesis: "Análisis de transiciones de fase lejos del equilibrio en la dinámica del sistema inmune y el virus del sida".

realizado por JUAN JOSE ORTIZ RETANA

con número de cuenta 121314-3, pasante de la carrera de FÍSICA

Dicho trabajo cuenta con nuestro voto aprobatorio.

Atentamente

Director de Tesis

Propietario DR. CARLOS VILLARREAL LUJAN

Propietario DR. PEDRO HIRADANTES VIDAL

Propietario DR. JOAN DEVONKIAN MARKOSIAN

Suplente DR. GERMÁN CUCHO GIL

Suplente DR. GUSTAVO CARLOS MARTINEZ MEJER

Carlos Villareal
Pedro
J.D.
G. Cuchillo
Gustavo Martinez

Consejo Departamental de Física

DR. ROBERTO ALEJANDRO RUELAS MAYORGA

Ruelas
SECRETARÍA DE FÍSICA

AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer al Dr. Carlos Villarreal Luján por su paciencia, confianza y comprensión en la realización de esta tesis.

Agradezco a mis sinodales Dr. Pedro Miramontes Vidal, Dra. Goar Gevorkian Markosian, Dr. Gustavo Martínez-Mekler y Dr. Germinal Cocho Gil tanto por la revisión como por sus comentarios realizados al texto original.

Al Instituto de Física de la UNAM, en especial al Departamento de Física Teórica por las facilidades brindadas en la elaboración de esta tesis.

Finalmente agradezco a todos mis amigos, en especial a Federico Cáarez, Benjamín Gutiérrez y Erik Vera por su apoyo y motivación en la realización de este trabajo.

Dedico este trabajo a mis padres

**FELISA RETANA VALENCIA
JOSÉ ORTÍZ RAMÍREZ**

*En especial a mi madre, quien nunca perdió la confianza en mí
y con paciencia esperó este trabajo como resultado del fruto de sus esfuerzos.*

A mis hermanos

**LUZ MARÍA
JORGE
ANA MARÍA
JOSEFINA
ESTHER
GUADALUPE
AARON**

Por su apoyo y comprensión

Contenido

Resumen	3
Introducción	4
1 Transiciones de Fase	7
1.1 Formalismo de Landau en el Equilibrio	9
1.1.1 De Segundo Orden	9
1.1.2 De Primer Orden	12
1.1.3 Análisis por Medio del Parámetro de Orden	15
1.2 Lejos del Equilibrio	16
1.2.1 Ecuación de Fokker-Planck	19
1.2.2 Distribución de Probabilidad	22
2 Sistema Inmune y VIH	28
2.1 El VIH	29
2.2 Interacción Sistema inmune-VIH	30
2.3 Etapas	33
3 Modelos de la Patogénesis del VIH	36
3.1 El VIH, Causante Directo del SIDA	36
3.2 Mecanismos Indirectos Causantes del SIDA	38
3.3 Dinámica Poblacional	42

4 Transiciones de Fase del VIH-Sistema Inmune	47
4.1 Parámetro de Activación	48
4.2 Población de TCD4 y VIH	56
Conclusiones	64
Bibliografía	66

Resumen

Desde la detección de los primeros casos de la infección con el VIH (virus de inmunodeficiencia humana) en 1978, ha surgido una gran cantidad de esfuerzos para entender el proceso de la patogénesis del SIDA. Entre estos esfuerzos se encuentran modelos matemáticos en torno a la interacción del sistema inmunológico humano con el VIH. En este trabajo primero se presenta una revisión de la teoría de transiciones de fase de Landau, posteriormente se presentan algunos de los modelos matemáticos. Asimismo, se analiza y generaliza un modelo propuesto por G. Cocho et al [29], el cual está basado en la idea de que el advenimiento del SIDA se puede entender como una transición de fase de primer orden de un estado de inhibición a uno de activación inmunológica. Como un primer paso para generalizar este modelo, se evalúa la evolución de los momentos estadísticos del parámetro n , que desempeña el papel de parámetro de orden en el contexto de transiciones de fase y que para este caso describe el grado de activación inmunológica. Posteriormente dicho parámetro se introduce en un sistema de ecuaciones diferenciales que describe las variaciones temporales e interacciones de los linfocitos T vírgenes, los linfocitos T infectados y el VIH, de tal modo que la tasa de creación de células T infectadas y productoras de virus depende del valor esperado de n (o de algún otro momento estadístico). Esto permite reproducir en forma bastante simple algunas observaciones de la evolución a largo plazo en la infección de VIH de las diversas poblaciones de linfocitos T y del virus.

Introducción

El sistema inmunológico es un complejo de células y moléculas, distribuidas a través del cuerpo, que provee de una defensa básica contra bacterias, virus, hongos y otros agentes patógenos, realizando tareas de reconocimiento de patrones, aprendizaje y retención en memoria de los antígenos contra los que lucha. El virus de inmunodeficiencia humana VIH, causante del Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) infecta células del sistema inmunológico tales como las T CD4+, los macrófagos y otras. Dado que el virus necesita de un proceso de activación del sistema inmune para reproducirse y éste último necesita, a su vez, ser activado para montar una respuesta inmune contra el VIH. Entonces, la interacción del sistema inmunológico y el VIH se convierte en un sistema complejo con retroalimentación.

Existen en la naturaleza algunos sistemas en los que se produce cierto orden estructural o funcional, como el inmunológico, debido a la interacción de sus componentes individuales. Entre éstos están las estrellas y galaxias, las nubes, y los sistemas biológicos como las células, las plantas, insectos y animales. Estos sistemas pueden transitar de fases no estructuradas a estructuradas, o de una estructura a otra. Desde el punto de vista termodinámico, este proceso es conocido como transición de fase, por ejemplo, los cristales y las nubes resultan de alterar estructuras espaciales de las moléculas de un líquido, modificando su temperatura. En este caso, la temperatura controla el proceso por lo que se le conoce como parámetro de control.

En el caso de los organismos, sus componentes elementales son las células, proteínas, enzimas, etc., que se asocian, se disocian, comunican e intercambian información y materia hasta alcanzar un alto grado de orden, que se manifiesta en la formación y funcionamiento de órganos y un nivel energético favorable, que desde el punto de vista termodinámico se puede comparar con una eficiencia próxima al cien por ciento de una máquina térmica [2].

En particular, el sistema inmunológico está constituido por centenares de moléculas que interactúan de manera complicada y muchas de estas interacciones aún no se entienden cabalmente, por lo que sería poco práctico intentar describir la dinámica tratando cada interacción. Además, las células del sistema inmune se pueden considerar sistemas lejos del equilibrio termodinámico, debido a su continuo intercambio de energía y materia con el medio. Es por esto que utilizaremos conceptos desarrollados para el estudio del comportamiento colectivo de sistemas que se encuentran lejos del equilibrio termodinámico. En ésta teoría un papel relevante lo juega una cantidad conocida como *parámetro de orden*, que resulta de reducir el gran número de variables de un sistema a unas cuantas o a una sola para la descripción del mismo. Este parámetro proporciona suficiente información sobre el comportamiento macroscópico del sistema. Por otra parte, el comportamiento asociado a aquellas variables que no consideramos relevantes o que no se pueden describir de manera precisa se representará por medio de un término probabilístico o fluctuante. Con estos dos conceptos se obtiene una *ecuación diferencial estocástica*, es decir, una ecuación que incluye un término determinista y uno aleatorio.

En este trabajo se retoma el modelo propuesto por G. Cocho y colaboradores [29] sobre el progreso de la patogénesis asociada al VIH, este modelo introduce un parámetro de orden que mide el estado de activación que presenta el sistema inmune y un parámetro de control que mide el grado de daño que presentan las células foliculares dendríticas. Estas últimas se encargan de presentar el complejo anticuerpo-antígeno a las otras células del sistema inmune. Este sistema

puede experimentar transición de un estado de baja activación a uno de alta y en consecuencia pasar de una fase asintomática a una fase en la que se desarrolla el SIDA ó sintomática, lo que se describirá como una transición de fase de primer orden lejos del equilibrio.

En el Capítulo I se presenta una revisión de la teoría de Landau para las transiciones de fase que experimenta un sistema. Se describe la estabilidad del sistema físico a través del parámetro de orden en función del de control. Se presenta una extensión de esta teoría hasta llegar a la ecuación de *Fokker-Planck*. Esta última se usa para el análisis de transiciones de fase en sistemas que se encuentran lejos del equilibrio termodinámico.

En el Capítulo II se presenta una revisión de los aspectos generales del sistema inmune y del VIH, haciendo énfasis en las principales células que interactúan. Finalmente, se presentan las etapas de la patogénesis debido al VIH.

En el Capítulo III se presentan algunos de los modelos, que han surgido hasta ahora, respecto al progreso de la patogénesis del VIH, proponiendo una clasificación de éstos: en los que argumentan que el virus es el causante directo del SIDA, los que creen que son causas indirectas de la acción del sistema inmune las que provocan el SIDA y los que se enfocan en la competencia de poblaciones como causa principal del SIDA.

En el Capítulo IV retomamos el modelo propuesto por G. Cocho y colaboradores [29] y lo analizamos como un sistema que experimenta transiciones de fase de primer orden lejos del equilibrio, con lo que se logra hacer una descripción probabilística del comportamiento del sistema. Por último, se propone un modelo para analizar el comportamiento temporal de las poblaciones de linfocitos T no infecciosos y activados, de linfocitos T infecciosos y activados y el virus V del VIH. En el modelo propuesto se usa como *parámetro de control* el parámetro que resulta del modelo de Cocho para las poblaciones mencionadas, describiendo el comportamiento de éstas en función de el parámetro y del tiempo.

Capítulo 1

Transiciones de Fase

Todas las sustancias pueden existir en formas diferenciadas, llamadas *fases*, que corresponden a los diferentes tipos de agregación de la misma molécula. Estas fases pueden cambiar de una a otra, por ejemplo la evaporación de un líquido o la fusión de un sólido, este cambio se conoce como *transición de fase*. El punto de vista tradicional para mostrar las transiciones de fase que experimenta un sistema parte de considerar las singularidades que presenta una función que describe adecuadamente las propiedades de dicho sistema, por ejemplo, las transiciones de fase de primer orden son caracterizadas por una discontinuidad finita en la primer derivada del potencial de Gibbs. Sin embargo, una manera alterna para describir estas transiciones es a través de la no linealidad que presenta la ecuación de estado. Por ejemplo, la teoría propuesta por Van der Waals describe las transiciones de fase gas-líquido a través de una ecuación termodinámica que relaciona presión P , volumen V , temperatura T y dos términos a, b que reflejan la atracción y repulsión a nivel molecular. La ecuación que resulta es no lineal en el volumen [1], como se muestra en (1.1).

$$\left(P + \frac{a}{V^2}\right)(V - b) = RT \quad (1.1)$$

En el caso en que $a = b = 0$, es decir, no existe interacción entre las moléculas,

la ecuación (1.1) se reduce a la ecuación del gas ideal, sistema que no experimenta transiciones de fase.

Otro ejemplo lo proporciona la teoría de Weiss del comportamiento de un imán, basada en interacciones entre imanes elementales. En esta teoría se obtiene una ecuación no lineal, cuyo análisis proporciona una interpretación de la magnetización promedio [1]. La magnetización promedio, en esta teoría, varía con la temperatura, ya que al disminuirla por debajo de cierto valor, designado como temperatura crítica T_c , el sistema se magnetiza; pero arriba de esta temperatura se pierde dicha propiedad. A nivel microscópico podemos pensar que el ferromagneto está constituido por una gran cantidad de pequeños imanes elementales, de tal manera que cuando la temperatura del sistema está por arriba de la crítica, $T > T_c$, éstos apuntan en todas direcciones de manera aleatoria, pero si $T < T_c$, todos se alinean apuntando en una sola dirección, proceso que sucede en ausencia de campo magnético externo [7, 8].

Así que, las transiciones de fase se pueden estudiar usando una cantidad que describa las propiedades macroscópicas del sistema, en el imán esta sería la magnetización promedio, conocida como *parámetro de orden* y la *no linealidad* de la función termodinámica. Con estos dos conceptos se desarrolló una teoría, cuyas bases fueron principalmente establecidas por Weiss y Onsager [1]. Retomando estas ideas y una versión más refinada de la teoría propuesta por Van der Waals se elaboro la teoría de transiciones de fase de Landau [1].

Por otra parte, las transiciones de fase que experimentan los sistemas descritos ocurren en el equilibrio termodinámico, es decir en equilibrio mecánico, térmico, y químico [5]. Existen, en cambio, gran cantidad de sistemas lejos del equilibrio termodinámico que también experimentan transiciones de fase [6], donde los estados lejos del equilibrio requieren de reservorios continuos de energía. Como ejemplo tenemos la luz láser, sistema que funciona emitiendo luz coherente de tal manera que los fotones emitidos están en fase. Para esto requiere de un proceso conocido como inversión de población atómica, que consiste en proporcionar ener-

gía al sistema para mantener a los electrones fuera de su nivel base de energía. Otro ejemplo es la reacción química de *Belousov-Zhabotinsky*, que consiste en mezclar los compuestos de $Ce_2(SO_4)_3$, $KBrO_3$, $CH_3(COOH)_2$, H_2SO_4 y unas gotas de ferrina y agitarlos, al hacer esto se observa que el sistema presenta patrones espacio-temporales, pasando de una banda roja (exceso de Ce^{3+}) a una azul (exceso de Ce^{4+}). Esto indica transiciones de fase, que suceden por un continuo intercambio de energía en el sistema [6]. Como último ejemplo tenemos los sistemas vivos y en especial la unidad fundamental de éstos, la célula. Este sistema se puede considerar lejos del equilibrio termodinámico, desde el punto de vista físico, ya que opera intercambiando continuamente energía y materia con el medio que le rodea [2].

