

Alejandro Quintana Hernández

*Un modelo para la infección por
Salmonella typhimurium*

A model for Salmonella typhimurium infection

Trabajo Fin de Grado
Grado en Matemáticas
La Laguna, Julio de 2024

DIRIGIDO POR
Carlos M. González Alcón
Guido Santos Rosales

Carlos M. González Alcón
Matemáticas, Estadística e
Investigación Operativa
Universidad de La Laguna
38200 La Laguna, Tenerife

Guido Santos Rosales
Bioquímica, Microbiología, Biología
Celular y Genética
Universidad de La Laguna
38200 La Laguna, Tenerife

Resumen · Abstract

Resumen

La Salmonella typhimurium es una de las causas más comunes de intoxicación alimentaria la cual, pese a no ser fatal en la mayoría de los casos, sí puede resultar mortal para la población de riesgo. Es por esto que hemos diseñado un modelo matemático para estudiar el sistema biológico generado por una infección de esta bacteria. Para ello se implementó el modelo en un lenguaje de programación con el que obtener simulaciones por ordenador. En particular se ha trabajado con un caso de salmonelosis crónica para el que es necesario utilizar algún tipo de tratamiento. Haciendo uso del modelo hemos podido simular el efecto de la ciprofloxacina y la ceftriaxona para esta enfermedad, gracias a esto hemos concluido que su efecto es muy limitado y poco relevante puesto que las Salmonellas actúan a nivel intracelular, lo que hace a estos compuestos poco eficaces. Sin embargo, estos fármacos pueden ser administrados junto a ciertas nanopartículas que les permiten realizar sus efectos a nivel intracelular. Mediante las simulaciones se puede observar que haciendo uso de estas partículas añadidas podrían obtenerse unos resultados mucho más efectivos.

Palabras clave: *Salmonella typhimurium – Ciprofloxacina – Ceftriaxona – Modelo matemático – GMA system.*

Abstract

Salmonella typhimurium is one of the most common causes of food poisoning that, while not being deadly in most cases, it can be the case for the risky group of population. That's why we have designed a mathematical model to study the biological system generated by an infection of this bacteria. For us to do that, we implemented the model in a programming language in order to obtain computer simulations. Particularly we have analyzed a case of chronic salmonellosis which needs treatment to be healed. Using the model, we have been able to simulate the effect of ciprofloxacin and ceftriaxone for this disease, from those we have concluded that these compounds are barely effective because the *Salmonella* acts at intracellular level. Nevertheless, this drugs can be administered along with nano-particles that allows them to work even at intracellular level. With the simulations we have been able to verify that with such added particles we could end up in a much more effective treatment.

Keywords: *Salmonella typhimurium* – Ciprofloxacin – Ceftriaxone – Mathematical model – GMA system.

Contenido

Resumen/Abstract	III
Introducción	VII
1. Introducción a los Modelos Biológicos	1
1.1. El proceso de modelización	1
1.2. Ecuaciones diferenciales para sistemas biológicos	3
1.2.1. Formalización general	3
1.2.2. GMA systems	4
1.2.3. Saturación en sistemas biológicos	6
1.3. Ecuaciones diferenciales con retraso	8
2. El sistema biológico: Infección por <i>Salmonella typhimurium</i> .	13
2.1. Componentes del sistema	13
2.1.1. Macrófagos	13
2.1.2. Dendríticas	14
2.1.3. Linfocitos T	14
2.1.4. Enterocitos	14
2.1.5. <i>Salmonella typhimurium</i>	14
2.2. Procesos del sistema	15
2.2.1. Procesos de incremento	15
2.2.2. Procesos de conversión	15
2.2.3. Procesos de degradación	16
2.3. Diagrama del sistema biológico	16
3. El modelo	17
3.1. Elementos del modelo	17
3.1.1. Variables	17
3.1.2. Ecuaciones	17
3.2. Agregando el retraso	24
3.3. El modelo	26

4. Resultados y discusión	29
4.1. Estimación de parámetros	29
4.2. Casos particulares	32
4.2.1. Fármacos	32
Bibliografía	39
Poster	41

Introducción

Las salmonelosis son infecciones provocadas por la bacteria *Salmonella*, en particular aquella que principalmente afecta a los seres humanos es la denominada *Salmonella enterica* la cual se clasifica en distintos tipos denominados serovares.

El objetivo de este trabajo es el estudio de la salmonelosis provocada por el serovar Typhimurium (*Salmonella typhimurium*). Esto resulta ciertamente interesante pues es la causa más común de envenenamiento por alimentos que aunque por lo general no es fatal y se caracteriza por causar diarreas, dolores abdominales, vómitos y