A continuación se presenta el formalismo de Landau [7, 8] para transiciones de fase en el equilibrio termodinámico. Posteriormente se discutirá una extensión de éste que permite abordar transiciones que ocurren lejos del equilibrio.

1.1 Formalismo de Landau en el Equilibrio

La Teoría de Landau se basa en el rompimiento de la simetría de la estructura interna del sistema. En ésta, las transiciones de fase se pueden caracterizar por la energía libre F . Presento a continuación, como esta teoría describe, las transiciones de fase de segundo y primer orden, respectivamente [1, 7, 8].

1.1.1 De Segundo Orden

Consideremos que la energía libre F de un sistema en equilibrio termodinámico depende de la temperatura T y posiblemente de otro parámetro termodinámico (por ejemplo el volumen V). El estado de equilibrio de un sistema termodinámico con T, V y N constantes, N número de partículas del sistema, se alcanza cuando F es mínima. Entonces, necesitamos encontrar los mínimos de F como función

de un parámetro no termodinámico, es decir, el parámetro de orden vectorial \mathbf{q} , bajo la condición de que la dependencia funcional de F respecto de \mathbf{q} sea tal que F se pueda desarrollar en series de Taylor alrededor de $\mathbf{q} = 0$, en particular analizaremos F en una dimensión, es decir $\mathbf{q} = q$. Este desarrollo es

$$F(q, T) = F(0, T) + F'(0, T)q + F''(0, T)\frac{q^2}{2!} + F'''(0, T)\frac{q^3}{3!} + F^{iv}(0, T)\frac{q^4}{4!} + \dots \quad (1.2)$$

Para poder estudiar las configuraciones de mínima energía consideramos a (1.2) invariante respecto a la transformación $q \rightarrow -q$, con lo que resulta que

$$F' = F''' = 0 \quad (1.3)$$

tomando (1.2) hasta cuarto orden, y el resultado de (1.3), entonces (1.2) se puede reescribir como

$$F(q, T) = F(0, T) + \frac{\alpha}{2}q^2 + \frac{\beta}{4}q^4 \quad (1.4)$$

donde $\alpha = F''(0, T)$ y $\beta = \frac{F^{iv}(0, T)}{3!}$ son funciones de la temperatura. Supongamos que β es una constante positiva y que α depende de la temperatura en la siguiente forma

$$\alpha = a(T - T_c) \quad \text{con } a > 0 \quad \text{y } T_c \text{ es la temperatura crítica} \quad (1.5)$$

Para el caso en que $T > T_c$, $\alpha > 0$, consideraremos que el sistema está en fase desordenada, por ejemplo, el agua en estado líquido respecto a la estructura cristalina del hielo. Aquí F presenta sólo un mínimo en $q = q_0 = 0$, como se puede ver al graficar F contra q , figura 1.1.

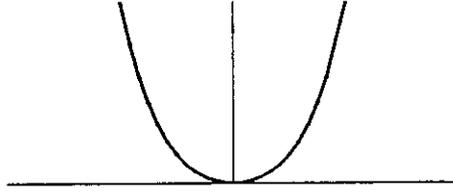


Figura 1.1: F vs q , para $\alpha > 0$

En este caso, la entropía S y el calor específico C_p a presión constante están dados por

$$S_1 = - \left(\frac{\partial F(q_1, T)}{\partial T} \right)_p = S_0 \quad (1.6)$$

$$C_p = T \left(\frac{\partial S_1}{\partial T} \right)_p = T \left(\frac{\partial S_0}{\partial T} \right) \quad (1.7)$$

Disminuyendo la temperatura del sistema por debajo de T_c , es decir $\alpha < 0$, el sistema se ordena, por ejemplo, el agua se ordena en dominios cristalinos. Entonces, hacemos que $\alpha = -|\alpha|$ para sustituirla en (1.4). Con lo que resulta que F presenta un máximo en $q = q_0$ y dos mínimos en q_1 , donde q_1 es dada por (1.8), como se muestra en la figura 1.2

$$q_1 = \pm \left(\frac{|\alpha|}{\beta} \right)^{1/2} \quad (1.8)$$

Para este caso, la entropía y el calor específico a presión constante están dados por

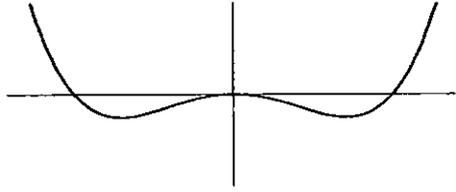


Figura 1.2: F vs q , para $\alpha < 0$

$$S_1 = - \left(\frac{\partial F(q_1, T)}{\partial T} \right)_p = S_0 + \frac{a^2}{2\beta}(T - T_c) \quad (1.9)$$

$$C_p = T \left(\frac{\partial S_1}{\partial T} \right)_p = T \left(\frac{\partial S_1}{\partial T} \right) + T \left(\frac{a^2}{\beta} \right) \quad (1.10)$$

Comparando (1.6) y (1.9) en $T = T_c$ se observa que la entropía es continua, pero al hacer lo mismo con (1.7) y (1.10) se ve que la capacidad calorífica (segunda derivada de la energía libre) es discontinua respecto a la entropía del sistema. Este tipo de transiciones se conocen como *transiciones de fase continuas* o *de segundo orden*.

1.1.2 De Primer Orden

Para este caso supondremos que $F(0, T) = F'(0, T) = 0$, es decir, el origen de la energía libre lo ponemos en el origen del sistema de referencia y minimizamos la energía del sistema en el equilibrio. Entonces (1.2) se reduce a

$$F(q, T) = \frac{\alpha}{2}q^2 + \frac{\gamma}{3}q^3 + \frac{\beta}{4}q^4 \quad (1.11)$$

donde $\alpha = F''(0, T)$, $\gamma = \frac{F'''(0, T)}{2!}$ y $\beta = \frac{F^{IV}(0, T)}{3!}$. Si hacemos que γ y β sean constantes positivas y α sea dada por (1.5), podemos ver el comportamiento de la energía libre, ecuación (1.11), en función de la temperatura T . Se considera al sistema en estado desordenado si $T > T_c$ ($\alpha > 0$) y en estado ordenado si $T < T_c$ ($\alpha < 0$). Los puntos donde (1.11) puede presentar máximos o mínimos están dados por

$$q_0 = 0 \quad \text{y} \quad q_1 = \frac{-\gamma \pm (\gamma^2 - 4\alpha\beta)^{1/2}}{2\beta} \quad (1.12)$$

Para temperaturas suficientemente altas ($T \gg T_c$), se tiene que $\alpha \gg 0$, en consecuencia, q_1 proporciona raíces complejas, con lo que la energía presenta sólo una raíz en q_0 , como se ve en las gráfica de F contra q , que resulta igual a la de la figura 1.1. Si se disminuye la temperatura del sistema sin llegar a T_c , entonces α es pequeña y positiva, con lo que las raíces q_1 son reales y surgen nuevos máximos y mínimos en la energía libre, como se muestra en la figura 1.3, que resulta de graficar F contra q

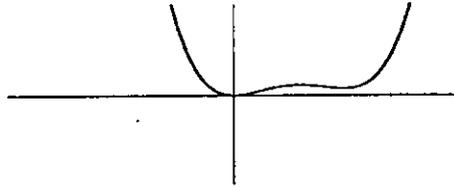


Figura 1.3: F vs q , con $\alpha > 0$

En este caso, el sistema se mantiene en el estado caracterizado por el mínimo local en $q = 0$. Sin embargo, y debido a las fluctuaciones sobre q , puede pasar de

éste al mínimo en $q = q_1$, superando la barrera de potencial, es decir, el máximo de $F(q, T)$.

Ahora, si $0 < \alpha < 1$ y manteniendo a γ y β constantes y positivas, el mínimo en q_1 se hace más pronunciado que el de q_0 , como se ve en la figura 1.4

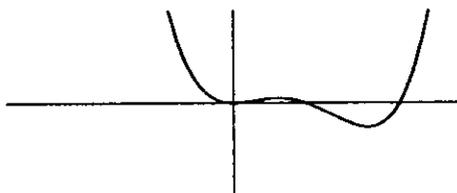


Figura 1.4: F vs q , con $0 < \alpha < 1$

disminuyendo la temperatura por debajo de T_c , $\alpha < 0$, se puede hacer $\alpha = -|\alpha|$ y sustituirla en la ecuación (1.12), tomando el signo positivo de esta última, obtenemos

$$q_1^+ = \frac{1}{2\beta} \{-\gamma + (\gamma^2 + 4|\alpha|\beta)^{1/2}\} \quad (1.13)$$

donde el mínimo en q_1^+ es bastante pronunciado y el de q_0 casi desaparece, como se aprecia en la figura 1.5

Al comparar la entropía del sistema, en los máximos y mínimos de F , ecuaciones (1.14) y (1.15), se ve que es discontinua, es decir $S_0 \neq S_1$. A este tipo de transiciones se les conoce como *transiciones discontinuas o de primer orden*.

$$S_0 = - \left(\frac{\partial F(q_0, T)}{\partial T} \right)_P = -\frac{\alpha^2}{2} q_0 \quad (1.14)$$

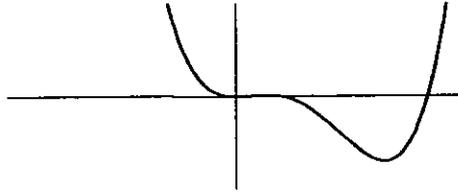


Figura 1.5: F vs q , $\alpha < 0$

$$S_1 = - \left(\frac{\partial F(q_1^+, T)}{\partial T} \right)_p = -\frac{\alpha^2}{2} q_1^+ \quad (1.15)$$

1.1.3 Análisis por Medio del Parámetro de Orden

Se puede analizar el comportamiento del sistema a través de los puntos de equilibrio q_e de la energía libre F , si graficamos a éstos como función del parámetro de control T . Al hacer esto para q_e dada por la ecuación (1.8) obtenemos la gráfica mostrada en la figura 1.6. En esta figura vemos que el sistema se mantiene en una fase, indicada por la línea discontinua horizontal, cuando $T > T_c$, y se presentan dos fases cuando $T < T_c$, que son las ramas de la parábola horizontal. Lo que corresponde a las transiciones de fase de segundo orden.

Para las transiciones de fase de primer orden graficamos la ecuación (1.12) para $q_e = q_1$ contra $-T$ quedando como se muestra en la figura 1.7. De la figura vemos que en el intervalo $-T_2 < -T < -T_1$ hay tres posibles soluciones de q_e , lo que indica que el sistema puede pasar de la fase superior a la inferior, si se consideran fluctuaciones sobre el mismo, puesto que la rama intermedia corresponde al máximo de $F(q, T)$. Sólo hay una solución, es decir una fase para

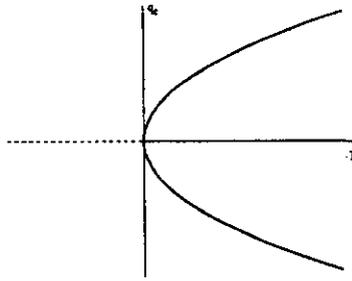


Figura 1.6: q_e vs T , $T < 0$

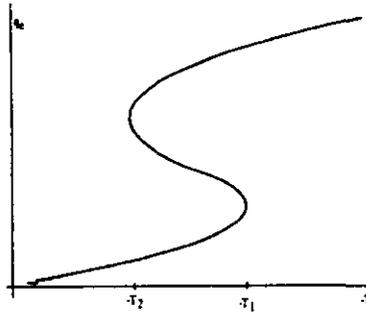


Figura 1.7: q_e vs $-T$, para $T < 0$ de izq. a derec.

el sistema, en los intervalos de $-T < -T_2$ y $-T > -T_1$ [6, 7].

1.2 Lejos del Equilibrio

Como ya mencionamos, un sistema prototipo que experimenta transiciones de fase lejos del equilibrio termodinámico es el láser. Este está constituido por un *medio activo* que puede ser un sólido, líquido o gas, dicho medio se encuentra contenido en una cavidad cilíndrica con sus tapas pulidas, una sólo parcialmente, que *funciona como espejo semireflexor*. El funcionamiento de este sistema se basa en que los átomos del medio activo se encuentran en su estado base de energía (nivel más bajo de energía) y pueden ser llevados a niveles superiores suministrando

energía al sistema por una fuente externa, hasta que cada átomo pasa a un *estado excitado*, de donde regresarán a su estado base emitiendo espontáneamente la energía absorbida en forma de fotones. Pero se puede lograr que los fotones sean emitidos coherentemente (de forma cooperativa) aplicando una radiación de frecuencia apropiada sobre el medio activo, proceso que se conoce como *emisión estimulada*, se consigue que los fotones emitidos tengan cierta polarización y se propaguen en la misma dirección que la onda estimulante. Si un alto porcentaje de átomos del medio activo se logra excitar, es decir, se logra la *inversión de población*, entonces, un fotón incidente en el medio de cierta frecuencia provocará una avalancha de fotones estimulados (todos en fase), lo que hace que la onda inicial crezca. Por medio del direccionamiento, debido a los espejos, se consigue la emisión de radiación coherente, es decir, una onda electromagnética de fase definida, elevada intensidad y monocromática en alto grado [9]. Es entonces que el láser transita de una fase desordenada a una ordenada, caracterizada por la emisión de luz coherente [6]. Este ejemplo es de particular importancia por presentar un *efecto cooperativo*, común en sistemas naturales [9].

Para describir el comportamiento de este tipo de sistemas se pueden usar *ecuaciones diferenciales estocásticas*, es decir, ecuaciones diferenciales que contiene un término estocástico. Por ejemplo, la razón de cambio temporal de la amplitud q de la onda electromagnética láser puede constar de un término determinista $F(q, T)$, que es la ganancia y pérdida de energía, y una componente estocástica $\alpha(t)$, que son las fluctuaciones en el sistema debidas al medio que lo rodea. Esta ecuación se puede escribir de la siguiente forma [6].

$$\frac{dq}{dt} = \dot{q} = F(q, t) + \alpha(t) \quad (1.16)$$

La ecuación (1.16) es de tipo *Langevin*, en ésta q puede ser la coordenada de un partícula Browniana y $\alpha(t)$ las interacciones sobre ésta debido a las que le rodean. Por otra parte, $\alpha(t)$ se conoce comúnmente como *ruido*, el cual se puede clasificar

básicamente en *blanco y coloreado*; y que a su vez puede ser de tipo *aditivo o multiplicativo*. Particularmente, si consideramos a α ruido blanco gaussiano, entonces, se puede caracterizar por sus dos primeros momentos estadísticos, es decir por $\langle \alpha(t) \rangle = 0$ y la correlación temporal $\langle \alpha(t)\alpha(t') \rangle = Q\delta(t-t')$, donde δ es la función delta de Dirac. De lo anterior se tiene que la densidad espectral $S(\omega)$ del ruido blanco, que es la transformada de Fourier de la función de correlación, es independiente de la frecuencia del ruido, es decir

$$S(\omega) = 2 \int_{-\infty}^{+\infty} e^{-i\omega(\tau)} Q\delta(\tau) d\tau = 2Q \quad (1.17)$$

Ahora, si $\alpha(t)$ es ruido coloreado la correlación está dada por $\langle \alpha(t)\alpha(t') \rangle = Af(t, t')$, donde $f(t, t')$ es cualquier función excepto la δ : en consecuencia, la densidad espectral depende de la frecuencia. Por otra parte, la ecuación (1.16) se puede reescribir en la siguiente forma general

$$\dot{q} = F(q, t) + G(q, t)\alpha(t) \quad (1.18)$$

de tal manera que si $G(q, t)$ es constante el tipo de ruido se considera aditivo, pero si ésta varía con el valor de q el ruido se considera multiplicativo.

Podemos obtener la distribución de probabilidad de la variable q , promediando sobre la correlación de la ecuación (1.16). Por ejemplo, si q es la velocidad de una partícula Browniana, entonces, se puede obtener el promedio de la correlación de la velocidad para tiempos largos, si se considera al ruido blanco gaussiano [3]. En seguida se muestra que las distribuciones de probabilidad se pueden obtener a partir de una ecuación de Fokker-Planck, la cual es equivalente a una ecuación tipo Langevin [6].

1.2.1 Ecuación de Fokker-Planck

Supongamos que la coordenada generalizada q , del movimiento de una partícula en una dimensión, es la posición al tiempo t . Manteniendo fijo el tiempo, la probabilidad de encontrar a la partícula en q es cero si $q \neq q(t)$ y uno si $q = q(t)$, donde $q(t)$ es solución de (1.16). Si $p(q, t)$ es la probabilidad, entonces, la ecuación que cumple las condiciones anteriores para $q(t)$ es $p(q, t) = \delta(q - q(t))$, donde δ es la delta de Dirac. Por lo que la partícula describe diferentes trayectorias en el plano $q - t$, donde la distribución de probabilidad para cada trayectoria es

$$p_i(q, t) = \delta(q - q_i(t)) \quad \text{para } i = 1, 2, \dots, n \quad (1.19)$$

n representa todas las posibles trayectorias y el promedio sobre todas éstas es

$$P(q, t) = \langle p(q, t) \rangle = \langle \delta(q - q(t)) \rangle \quad (1.20)$$

Ahora bien, la variación de $P(q, t)$ respecto al tiempo es

$$\begin{aligned} \Delta P(q, t) &= P(q, t + \Delta t) - P(q, t) \\ &= \langle \delta(q - q(t + \Delta t)) \rangle - \langle \delta(q - q(t)) \rangle \end{aligned} \quad (1.21)$$

Puesto que $q(t + \Delta t) = q(t) + \Delta q(t)$, desarrollamos en series de Taylor, respecto de Δq , el primer término del lado derecho de (1.21), el cual se reduce a

$$\begin{aligned} \Delta P(q, t) &= \left\langle \left(-\frac{d}{dq} \delta(q - q(t)) \right) \Delta q(t) \right\rangle \\ &\quad + \frac{1}{2} \left\langle \left(\frac{d^2}{dq^2} \delta(q - q(t)) \right) (\Delta q(t))^2 \right\rangle \end{aligned} \quad (1.22)$$

Por otra parte, si hacemos $F(q, t) = \gamma q(t)$ y consideramos que $\alpha(t)$ es ruido blanco en la ecuación (1.16) e integrando ésta última en el intervalo Δt , para cambios pequeños de q , obtenemos

$$\begin{aligned}
& \int_t^{t+\Delta t} \dot{q}(t') dt' = q(t + \Delta t) - q(t) = \Delta q(t) \\
& = \int_t^{t+\Delta t} \gamma q(t') dt' + \int_t^{t+\Delta t} \alpha(t') dt' = \gamma q(t) \Delta t + \Delta \alpha(t) \quad (1.23)
\end{aligned}$$

Ahora bien, sustituyendo $\Delta q(t)$, ecuación (1.23), en el primer término del lado derecho de la ecuación (1.22). Además, $\langle \Delta \alpha(t) \rangle = 0$ y $q(t)$ está determinada por procesos antes del tiempo t , lo que permite que el promedio de la suma y el producto sea igual a la suma y al producto, respectivamente, de los promedios. Podemos simplificar el primer término del lado derecho de (1.22), al sustituir la ecuación (1.23) en este, para obtener

$$\left\langle \left(-\frac{d}{dq} \delta(q - q(t)) \right) \Delta q(t) \right\rangle = -\gamma \Delta t \frac{d}{dq} \left(\langle \delta(q - q(t)) q(t) \delta t \rangle \right) \quad (1.24)$$

Al hacer lo mismo para el segundo término del lado derecho de (1.22), se obtiene

$$\begin{aligned}
\left\langle \frac{d^2}{dq^2} \delta(q - q(t)) (\Delta q(t))^2 \right\rangle &= \frac{d^2}{dq^2} \langle \delta(q - q(t)) \rangle \langle (\gamma q(t) \Delta t)^2 \rangle + \\
& \quad 2\gamma q(t) \Delta t \langle \Delta \alpha(t) \rangle + \langle (\Delta \alpha(t))^2 \rangle > \quad (1.25)
\end{aligned}$$

como Δt es pequeño, del lado derecho de (1.25) sólo contribuye el término

$$\begin{aligned}
\langle (\Delta \alpha(t))^2 \rangle &= \langle \Delta \alpha(t) \Delta \alpha(t') \rangle = \\
& \int_t^{t+\Delta t} \int_t^{t+\Delta t} dt dt' \langle \alpha(t) \alpha(t') \rangle \quad (1.26)
\end{aligned}$$

Además, $\alpha(t)$ es delta correlacionada, es decir, $\langle \alpha(t) \alpha(t') \rangle = Q \delta(t - t')$, entonces (1.26) se reduce a

$$\left\langle \frac{d^2}{dq^2} \delta(q - q(t)) (\Delta q(t))^2 \right\rangle = \frac{d^2}{dq^2} \langle \delta(q - q(t)) \rangle Q \Delta t \quad (1.27)$$

Sustituyendo (1.24) y (1.27) en (1.22), ésta última se reduce a

$$\begin{aligned} \Delta P(q, t) = & -\gamma \Delta t \frac{d}{dq} \langle \delta(q - q(t)) q \rangle + \\ & Q \Delta t \frac{1}{2} \frac{d^2}{dq^2} \langle \delta(q - q(t)) \rangle \end{aligned} \quad (1.28)$$

Por último, dividiendo (1.28) por Δt , usando (1.20) para $\langle \delta(q - q(t)) \rangle$ y haciendo que $\Delta t \rightarrow 0$, se obtiene la ecuación de *Fokker-Planck*, en una dimensión, que es

$$\frac{dP(q, t)}{dt} = -\gamma \frac{d}{dq} (q(t)P(q)) + \frac{1}{2} Q \frac{d^2}{dq^2} P(q) \quad (1.29)$$

Esta ecuación describe el cambio de la distribución de probabilidad $P(q, t)$ con el tiempo, para una partícula sujeta a fluctuaciones, y Q se conoce como coeficiente de difusión. En el caso general tridimensional, la ecuación de Fokker-Planck se expresa como

$$\frac{\partial P}{\partial t} = -\nabla_p \cdot (qP) + \frac{1}{2} \sum_{ij} Q_{ij} \frac{\partial^2}{\partial q_i^2} P \quad (1.30)$$

La solución de (1.29), con $P(q, 0) = \delta(q)$, representa una distribución normal o gaussiana, con la condición de que $\frac{1}{2} Q = \langle (q - q(t))^2 \rangle = \sigma$, donde σ es la varianza. Además, ésta se puede expresar como una ecuación continua, en una dimensión, de la siguiente forma

$$\frac{dP(q, t)}{dt} + \frac{d}{dq} J(q) = 0 \quad (1.31)$$

donde $J(q) = F(q)P(q) - \sigma \frac{d}{dq}P(q, t)$ y $\sigma = \frac{Q}{2}$. Esto significa que el cambio respecto al tiempo de la distribución de probabilidad es igual al negativo de la divergencia de la corriente de probabilidad J .

1.2.2 Distribución de Probabilidad

De la solución estacionaria de (1.31), es decir $\frac{dp}{dt} = 0$, se obtiene que J es constante. Este resultado y las condiciones naturales de frontera, es decir, $J = 0$ cuando $q \rightarrow \pm\infty$, reduce la ecuación (1.31) a

$$\sigma \frac{dP}{dt} = F(q)P \quad (1.32)$$

cuya solución es

$$P(q, t) = N \exp\left(\int \frac{F(q)dq}{\sigma}\right) \quad (1.33)$$

N es la constante de normalización. Ahora, considerando que $F(q, t)$ es una fuerza generalizada, podemos suponer que existe una función $V(q)$, es decir un potencial generalizado, que se puede expresar en función de $F(q)$ de la siguiente manera

$$V(q) = - \int F(q)dq \quad (1.34)$$

Por lo que la distribución de probabilidad, ecuación (1.33), se puede reescribir de la siguiente forma

$$P(q, t) = N \exp\left(-\frac{V(q)}{\sigma}\right) \quad (1.35)$$

A continuación se muestran un par de ejemplos de cómo obtener la distribución de probabilidad a partir de ecuaciones tipo Langevin.

En el primer caso usamos una ecuación del siguiente tipo

$$\dot{q} = \frac{dq}{dt} = -\zeta q - \beta q^3 + \alpha(t) \quad (1.36)$$

de dónde se tiene que

$$F(q) = -\zeta q - \beta q^3 \quad (1.37)$$

por consiguiente, el potencial está dado por

$$V(q) = \frac{\zeta}{2}q^2 + \frac{\beta}{4}q^4 \quad (1.38)$$

y la distribución de probabilidad es

$$P(q) = \frac{1}{\int \exp\left(\frac{-V(q)}{\sigma}\right) dq} \exp\left(\frac{-V(q)}{\sigma}\right) \quad (1.39)$$

Supongamos que β es constante y positiva, entonces, para $\zeta > 0$ la gráfica de $V(q)$ vs q es similar a la de la figura 1.1, y la gráfica $P(q)$ vs q resulta como se muestra en la figura 1.8. De esta figura vemos que la probabilidad es máxima en el mínimo del potencial, es decir, el sistema se mantiene en dicho punto ó tiende a él, aún en presencia de fluctuaciones.

Manteniendo β como en el caso anterior y hacemos que $\zeta < 0$, la gráfica de $V(q)$ vs q es similar a la de la figura 1.2, y la gráfica de $P(q)$ vs q , que resulta bimodal, es decir, tiene un máximo y dos mínimos o viceversa, es como se muestran en la figura 1.9. En esta figura se ve que el sistema tiene la misma probabilidad de encontrarse en cualquiera de los mínimos del potencial. Pero con fluctuaciones, el sistema puede transitar de un mínimo a otro. Además, si el sistema inicia en el máximo del potencial, pasará a cualquiera de los mínimos,

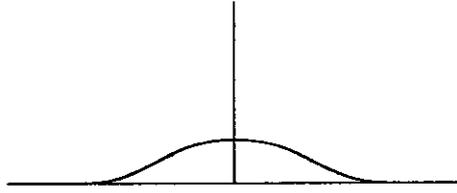


Figura 1.8: $P(q)$ vs q , $\alpha > 0$

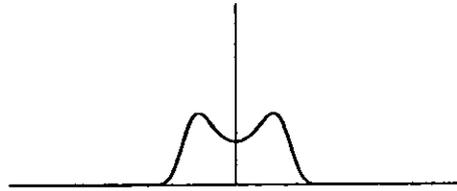


Figura 1.9: $P(q)$ vs q , $\alpha < 0$

ya que la probabilidad en dicho punto es mínima. Es de notar que las posibles transiciones suceden de manera suave, lo que corresponde, desde el punto de vista de la teoría de transiciones de Landau, a las de segundo orden.

Como segundo ejemplo usaremos la siguiente ecuación

$$\dot{q} = -\zeta q - \gamma q^2 - \beta q^3 + \alpha(t) \quad (1.40)$$

en donde $F(q)$ y $V(q)$ son

$$F(q) = -\zeta q - \gamma q^2 - \beta q^3 \quad (1.41)$$

$$V(q) = \frac{\zeta}{2} q^2 + \frac{\gamma}{3} q^3 + \frac{\beta}{4} q^4 \quad (1.42)$$

Entonces $P(q)$ está dada por

$$P(q) = \frac{\exp\left[\frac{-(V(q))}{\sigma}\right]}{\int \exp\left[\frac{-(V(q))}{\sigma}\right]} \quad (1.43)$$

Supondremos a γ y β constantes positivas, sólo variaremos ζ de mayor a menor. Iniciando con $\zeta \gg 0$, la gráfica de $V(q)$ vs q es similar a la de la figura 1.1, y la gráfica de $P(q)$ vs q es similar a la de la figura 1.2, es decir, el sistema presenta las mismas características que las descritas para esos casos. Disminuyendo ζ hasta $\zeta > 0$, obtenemos que la gráfica de $V(q)$ vs q es como la de la figura 1.3, y $P(q)$ vs q se muestra en la figura 1.10. Ahora, si ζ es pequeña y positiva la gráfica de $V(q)$ vs q se ve como la de la figura 1.4, y la de $P(q)$ vs q se muestra en la figura 1.11.

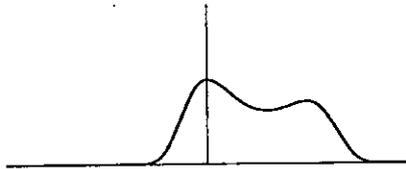


Figura 1.10: $P(q)$ vs q , $\alpha \gg 0$

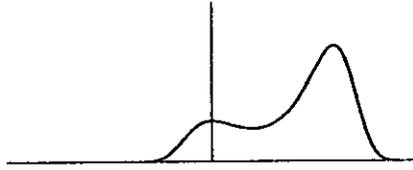


Figura 1.11: $P(q)$ vs q , para α positiva y pequeña

Para ζ pequeña y positiva la distribución tiene más pronunciado el máximo que está fuera del origen; sin embargo, el sistema permanece en el mínimo en $q = 0$, a pesar de tener menor probabilidad. Pequeñas fluctuaciones sobre el sistema pueden producir transiciones del estado en $q = 0$ al estado en $q \neq 0$. En otras palabras, el sistema es capaz de experimentar transiciones de fase *no continuas*, que desde el punto de vista de la teoría de Landau son de primer orden.



Figura 1.12: $P(q)$ vs q , para $\alpha < 0$

Por último, reduciendo ζ hasta valores negativos, la gráfica de $V(q)$ vs q resulta como la de la figura 1.5, y la gráfica de $P(q)$ vs q se muestra en la figura 1.12. Como se aprecia en esta figura, la probabilidad de que el sistema esté en el

mínimo $q = 0$ es pequeña y de que esté en el mínimo $q = q^+$ es alta. Entonces, el sistema puede pasar de un estado al otro sin necesidad de fluctuaciones, sin embargo, la transición sigue siendo de primer orden porque aún existe cierta probabilidad en $q = 0$, es decir, todavía hay una barrera de potencial.

Capítulo 2

Sistema Inmune y VIH

El sistema inmunológico ataca agentes extraños al organismo, remueve células dañadas o muertas, y actúa como sistema de seguridad destruyendo células mutantes y cancerosas. Este se compone de un gran número de células especializadas, varios órganos y un grupo de sustancias químicas biológicamente activas. La activación de éste se presenta a través de una compleja interacción entre sus diversas componentes, sin embargo, es posible clasificar las funciones básicas que desempeñan dichas interacciones en dos mecanismos principales que son: el sistema inmune innato y el adaptativo.

El sistema inmune innato es aquel con el que nace el organismo, éste tiene la capacidad de reconocer ciertos microorganismos y destruirlos directa o indirectamente de manera relativamente rápida. Sin embargo, muchos microorganismos superan la respuesta innata, en tal caso, el organismo hace uso de la inmunidad adaptativa; ésta es capaz de reconocer casi cualquier microorganismo. Los elementos principales que intervienen en la respuesta adaptativa son los linfocitos y las células fagocíticas. Además, se puede hacer una clasificación de la respuesta adaptativa en *humoral* y *celular*, en función del tipo de célula y el sitio donde ésta se realiza.

La inmunidad humoral se lleva a cabo extracelularmente por los linfocitos B y

los anticuerpos que éstos producen. Los linfocitos se encuentran primordialmente en los centros germinales, lugar donde se orquesta la respuesta, pero también circulan por el organismo en busca de agentes extraños. La función principal de ésta respuesta es la de destruir microorganismos extraños (antígenos) que invaden al organismo pero que se mantiene fuera de las células [10, 12]. Cuando los antígenos, en particular los virus, invaden el interior de las células se presenta la respuesta inmune celular, en ésta participan diversas células y moléculas. Las principales células son: los linfocitos T y las presentadoras de antígeno (CPA). De los linfocitos T encontramos dos tipos: aquellos que expresan la molécula *CD4*, T CD4+, y los que expresan la molécula *CD8*, T CD8+. Los T CD4+ se conocen como coadyuvantes y los T CD8+ como asesinos, es decir, los primeros promueven y dirigen la respuesta inmune, en tanto que los segundos destruyen células infectadas. De las CPA tenemos, entre otras, a los macrófagos y las células dendríticas foliculares, las primeras circulan por el torrente sanguíneo, mientras que las segundas se encuentran principalmente en los ganglios linfáticos. Las CPA se encargan de presentar fragmentos del antígeno (péptidos) a los linfocitos específicos, estos pueden destruir a la célula infectada, si se trata de los T CD8+, ó promover y dirigir la respuesta inmune, si se trata de los T CD4+ [10, 12, 13].

2.1 El VIH

El VIH (virus de inmunodeficiencia humana) es el causante del síndrome de inmunodeficiencia adquirida *SIDA*. Este tiene la particularidad de infectar células del sistema inmune y en especial aquellas que expresan la molécula *CD4* [10, 13]. Las células del sistema inmune que expresan dicha molécula son: un tipo de linfocitos T, los macrófagos, y las células dendríticas foliculares, en éstas últimas el virus se deposita en forma del complejo inmune virus-anticuerpo.

Visto al microscópio electrónico el virus tiene una estructura casi esférica, con una membrana envolvente bilípida. Dicha membrana presenta protuberan-

cias hacia el exterior que contienen a las glucoproteínas *gp120* y *gp41*, que son fundamentales para la unión y fusión de la membrana vírica y la membrana de la célula blanco. En el interior de su núcleo, constituido por el cápside P24, están las moléculas de *transcriptasa inversa*, *integrasa*, *proteasa* y *la molécula del material genético constituido por dos hebras de ARN*. Estas moléculas realizan los procesos de integración y transcripción del material genético del virus para fusionarlo con el material genético de la célula blanco [16].

2.2 Interacción Sistema inmune-VIH

La proteína *gp120* presenta alta afinidad con la molécula CD4, es por este medio que se inician el proceso de infección de las células portadoras de dicha molécula. Se sabe también que la CD4 es un receptor antigénico, es decir, la molécula de unión con los antígenos para desarrollar la respuesta inmune. Por su parte, la proteína *gp41* se encarga de fusionar la membrana viral y la de la célula blanco. Una vez efectuado éste proceso, se inyecta el material genético a la célula blanco en donde las moléculas virales se encargan de transcribirlo e integrarlo al material genético de ésta. En ésta fase el virus puede permanecer en forma latente o ser reproducido cuando la célula infectada se activa [13]. Este proceso sucede en los linfocitos T CD4+ y en los macrófagos, sin embargo, parece no producir daño al macrófago, ni reducir el número promedio de éstos en individuos infectados con el VIH [15]. En las células dendríticas foliculares se ha observado, en análisis histológicos, la presencia crónica del virus extracelularmente, reduciendo con ello su capacidad de presentar antígenos a las otras células del sistema inmune [11, 28]. Estas células constituyen el mayor almacén de virus durante el período latente de la enfermedad. En el período sintomático del SIDA se observa una redistribución del virus de los ganglios linfáticos hacia otras zonas del cuerpo como: pulmones, cerebro, páncreas e intestino grueso, en donde existen gran cantidad de macrófagos y células con una estructura similar a estas [14, 15]. Por

otra lado, los estudios han mostrado que la población promedio de linfocitos T CD4+ va disminuyendo gradualmente durante la larga fase subclínica de la infección crónica, desde unos 1000 por mm^3 a menos de 100. De la observación se desprendería que la reducción del número de células T CD4+ causaba la caída de la función inmunitaria que sucede en el mismo período.

Durante algún tiempo pareció que el VIH mermara el número de células T CD4+ infectándolas y matándolas simplemente. Ahora los expertos coinciden en que el proceso es más complejo. Incluso, en pacientes cuya infección se encuentra en una etapa avanzada y cuyos recuentos sanguíneos dan una cantidad de células T CD4+ muy baja, la proporción de éstas que producen VIH es diminuta (aproximadamente una de cada 40). En una etapa precoz de la infección crónica es aún menor: una de cada 10000 células circulantes. Si ésto fuera así se podría asegurar que los virus infectaran un número mucho mayor en un momento dado. Existen varias teorías, aunque ninguna mostrada, y la verdad es que podrían actuar diversos factores en el decremento de las células T CD4+. Para una de esas hipótesis, las células T asesinas iniciarían la destrucción de las infectadas, entre ellas las T CD4+. Otra hipótesis, con mayor complejidad, argumenta que los anticuerpos que reconocen a la gp41 y la gp120 también podrían atacar y alterar a los antígenos de histocompatibilidad de células sanas, deteriorando la función inmunitaria. Esto debido a que la gp120 y la gp41 tienen características similares a los antígenos de hitocompatibilidad. Tales semejanzas indican que la gp120 podría desencadenar un ataque inmunitario sobre las T CD4+ sanas. Otra hipótesis se refiere al estímulo para la división que reciben las células T cuando los receptores de su superficie reconocen una proteína extraña sobre otra célula. Los complejos gp120 y gp41 que se desprenden del VIH, junto con los anticuerpos, pueden unirse a las moléculas CD4 de las células T CD4+, oponiéndose a su división, fenómeno conocido como *anergia*. Otros experimentos muestran que muchas células T de personas infectadas por el VIH, aunque no lo estén las células en cuestión, se suicidan cuando son estimuladas por proteínas extrañas, en vez de

dividirse, que es lo que les correspondería. Esta función controlada genéticamente y denominada apoptosis, suele darse en el timo y sirve para eliminar células T que atacarían a los propios tejidos del organismo.

Independientemente de los mecanismos, han aparecido indicios importantes sobre el lugar donde se produce gran parte del daño que sufre el sistema inmunitario. Se sabe que las células T CD4+ no son el principal lugar de replicación viral durante la fase asintomática crónica de la infección. Pantaleo, Fauci y colaboradores han aportado pruebas convincentes de que gran parte del VIH no se replica en la sangre, sino en los múltiples ganglios linfáticos repartidos por todo el organismo. En éstos convergen las células T CD4+ y las B para salir al paso de los invasores extraños. Este equipo de trabajo demostró que el VIH destruye gradualmente los ganglios linfáticos, lo que lleva a pensar que el descenso del número de las células T CD4+ se debe a una lesión de éstos. Este punto de vista podría resolver cierta observación desconcertante. Durante la infección crónica inicial, la concentración de ARN viral presente en el organismo es muy baja, hasta el punto de ser indetectable con las técnicas habituales. Conforme se desarrollan los síntomas, dicha cantidad aumenta rápidamente y puede aproximarse a los niveles máximos encontrados durante la fase aguda inicial, antes de que surja la respuesta inmunitaria. Aparece, por contra, una carga viral importante, que aumenta incesantemente durante la mayor parte de la fase asintomática crónica de la infección. La brusca elevación de la concentración de ARN viral en sangre, a lo largo de la última fase de la infección, puede atribuirse con mayor probabilidad a la "combustión" de los ganglios linfáticos. Estos órganos contienen a las células dendríticas foliculares, que si bien se ocupan de presentar los antígenos a las T CD4+, filtran asimismo varios agentes infecciosos. Los ganglios infectados por el VIH que hayan empezado a fallar ya no podrán eliminar con eficacia el virus y dejarán que pase a la sangre. Que causa exactamente la muerte de éstas células sigue siendo un misterio, pero es posible que la degradación de las dendríticas no resulte menos decisivo que la pérdida de las células T. La merma de células

T CD4+ en la sangre sería, por ende y a lo sumo, un indicador indirecto de que otra parte del organismo está dañada [16].

A continuación presento la clasificación, hasta ahora hecha, de la patogénesis del sistema inmune debida al virus del VIH.

2.3 Etapas

ETAPA PRIMARIA DE INFECCION AGUDA. Se presenta cuando el individuo adquiere el VIH a través del plasma sanguíneo u otros fluidos corporales. En ésta, el individuo presenta una carga viral alta, principalmente en fluidos sanguíneos y otros, y un descenso en el número de linfocitos T CD4+. Después de haber alcanzado un valor mínimo los T CD4+ crecen en población, pero sin alcanzar el valor promedio de un individuo sano que es de $\sim 1000/mm^3$, llegando hasta $\sim 700/mm^3$, entre la semana 8 y la 15 después de adquirir el virus. El período de duración de ésta etapa se encuentra, aproximadamente, entre las primeras 4 a 8 semanas. [17]

ETAPA ASINTOMÁTICA: En ésta, se reduce la población de virus a valores muy bajos, hasta ser indetectables en sangre y otros fluidos corporales. Sin embargo, se presenta una alta carga de los mismos en los nodulos linfáticos [28, 11]. La población de las T CD4+ decrece paulatinamente durante todo el período asintomático. Esta etapa comúnmente no presenta síntomas y tiene un período de duración, en promedio, de 10 años.

ETAPA SINTOMÁTICA: En ésta, la población de células T CD4+ se encuentra muy reducida ($\sim 200 - 100/mm^3$); en cambio, la población de virus ha crecido de manera drástica, el individuo presenta síntomas parecidos a los de la etapa primaria. El tiempo aproximado de duración es de meses y en algunos casos de pocos años.

ETAPA CRITICA O DE DESARROLLO DEL SIDA: Esta se presenta cuando el sistema inmune está completamente comprometido, es decir, no es capaz de presentar respuesta inmune adecuada. La población de células T CD4+ decae hasta por debajo de $100/mm^3$, alcanzando en ocasiones el valor de cero, y la población viral crece desmesuradamente, de tal manera que se pueden encontrar grandes cantidades en el plasma sanguíneo y otros fluidos corporales. Debido a ésto, una variedad de enfermedades oportunistas dañan diversas partes del organismo provocando deterioro en la salud del paciente.

La figura 2.1, hecha de datos clínicos, muestra los patrones que van presentando, con el tiempo, la población del VIH y la de las células T CD4+. En ésta se aprecia que la disminución de la población de la T CD4+ tiene como consecuencia un incremento en la población del VIH, es decir, son procesos que de alguna manera están correlacionados. Sin embargo, hasta donde se ha investigado actualmente, no se tiene la certeza de cuáles son los mecanismos reales que producen esta situación.

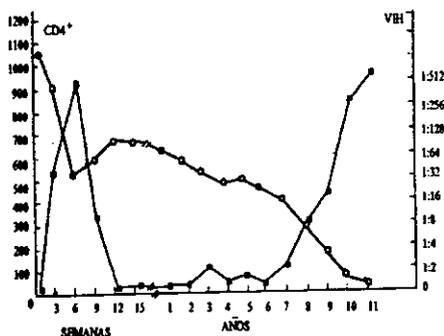


Figura 2.1: ● VIH, ○ T CD4+, vs t(años)

Para tratar de entender como sucede ésta correlación han surgido una buena

cantidad de modelos, a los que podemos englobar en dos corrientes principales. Una que hace énfasis en la acción del VIH como causante directo de la muerte de los linfocitos T CD4+ y la consecuente aparición del SIDA y la otra que supone que son mecanismos inmunológicos indirectos los causantes de dicho proceso. Esto es el contenido del próximo capítulo.

Capítulo 3

Modelos de la Patogénesis del VIH

Entre los trabajos que sustentan la idea de que el VIH es el causante directo del desarrollo del SIDA están los realizados por Nowak, Schenzle y Coffin, de los cuales presentaré como prototipo el de Martin A. Nowak y colaboradores [18, 19, 25]. Por otra parte, los que argumentan que los mecanismos inmunológicos son los causantes del desarrollo del SIDA están los de Pantaleo y Fauci, Kornbluth, Ricman y Carson, Frost y Mc Lean, Perelson, Kischner y De Boar y otros, de los que presentaré como ejemplo el de Frost y McLean [21].

3.1 El VIH, Causante Directo del SIDA

Las ideas de Nowak y colaboradores parten del hecho de que el VIH es altamente mutagénico, siendo capaz de desarrollar diferentes cepas que se pueden agrupar en dos tipos distintos, las que escapan a la detección del sistema inmune y las que son altamente patogénicas. Así que, mientras el sistema inmune ataca y controla las cepas altamente patogénicas, las cepas que inicialmente no eran patogénicas pueden desarrollarse a patogénicas. Cuando el número de cepas patogénicas llega

a cierto valor umbral, el sistema inmune es incapaz de controlar la variedad de cepas y en consecuencia se desarrolla el SIDA [25].

El modelo describe el comportamiento temporal de las poblaciones de las células T CD4+ x_i , específicas a la cepa i del virus v_i , y de las células T CD4+, z , que reaccionan hacia todas las cepas del virus. La descripción es a través de las siguientes ecuaciones diferenciales

$$\dot{v}_i = rv_i - v_i(sz + px_i) + M(v) \quad (3.1)$$

$$\dot{x}_i = kv_i - uvx_i \quad (3.2)$$

$$\dot{z} = k'v - uvz \quad (3.3)$$

donde $i = 1, \dots, n$ y n es el número de variedad de cepas. La razón de producción de las x_i 's es kv_i y la razón de muerte es uvx_i . La razón de producción de los v_i 's es rv_i y éstas mueren a una razón $v_i(sz - px_i)$; el término $M(v)$ es estocástico y representa la aparición de nuevas cepas virales. Por último, las producción y muerte de las z 's es $k'v$ y uvz , respectivamente. Este modelo predice que el sistema inmune puede eventualmente controlar a la cepa i si $\frac{dv_i}{dt} = \dot{v}_i < 0$, es decir, si $r - sz - px_i < 0$, con la que se obtiene el valor umbral de cepas patogénicas n_c , con $x = \sum x_i$, dado por

$$n_c(x, z) = \frac{px}{r - sz} \quad (3.4)$$

Un resultado inmediato que proporciona el modelo es que si la diversidad genética n es menor de n_c el sistema inmune controla al virus, pero si $n > n_c$ el virus sale de control, lo que equivaldría al advenimiento del SIDA. Por otra parte, al graficar x_i y v_i contra t , usando valores para los parámetros de $r = 5$, $s = 4.5$, $p = 5$, $k = k' = u = 1$ y $bQ = 2$, de donde resulta que $n_c = 10$, las gráficas quedan como se muestra en la figura 3.1.

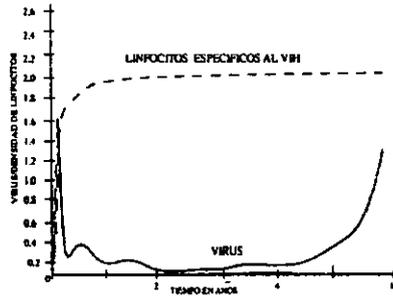


Figura 3.1: VIH y T CD4+ específicas vs t (años)

Esta figura muestra que inicialmente las dos poblaciones crecen, lo que corresponde a la primera etapa de la patogénesis, sin embargo, ambas son aproximadamente constantes durante el largo período asintomático. Finalmente, la población de VIH crece y la de T CD4+ específicas decrece, comportamiento similar al mostrado en la figura 2.1. Un modelo posterior, del mismo autor y colaboradores [19], incluye otro factor relacionado con el suministro de un fármaco (AZT) al paciente en ciertas fases de la patogénesis. Este muestra resultados iguales a los del modelo anterior, como se ve en la figura 3.2, sólo que la gráfica presenta una irregularidad por el suministro del fármaco.

3.2 Mecanismos Indirectos Causantes del SIDA

Entre los mecanismos inmunológicos que se considera producen el desarrollo del SIDA tenemos la *anergia* [17] (inactivación celular) y la *apoptosis* [20] (muerte celular programada). Aún cuando la apoptosis es un proceso natural, éste se ve incrementado en individuos con VIH. Otros factores indirectos son el daño a las células B de memoria [21], el exceso de carga vírica en células presentadoras de antígeno y linfocitos T CD4+ [15]; por último, una hipótesis controversial

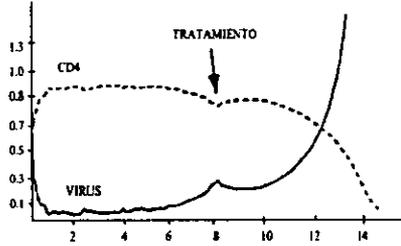


Figura 3.2: $VIH, TCD4+$ vs t (años), con tratamiento

es la disminución en el cociente $Th1/Th2$ en individuos con VIH. Esto último indica que aparentemente existen dos tipos de células T CD4+, las Th1 que promueven la respuesta inmune celular y las Th2 que promueven la respuesta inmune humoral, de tal manera que la activación de unas neutraliza a las otras [13].

El modelo de Frost y McLaen [21] describe el comportamiento temporal de las poblaciones de las células dendríticas foliculares F , las células B de memoria X , y las partículas víricas V . Este modelo supone que existen dos tipos distintos de células dendríticas, las cubiertas por virus F_c y las no cubiertas F_u . La descripción se hace a través de cuatro ecuaciones diferenciales, una para cada tipo de célula, dadas por

$$\frac{dF_u}{dt} = m - nF_u - qvF_u \quad (3.5)$$

$$\frac{dF_c}{dt} = qvF_u - pF_c \quad (3.6)$$

$$\frac{dX}{dt} = aF_c - cX \quad (3.7)$$

$$\frac{dV}{dt} = gV - fXV \quad (3.8)$$

Las F_u se producen a una razón m y decrecen, independientemente del virus, a una razón n . Las F_u pasan a ser F_c a una razón qV y se eliminan a una razón p , mientras que las células B se activan y decaen a una razón a y c , respectivamente. Las células B mueren por efectos naturales. Por último, los virus se producen y decaen a razón de g y fX , respectivamente. El descenso en el número de virus se debe a las células B específicas.

Para resolver el sistema de ecuaciones se hacen las siguientes consideraciones: el cambio en las FDC's es lento, es decir m, n y p son pequeños, la razón de encuentro entre las FDC's y el HIV es grande, es decir q es grande, y $F_c(t = \epsilon) \approx F_u(t = 0) = m/n$ para $\epsilon > 0$, es decir, las FDC's cubiertas por virus son aproximadamente igual a las no cubiertas al tiempo $t = 0$. Entonces, se puede obtener la solución de F_c en función del tiempo que es

$$F = F_c = \left(\frac{m}{n}\right) e^{-pt} \quad (3.9)$$

Usando (3.9), con $X(0)$ y $V(0)$ como células B y dosis viral iniciales, se obtienen las soluciones para las poblaciones X y V dadas por

$$X(t) = X(0)e^{-at} + \frac{am}{n(c-p)} (e^{-pt} - e^{-at}) \quad (3.10)$$

$$V(t) = V(0) \exp(gt + \frac{f}{c} \left(X(0) - \frac{am}{n(c-p)} \right) (e^{-at} - 1) + \frac{afm}{np(c-p)} (e^{-pt} - 1)) \quad (3.11)$$

Otro resultado que proporciona el modelo es el tiempo t en el que el sistema inmune pierde el control del virus. Este resulta de igualar el valor umbral de F , que se obtiene de la solución estacionaria de las ecuaciones (3.7) y (3.8), es decir, $F = cg/af$, con la ecuación (3.9), con lo que t resulta

$$t = \left(\frac{1}{p}\right) \ln\left(\frac{1}{D}\right) \quad (3.12)$$

El cociente $1/D = afm/cgn$, es decir, el cociente de las FDC's funcionales antes de la infección m/n entre las FCD's funcionales después de la infección cg/af , proporciona el grado de disfunción de éstas. Si D es grande las FDC's se encuentran muy dañadas y el sistema inmune presenta alteraciones serias en sus funciones. Por otra parte, si modificamos los parámetros f y a de (3.12), por el mismo factor z , podemos obtener el valor de z para el tiempo máximo de control, es decir $\frac{dt}{dz} = 0$.

$$\frac{dt}{dz} = \left(\frac{1}{pz^2}\right) (1 - \ln z/D) = 0 \quad (3.13)$$

De donde resulta que $z^* = De$, con $e = 2.71$. Ahora bien, si z^* representa la cantidad de inmunoterapia, es decir, el fármaco contra el VIH, ésta es la mínima cantidad que se debe suministrar para que el tiempo de control del virus no decrezca.

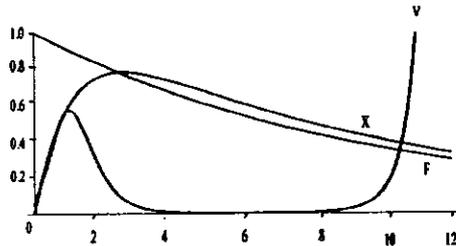


Figura 3.3: X , F_c y V vs t (años)

Por último, las graficas de las poblaciones X , F y V contra el tiempo, usando las condiciones iniciales $F(0) = 1$, $X(0) = 0$ y $V(0) = 0.05$, y valores en los

parámetros de $p = 0.1, a = 1.25, c = 1, g = 6$ y $f = 8$, se muestran en la figura 3.3, en estas vemos que el comportamiento de la población del virus es similar al mostrado en la figura 2.1. De ésta gráfica se concluye que: las F_c decaen exponencialmente, la población de las células B específicas al VIH se incrementa hasta alcanzar un máximo y después decaen gradualmente, y la población de virus V presenta un máximo al inicio, que después decae, pero, finalmente crece cuando la población de las FDC's alcanza el *valor umbral*. Entonces, cuando el número de FDC's es menor que el valor umbral la respuesta inmune debido a las B específicas es deficiente.

3.3 Dinámica Poblacional

Sin considerar los factores que producen el desarrollo de la patogénesis, se han propuesto algunos modelos en base a la competencia de poblaciones. Entre esos modelos tenemos las referencias [22, 24, 26, 27, 29], de los cuales presentaré el modelo de Andrew N. Phillips [26], y el de Alan S. Perelson y colaboradores [27].

El modelo de Phillips describe el comportamiento temporal de los linfocitos y del VIH en la etapa inicial de la infección. Este propone un sistema de ecuaciones diferenciales para las poblaciones de linfocitos T CD4+ no infectados R , infectados y latentes L , es decir, no productores de virus, infectados y productores de virus E y la de los virus V , sistema que está dado por

$$\begin{aligned}
 \frac{dR}{dt} &= \Gamma\tau - \mu R - \beta RV \\
 \frac{dL}{dt} &= p\beta RV - \mu L - \alpha L \\
 \frac{dE}{dt} &= (1-p)\beta RV + \alpha L - \delta E \\
 \frac{dV}{dt} &= \pi E - \sigma V
 \end{aligned} \tag{3.14}$$

donde Γ y τ son las razones de producción y activación, respectivamente, de

las células T CD4+, que mueren a razón μ , independientemente del VIH, y βV debido al VIH. Las infectadas y latentes se producen a razón p y mueren a razón μ independientemente del virus, y a una razón α por activación inmunológica. Las infectadas productoras se activan a razón $1 - p$ y α y mueren a razón δ . Por último, los virus libres se producen a razón π y son removidos del sistema a razón σ . El modelo considera que el número promedio de células T CD4+ en el plasma sanguíneo es de $1000/mm^3$, entonces, el número total de T CD4+ es $[T = 1000 \cdot (1 - \tau) + R + E + L]$.

Las gráficas de la solución del sistema de ecuaciones (3.14), para tiempos cortos, usando los valores clínicos estimados para los parámetros $\Gamma = 1.36$, $\mu = 1.36 \cdot 10^{-3}$, $\tau = 0.2$, $\beta = 0.00027$, $p = 0.1$, $\alpha = 3.6 \cdot 10^{-2}$, $\delta = 0.33$, $\pi = 100$, y bajo las condiciones iniciales de 100 viriones y ninguna célula infectada en $t = 0$ [24, 26], se muestran en la figura 3.4. En ésta figura, el perfil mostrado por las poblaciones T CD4+ y el VIH es parecido al que muestran las mismas poblaciones en la figura 2.1, para la primera etapa de la patogénesis.

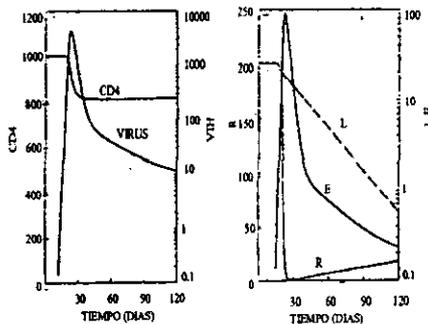


Figura 3.4: R , L , E y V vs T (días)

El modelo de Alan S. Perelson y coautores [27] investiga el comportamiento temporal de las poblaciones del VIH y las T CD4+ cuando se perturba el sistema inmune mediante la administración de drogas potentes. Este considera que el

VIH infecta una población T de células blanco T CD4+ a una razón constante k , haciendo células productoras de virus T_p . El modelo inicia sólo con dos poblaciones, las células T_p y la población de virus V , cuya variación temporal es descrita por

$$\frac{dT_p}{dt} = kVT - \delta T_p \quad (3.15)$$

$$\frac{dV}{dt} = N\delta T_p - cV \quad (3.16)$$

kV y δ son las razones de producción y pérdida de células T_p , respectivamente, N es la razón de producción de nuevos virus por las célula T_p durante su período de vida, y c es la razón de limpieza de virus del plasma. Los procesos que controlan al factor δ pueden ser citopaticidad viral, eliminación inmune, apoptosis etc., y los que controlan a c pueden ser eliminación inmune, fagocitosis u otros. Posteriormente se suministra el fármaco Ritonavir y se considera que los virus producidos después de la aplicación del fármaco no son infecciosos, con lo que resulta otra población de virus. Esto conduce a agregar otra ecuación diferencial, para los virus no infecciosos V_{ni} , al modelo. Con lo que el sistema de ecuaciones ahora es

$$\frac{dT_p}{dt} = kVT - \delta T_p \quad (3.17)$$

$$\frac{dV_i}{dt} = -cV_i \quad (3.18)$$

$$\frac{dV_{ni}}{dt} = N\delta T_p - cV \quad (3.19)$$

Para resolver éste sistema de ecuaciones se supone al sistema inmune en estado cuasiestacionario, por lo que las células T no infectadas se mantienen en un valor estable T_0 antes de la administración del fármaco. También se supone un efecto inhibitor del cien por ciento por el fármaco y que al momento de suministrarlo en $t_0 = 0$ los $V_i(0) = V_0$ y los $V_{ni}(0) = 0$. Después de suministrar el fármaco la

concentración de virus en el plasma será $V = V_i(t) + V_{ni}(t)$. Por otra parte, por las condiciones estacionarias del sistema, es decir $\frac{dT_p}{dt} = \frac{dV_i}{dt} = 0$, se obtiene que $kV_0T_0 = \delta T_{p0}$ y $N\delta T_{p0} = cV_0$, resultando que V es

$$V(t) = V_0 \exp(-ct) + \frac{cV_0}{c - \delta} \left(\frac{c}{c - \delta} [\exp(-\delta t) - \exp(-ct)] - \delta t \exp(-ct) \right) \quad (3.20)$$

Con un análisis de regresión no lineal sobre (3.20) para adaptarla a los datos clínicos, como se muestra la figura 3.5, se obtienen los valores de los parámetros $c = 3.07 \pm 0.64 \text{ días}^{-1}$ y $\delta = 0.49 \pm 0.13 \text{ días}^{-1}$. Con éstos resultados se concluye que la vida media de viriones libres, $t_{1/2} = \frac{\ln 2}{c}$, y de las células productoras, $t_{1/2} = \frac{\ln 2}{\delta}$, son $0.24 \pm 0.06 \text{ días}$ ($\sim 6 \text{ hrs}$) y $1.55 \pm 0.57 \text{ días}$, respectivamente. Otro resultado es el tiempo promedio de generación viral, es decir $\tau = 1/c + 1/\delta$. Este tiempo se toma desde que se libera el virus, infecta a otra célula y se producen nuevos viriones, su valor es de $2.6 \pm 0.8 \text{ días}$.

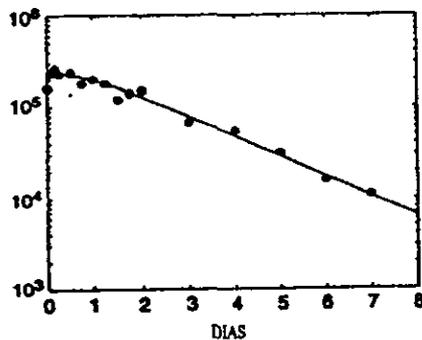


Figura 3.5: • Datos Clínicos

Este modelo ha sido empleado en el diseño de tratamientos basados en cocteles de drogas antivirales desarrollado por Ho y colaboradores. Como se mencionó anteriormente, éste modelo es útil para describir el comportamiento del virus

y las células del sistema inmune por períodos cortos. En el siguiente Capítulo presentaremos un modelo cuyo propósito es describir el comportamiento del VIH y de las células T durante el prolongado período de latencia (del orden de 10 años) y durante la etapa final de la enfermedad.

Capítulo 4

Transiciones de Fase del VIH-Sistema Inmune

El modelo propuesto por G. Cocho y colaboradores [29] para describir la patogénesis del VIH durante el período asintomático y el advenimiento del SIDA se ha basado en la hipótesis de que la presencia crónica del VIH en los ganglios linfáticos provoca un conflicto entre inhibición y activación del sistema inmunológico.

La competencia entre la activación e inhibición se describe a través de un parámetro que mide el grado de activación del sistema inmune durante el desarrollo de la patogénesis debido al VIH. En la fase de activación las células del sistema inmune se reproducen y con ello producen virus, en particular las T CD4+. En la fase de inhibición las células no se reproducen y por lo tanto no hay producción de virus. La activación es un proceso debido a la presencia del virus y la inhibición se considera que se debe a la presentación defectuosa, por parte de las FDC's, del complejo *anticuerpo-VIH* a las T CD4+. Este último proceso puede provocar en las T CD4+, además de inhibición, anergia y apoptosis entre otros efectos, que pueden inducir tolerancia inmune de las T CD4+ contra el VIH, es decir, ambas poblaciones coexisten sin que prevalezca una sobre la otra. Otros procesos que pueden contribuir a una fase de tolerancia inmune es la in-

teracción colectiva de las células T CD4+. Sin embargo, las FDC se deterioran y van perdiendo capacidad de captura del complejo *anticuerpo-VIH* [28], y como resultado dejan de inhibir a las T CD4+, lo que provoca que el sistema pase a una fase de activación.

4.1 Parámetro de Activación

El modelo de G. Cocho et al [29] describe el comportamiento temporal del parámetro de activación. Para el modelo se considera una población N de linfocitos T CD4+ específicos al VIH, de los cuales N^+ son los activados y N^- son los inactivados, de tal manera que $N^+ + N^- = N$, con esto se definen las fracciones: $n^+ = \frac{N^+}{N}$ y $n^- = \frac{N^-}{N}$, con lo que $n^- + n^+ = 1$. El sistema se encuentra en la fase de inhibición si $n^+ \sim 0$ y en fase de activación si $n^+ \sim 1$. Por otra parte, para la evolución del parámetro n^+ y otros parámetros fisiológicos se consideran dos escalas de tiempo, una corta t , de horas o días, relacionada con procesos inmunológicos rápidos como activación, muerte y nacimiento de células, y una larga T relacionada con la etapa asintomática de la patogénesis del VIH. La evolución temporal de $n = n^+$ es dada por

$$\frac{dn(t)}{dt} = A - B_T n - nn^- n^- + \alpha(t) \quad (4.1)$$

donde A es la fuente de activación de las células T CD4+ debido a la presencia crónica del VIH, B_T mide las condiciones fisiológicas de las FDC's, T indica que B_T varía a tiempos largos. El término $nn^- n^-$ representa la interacción colectiva de una célula activada con dos inhibidas en la superficie de las células presentadoras de antígeno. El modelo supone que ocurre la transición $nn^- n^- \rightarrow (n^-)^3$, es decir, el contacto entre dos células inhibidas con una activada produce que ésta se inhiba. Por último, $\alpha(t)$ es un proceso aleatorio dependiente del tiempo que representa fluctuaciones en el sistema y se tomara como ruido blanco, es

decir, $\langle \alpha \rangle = 0$ y $\langle \alpha(t)\alpha(t') \rangle = 2\sigma\delta(t-t')$, donde σ es la intensidad de las fluctuaciones. La ecuación (4.1) es de tipo Langevin, es decir, consta de una parte determinista independiente del tiempo $F(n) = A - (B_T + 1)n + 2n^2 - 3n^3$ y una parte estocástica $\alpha(t)$, por lo que se puede reescribir como

$$\frac{dn(t)}{dt} = F(n) + \alpha(t) \quad (4.2)$$

Como el parámetro n proporciona suficiente información sobre el sistema, se puede considerar como *parámetro de orden*, desde el punto de vista del formalismo de transiciones de fase, en cuyo caso los estados de inhibición y activación corresponden a las fases del sistema y el paso de un estado a otro se puede interpretar como transición de fase. Con ésta analogía, y considerando que A es aproximadamente constante en la etapa asintomática, además, B_T y A no dependen explícitamente de n , entonces, podemos obtener un potencial generalizado $V(n)$, dado por

$$V(n) = -An + (B_T + 1)\frac{n^2}{2} - \frac{2}{3}n^3 + \frac{1}{4}n^4 \quad (4.3)$$

La ecuación (4.3) tiene una forma cuártica, similar a la energía libre de un sistema físico que experimenta transiciones de fase de primer orden. Entonces, el sistema experimentará transiciones de fase de primer orden lejos del equilibrio. Para mostrar ésto graficamos $V(n)$ vs n para un valor fijo de A , $A = 0.15$ y diferentes valores de B_T . El valor de A se toma de tal manera que para B_T relativamente grande el potencial tenga sólo un mínimo. Así que, para $B_T = 0.18$, que representa buen estado funcional de las FDC's, la gráfica de $V(n)$ vs n tiene un solo mínimo en $n = n^* \sim 0$, como se ve en la figura 4.1. En este caso, prevalece la fase de inhibición sobre la de activación. Si B_T decrece ($B_T = 0.12$), es decir, ocurre cierto grado de daño de las FDC's, la gráfica de $V(n)$ vs n , figura 4.2, presenta dos mínimos, donde el mínimo en $n \neq 0$ representa la fase de activación.

Por último, si B_T es muy pequeña ($B_T = 0.09$), que corresponde a un grave daño de las FCD's, la gráfica de $V(n)$ vs n , figura 4.3, indica que el mínimo en $n \neq 0$ es más pronunciado que el que se encuentra próximo al cero, en este caso prevalece la fase de activación sobre la de inhibición.

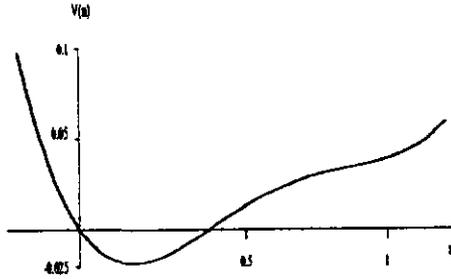


Figura 4.1: $V(n)$ vs n , $B_T = 0.18$

Para contabilizar el daño de las FCD's con el tiempo se considera que el parámetro de control B_T decrece monótonamente con el tiempo T . La parametrización más simple para B_T es

$$B_T = B_0 - \Gamma T \quad (4.4)$$

donde B_0 proporciona el grado de funcionalidad de las FDC's en $T = 0$ y Γ es la razón de pérdida de funcionalidad de éstas. Con ésta parametrización, $F(n)$ resulta función del tiempo dada por

$$F(n) = A - (B_0 + 1 - \Gamma T)n + 2n^2 - n^3 \quad (4.5)$$

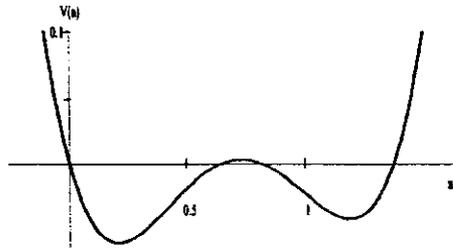


Figura 4.2: $V(n)$ vs n , $B_T = 0.12$

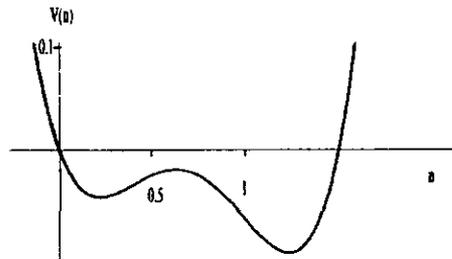


Figura 4.3: $V(n)$ vs n , $B_T = 0.09$

Por lo expuesto en el Capítulo I, podemos obtener las *distribuciones de probabilidad* $P(n)$ del parámetro n con la ecuación de *Fokker-Planck* (1.31), asociada a (4.2). Dado que la etapa asintótica de la patogénesis ocurre en períodos largos ($T \sim 10$ años), entonces nos interesa calcular la solución estacionaria

de la ecuación de Fokker-Planck y seguir su comportamiento como función del parámetro T . La distribución está dada por

$$P(n) = N \exp\left(-\frac{V(n)}{\sigma}\right) \quad (4.6)$$

donde N y $V(n)$ son

$$N = \frac{1}{\int_0^1 \exp\left(-\frac{V(n)}{\sigma}\right) dn} \quad (4.7)$$

$$V(n) = -\int_0^n F(n') dn' = \int_0^n (A - (B_0 + 1 + \Gamma T)n + 2n^2 - n^3) dn \quad (4.8)$$

En la ecuación (4.6) vemos que $P(n)$ es similar a la que se obtiene en transiciones de fase de primer orden lejos del equilibrio. Esto quiere decir que los mínimos de $V(n)$ corresponden a los máximos de $P(n)$, como lo muestra la gráfica de $P(n)$ vs n en la figura 4.4, para $B_T = 0.18$.

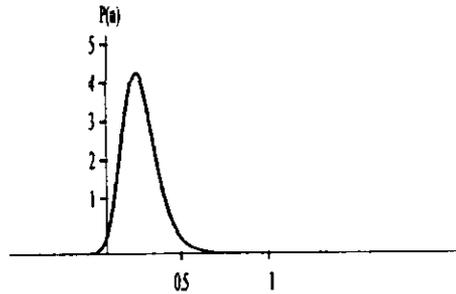


Figura 4.4: $P(n)$ vs n , $B_T = 0.18$

Por otra parte, dada la distribución de probabilidad se puede obtener el comportamiento temporal del promedio del parámetro n , es decir, la medida de la

tendencia del sistema a una u otra fase. Este es dado por

$$\langle n \rangle = \frac{\int_0^1 n \exp\left(-\frac{V(n)}{\sigma}\right) dn}{\int_0^1 \exp\left(-\frac{V(n)}{\sigma}\right) dn} \quad (4.9)$$

Al graficar $\langle n \rangle$ vs T usando los valores de los parámetros $A = 0.15$, $B_0 = 0.18$, $\sigma = 0.005$ y $\Gamma = 0.0112$, B_0 y σ resultan de ajustar la distribución de probabilidad con el comportamiento del potencial y Γ se ajusta para obtener una alta activación en un período de diez años. La gráfica que resulta se muestra en la figura 4.5.

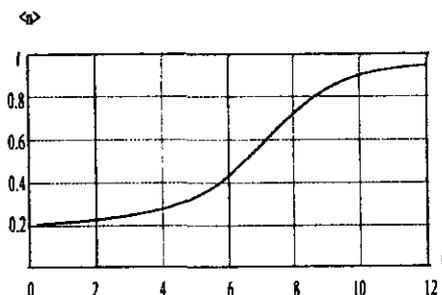


Figura 4.5: $\langle n(t) \rangle$ vs T en años

En ésta gráfica se ve que el promedio del parámetro crece con el transcurso del tiempo, sin embargo, el crecimiento presenta una pendiente más pronunciada en el intervalo de 6 – 9 años, para posteriormente presentar casi la misma pendiente que al inicio. Esto indica poca activación del sistema al inicio de la infección y alta activación, aproximadamente el 90 por ciento, transcurridos diez años. Este resultado nos permite proporcionar una descripción estadística del comportamiento de la distribución de probabilidad con el tiempo, con ayuda de

los momentos centrales *segundo y tercero* [30]. Puesto que la raíz cuadrada del segundo momento central (σ) muestra la dispersión respecto al valor medio de la distribución de probabilidad y el tercer momento proporciona información sobre la asimetría de la distribución.

Dispersión

La variación de la dispersión en función del tiempo se obtiene al graficar σ vs T , donde $\sigma(t) = \sqrt{(n - \langle n \rangle)^2}$, dicha gráfica se muestra en la figura 4.6

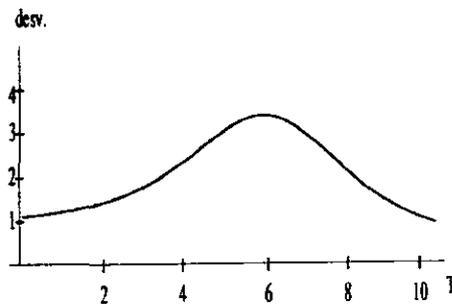


Figura 4.6: $\sigma(T)$ vs T en años

De esta figura vemos que el ancho de la distribución va creciendo hasta un máximo en aproximadamente 6 años, efecto debido al surgimiento del mínimo para la activación. Después empieza a decrecer, lo que significa que la distribución se va centrando en el máximo de la fase de activación, y el máximo de la inhibición es imperceptible. Por último la distribución presenta poca dispersión pero centrada en la fase de activación. Esta, es menor que la que presenta la fase de inhibición, es decir, el máximo en ésta fase es más alto que el de la fase de inhibición.

Medida de Asimetría

Se obtiene a partir de los momentos centrales impares, ya que estos son cero para distribuciones simétricas. La asimetría η_1 esta dada por

$$\eta_1 = \frac{m_3}{\sigma^3} = \frac{\langle (n - \langle n \rangle)^3 \rangle}{\sigma^3} \quad (4.10)$$

Pero σ siempre es positivo, entonces, podemos caracterizar la asimetría sólo con el tercer momento m_3 , de tal manera que si $m_3 = 0$ la distribución es simétrica, para $m_3 < 0$ la distribución es asimétrica negativa, es decir, presenta una cola larga hacia la izquierda, y para $m_3 > 0$ la distribución es asimétrica positiva, es decir, presenta un cola larga hacia la derecha. La figura 4.7 muestra la gráfica de m_3 vs T .

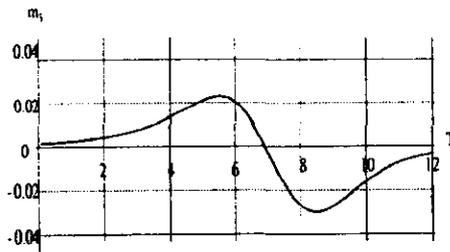


Figura 4.7: m_3 vs T en años

Esta figura muestra que la distribución presenta un ascenso en asimetría positiva hasta aproximadamente los 6 años, a partir de una configuración casi simétrica. Esto se debe al surgimiento del máximo en la distribución que representa la fase de activación. Después, la asimetría positiva empieza a decrecer

hasta llegar a un punto donde la distribución es simétrica, es decir $m_3 = 0$, éste resultado indica que la probabilidad tiene los dos máximos a la misma altura y el sistema puede encontrarse en cualquiera de las dos fases, es decir hay coexistencia de activación e inhibición. Posteriormente, la distribución empieza a adquirir asimetría negativa hasta un máximo, indicando que el máximo situado en la fase de activación es más alto que el que está en la fase de inhibición, es decir, el sistema tiene la máxima probabilidad en la activación que en la inhibición. Por último la asimetría negativa empieza a decrecer, proceso que indica que la distribución se centra en la fase de activación, es decir, prevalece la activación sobre la inhibición.

4.2 Población de TCD4 y VIH

El análisis del modelo anterior se realizó en el marco de transiciones de fase de primer orden para sistemas que se encuentran lejos del equilibrio, para obtener, por métodos estadísticos, los perfiles que va presentando la distribución de probabilidad con el transcurso del tiempo y describir por medio de la activación e inhibición la patogénesis debido al VIH. Ahora, haremos una extensión de éste modelo para investigar la influencia de la activación inmune sobre las poblaciones de linfocitos T CD4+ y del virus VIH, suponiendo que la razón de producción de virus esá determinada por el promedio del parámetro de activación. En éste esquema se considera que $\langle n \rangle$ actúa como parámetro de control de dichas poblaciones.

En el modelo que proponemos consideraremos tres poblaciones en interacción; los linfocitos T CD4+ de creación reciente y no infectados T , los linfocitos T CD4+ infectados y activados T^* , es decir, aquellos que son productores de virus al activarse, y los virus libres V , que se refiere a los que no estan en las células. Se propone un sistema de ecuaciones diferenciales para las variaciones temporales de estas poblaciones relacionadas directa o indirectamente con alguna potencia

entera postiva r del parámetro de control, es decir con $\langle n \rangle^r$. El sistema es

$$\begin{aligned} \frac{dT}{dt} &= \zeta - \mu T - \beta TV \\ \frac{dT^*}{dt} &= \langle n \rangle^r \beta TV - \delta T^* \\ \frac{dV}{dt} &= \pi T^* - \lambda V \end{aligned} \quad (4.11)$$

Las células T se producen a una razón ζ y mueren a una razón μ , independientemente del virus, éstas se infectan proporcionalmente a la cantidad V de virus a una razón β . Las células T^* se producen en relación directa a como se infectan las células T , sin embargo, supondremos que su producción viral es proporcional a $\langle n \rangle^r$. Las células T^* mueren a una razón δ . Por último, los virus son producidos por las células T^* a una razón π y mueren a razón λ . Los posibles factores que producen el descenso en la población de virus son, por ejemplo, la escasez de células para parasitar o la vida promedio corta de estos como virus libres, que es de 2.4 días. La potencia del parámetro de control la interpretamos como el número de correceptores necesarios para la unión del VIH y la célula T . Los valores de los diversos parámetros, reportados en [26, 23], son: $\zeta = 1.36/\text{día} \cdot \text{mm}^3$, es decir, se producen 1.36 células T CD4+ por día y por mm^3 , lo que equivale a $3.4 \cdot 10^9$ células por día en todo el cuerpo. En promedio hay 1000 células T CD4+ $\cdot \text{mm}^3$, entonces, la razón de decremento de éstas es $\mu = 1.36 \cdot 10^{-3}/\text{día} \cdot \text{mm}^3$, $\beta = 0.00008/\text{día} \cdot \text{mm}^3$ por virus, es decir, cada virus libre infecta aproximadamente 0.00008 células al día en un mm^3 ; $\delta = 0.33/\text{día}$, debido a que la vida promedio de los linfocitos infectados es de 3 días. La producción de virus es $\pi = 100$ por célula infectada y mueren a una razón $\lambda = 3/\text{día} \cdot \text{mm}^3$, dado que la vida promedio de los virus libres es de $1/2 - 1/3$ días.

Ahora bien, lo que nos interesa es encontrar la solución estacionaria del sistema de ecuaciones (4.11), debido a que la dinámica inmunológica descrita por dicho sistema es de muy corta duración comparada con el largo período asin-

tomático (~ 10 años). Por lo tanto, estudiaremos la evolución paramétrica de las poblaciones T , T^* y V en función de $\langle n \rangle^r$. Por lo que las soluciones estacionarias son

$$T = \frac{\lambda\delta}{\beta\pi} \frac{1}{\langle n \rangle^r} \quad (4.12)$$

$$T^* = \frac{\zeta}{\delta} \langle n \rangle^r - \frac{\lambda\mu}{\pi\beta} \quad (4.13)$$

$$V = \frac{\pi\zeta}{\lambda\delta} \langle n \rangle^r - \frac{\mu}{\beta} \quad (4.14)$$

La solución (4.12) indica que la población de linfocitos T es inversamente proporcional a $\langle n \rangle^r$, es decir, el incremento de la activación inmunológica produce un descenso en ésta población. La solución (4.13) indica que la población estacionaria de células T^* es directamente proporcional a $\langle n \rangle^r$, debido a que las células T que decrecen se convierten en células T^* . La solución (4.14) muestra que la población de virus V está en proporción directa con $\langle n \rangle^r$, es decir, la población aumenta con el incremento de la activación. Por otra parte, dado que ya hemos descrito la evolución temporal de $\langle n \rangle$, entonces, podemos mostrar el comportamiento de las poblaciones de T , T^* y V como función de $\langle n(t) \rangle^r$, es decir, el comportamiento temporal, para una r fija, de éstas poblaciones.

Para el caso en que $r = 1$, es decir, el virus sólo requiere de un correceptor, la molécula $CD4$, para infectar a la célula, y usando los valores de los parámetros descritos, las gráficas de T vs t , T^* vs t y V vs t quedan como se muestra en las figuras 4.8, 4.9 y 4.10, respectivamente.

La figura 4.8 muestra que la población de células T decrece paulatinamente a partir de un valor inicial aproximado de 600 células T $CD4^+$ / mm^3 hasta aproximadamente 200/ mm^3 , en un período de 10 años, comportamiento similar al mostrado en la figura 2.1, para la fase asintomática. En otras palabras, las T $CD4^+$ decrecen, aproximadamente, al 20 por ciento de su valor inicial en 10 años. La figura 4.9 muestra una población muy baja de células T^* al inicio de

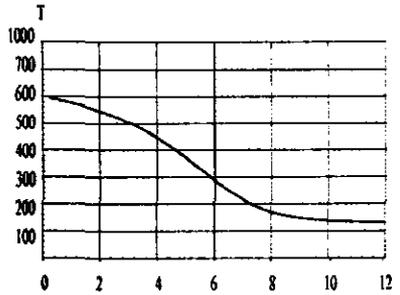


Figura 4.8: T por mm^3 vs t en años

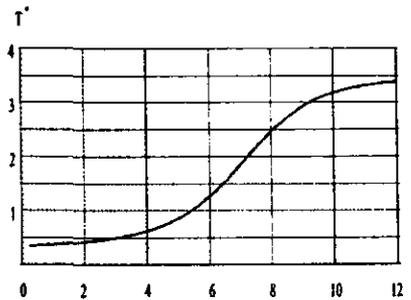


Figura 4.9: T^* por mm^3 vs t en años

la infección ($\sim 0.3/mm^3$), pero conforme T decrece la población T^* crece hasta ($\sim 3 - 3.5/mm^3$), lo que indica un mayor número de células infectadas con el incremento de la activación. De éstos dos resultados se obtiene que el cociente de las T^* y las T es del orden de $10^{-2} - 10^{-3}$, que concuerda con el reportado en

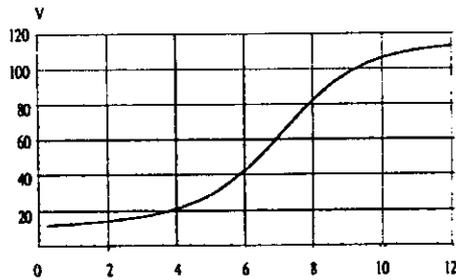


Figura 4.10: VIH por mm^3 vs t en años

[24]. La figura 4.10 indica un incremento paulatino en la población V , de valores bajos $\sim 5/mm^3$ ó $\sim 5 \cdot 10^3/$ por mililitro a valores de $\sim 110/mm^3$, al final de la etapa asintomática. Este resultado es similar al mostrado en la figura 2.1 e indica que hay más células T^* en este etapa. Otro resultado importante es la correlación que muestran estas poblaciones, es decir, mientras las T decrecen las T^* y los V crecen, debido a que todas las poblaciones están en función del parámetro de control $\langle n \rangle$.

Para el caso $r = 2$, es decir, el virus requiere otro correceptor, las gráficas de las poblaciones tratadas se muestran en las figuras 4.11, 4.12 y 4.13. En donde se observa que la correlación entre las poblaciones se mantiene. Sin embargo, la figura 4.11 muestra un decremento más pronunciado en la población de células T llegando a niveles inferiores de $100/mm^3$ en el largo período asintomático. La figura 4.12 indica que cuando crecen las células T^* , con una población inicial de $\sim 0.01/mm^3$, alcanza valores superiores a $\sim 3.5/mm^3$, al final del período asintomático. Por su parte, la población de virus crece de manera muy pronunciada a partir de los 6 años, alcanzando valores de $\sim 106/mm^3$ en 10 años.

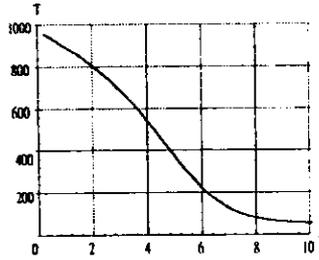


Figura 4.11: T por mm^3 vs t , t en años

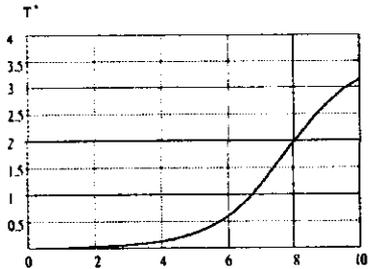


Figura 4.12: T^* por mm^3 vs t , t en años

Estos resultados describen que a mayor potencia del parámetro de activación es más corto el tiempo en el que la población de virus crece considerablemente, y decrece más rápidamente la población de linfocitos T .

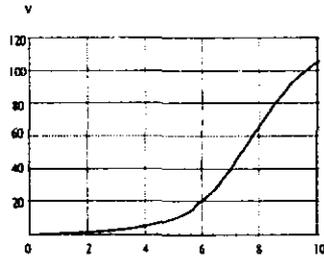


Figura 4.13: V por mm^3 vs t , t en años



Figura 4.14: V contra T

Por último, con los resultados obtenidos para las poblaciones de T , T^* y de V , con $r = 1$, podemos graficar la población de virus V contra la población de linfocitos T , figura 4.14, y al hacer lo mismo para un conjunto de datos clínicos de éstas misma poblaciones, figura 4.15, observamos un acuerdo cualitativo bastante

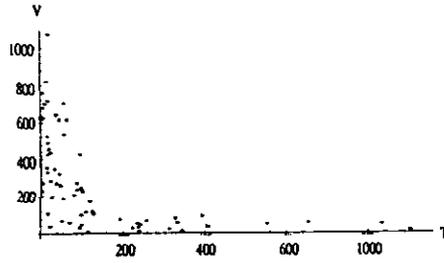


Figura 4.15: V contra T

bueno del modelo teórico propuesto con los resultados clínicos.

Conclusiones

En éste trabajo se muestra que se pueden reproducir los aspectos generales de la patogénesis provocada por el virus del VIH, en términos de los modelos citados en el Capítulo III. Para el caso del modelo propuesto se supone que la patogénesis está determinada por un conflicto entre procesos de activación e inhibición inmunológica. La medida de dicho conflicto está dada por el parámetro de activación, cuya evolución temporal se modeló en términos de transiciones de fase lejos del equilibrio. Como contribución original se introduce el parámetro de orden del modelo de Cocho [29] como un parámetro de control en el sistema de ecuaciones propuesto para las poblaciones T , T^* y V . Con lo que se logra obtener la descripción del comportamiento temporal de dichas poblaciones para tiempos largos asociados al período asintomático y desarrollo del SIDA, y al daño gradual de las células dendríticas foliculares.

Este modelo resulta complementario a otros modelos alternativos, en los que se considera la evolución temporal de las poblaciones de células T , T^* y del virus V para tiempos cortos, del orden de horas o días. Además, el modelo propuesto presenta la ventaja de involucrar pocas variables, que se logra por el marco teórico a través del cual se analizó. Por otra parte, aún cuando el modelo esta dirigido al comportamiento temporal de las poblaciones de linfocitos T y del VIH, como lo hacen la mayoría de los modelos, nuestro modelo correlaciona las variaciones de dichas poblaciones al daño que se va produciendo en las células dendríticas foliculares.

Los resultados del modelo presentan bastante similitud con algunos resultados clínicos, como se aprecia al comparar las gráficas obtenidas para las poblaciones de los linfocitos T vírgenes y del virus V , con el comportamiento temporal de las mismas poblaciones que resultan de datos tomados de pacientes infectados (Capítulo IV).

Algo relevante que muestra el modelo es el hecho de que los resultados obtenidos son independientes del comportamiento detallado de los factores que producen la activación del sistema inmune, al enfocarse sobre variables colectivas.

Finalmente, el modelo argumenta que un aumento en la actividad inmunológica implica el desarrollo de la patogénesis debido al VIH, es decir, el SIDA. Un posible enfoque terapéutico consistiría en administrar sustancias que inhibieran la respuesta inmune y por ende el incremento de su activación con el transcurso de la enfermedad. En este sentido, sería importante procurar tratamientos preventivos para evitar las enfermedades que conllevan un aumento en la activación del sistema inmunológico.

Bibliografía

- [1] Introduction to Phase Transitions and Critical Phenomena, H. Eugene Stanley, Ed. Claredon Press Oxford, 1971.
- [2] Biochemistry, The chemistry of life, David Plumer, Ed. MacGraw-Hill, 1989.
- [3] The Fokker-Planck Equation, H. Risken. 2a. Edición, Springer-Verlag Berlin Heidelberg 1989.
- [4] Termodinámica, Teoría Cinética y Termodinámica Estadística, F. W. Sears y G. L. Salinger, Ed. Reverté, 1980
- [5] Thermodynamics, Herbert, Callen Ed. John Wiley and Sons. Inc 1960
- [6] Synergetics, An Introduction 2a. Edición, Hermman Haken, Ed. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, N.Y. 1978
- [7] Statistical Physics, L. Landau and E. Lifshits, Ed. Pergamon Press, Elenfort, N.Y. 1969
- [8] Lecturs of on Phase Transitions and the Renormalization Group, Nigel Goldenfeld, Ed Addison-Wesley
- [9] Óptica, Eugene Hecht y Alfred Zajac, Ed. Addison-Wesley, Iberoamericana, 1986
- [10] Respuesta Inmune y Mecanismos de Autoinmunidad, José M. Rodriguez, Ed. Limusa-Noriega 1996

- [11] Cellular interactions in the germinal centre: role of adhesion receptors and significance for the pathogenesis of AIDS and malignant lymphoma, Koopman G. Pals, *Immunol Rev*, 1992
- [12] AIDS, The Biological Basis, 2a. Edición, I. Edward Alcamo, Wm C. Brown Publishers, 1997
- [13] The Retroviridae, *Immuno Response to Retroviral Infection*, Vol 3, Stephen Norley and Reinhard Kurth, Ed. Jay A. Levy, Plenum Press, N.Y. 1994
- [14] Multifactorial Nature of Human Immunodeficiency Virus Disease Implications for Therapy, Anthony S. Fauci, *Science* Vol. 262 12/November/1993
- [15] Macrophages as a Source of HIV During Opportunistic Infections, Jan M. Oreinstein, Cecil Fox and Sharon M. Wahl, *Science* Vol. 276 20/June/1997
- [16] Sida y Sistema Inmunitario, Werner C. Green, *Investigación y Ciencia*, Noviembre/1993
- [17] New Concepts in immunopathogenesis of HIV infections, Giuseppe Pantaleo and Anthony S. Fauci, *Ann. Rev Immunology* 1995
- [18] The evolutionary dynamics of HIV quasispecies and the development of immunodeficiency disease, Martin A. Nowak, Robert M May and Roy M. Anderson, *AIDS* 1990
- [19] Antigenic Diversity Thresholds and the Development of AIDS, Martin A. Nowak, Roy M. Anderson, Angela R. McLean, Tom F. W. Wolfs, Joop Goudsmit and Robert M. May, *Science* Vol. 254, 15/November/1991
- [20] Apoptosis as a mechanism of cell death in cultured T lymphoblasts acutely infected with HIV-1, Terai C. Kornbluth, Pauza Ricman and Carson D.A., *Journal Clinical Investigation* No. 87, 1991

- [21] Germinal Centre Destruction as a Major Pathway of HIV Pathogenesis, Simon D.W. Frost and Angela R. Mc Lean, *Journal of Acquired Immuno Deficiency Syndromes*, 1994 Rava Press, Ltd N.Y.
- [22] A Model For AIDS Pathogenesis, Dieter Schenzle, *Statistics in Medicine* Vol 13, 1994
- [23] HIV Population Dynamics in Vivo: Implications for Genetic Variations, Pathogenesis and Therapy, Jhon M. Coffin, *Science* Vol. 267, 27/January/1995
- [24] Dynamics of HIV Infections of CD4+ T Cells, Alan S. Perelson, Denise E. Kirschner and Rob De Boer, *Mathematical Biosciences* No 114, 1993
- [25] AIDS Pathogenesis: From Models to Viral Dynamics in Patients, Martin A. Nowak, *Journal of Acquired Immunity Deficiency Syndromes and Human Retrovirology*, 1995, Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia
- [26] Reduction of HIV Concentration During Acute Infection: Independence from a Specific Immune Response, Andrew N. Phillips, *Science* Vol. 271, 26/January/1996
- [27] HIV-1 Dynamics in Vivo: Virion Clearance Rate, Infected Cell Life-Span and Viral Generation Time, Alan S. Perelson, Avidan U. Neuman, Martin Markowitz, Jhon M. Leonard and David D. Ho, *Science* Vol.271, 15/March/1996
- [28] HIV infection is active and progressive in lymphoid tissue during the clinically latent stage of disease, Guissepe Pantaleo, Cecilia Graziosi, James F. Demarest, Luca Butini, Maria Montroni, Cecil H. Fox, Jan M. Orenstein, Donald P. Kotler and Anthony S. Fauci, *Nature* Vol. 362, 25/March/1993

- [29] End Of Tolerance to HIV Undelying AIDS: A two-state model defining clinical latency and disease, Germinal Cocho, Gustavo Martínez M., Carlos Villarreal and Leonor Huerta, et al
- [30] Elementos de la Teoría de Probabilidades y algunas aplicaciones, Harald Cramér, Ed. Aguilar 1972

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**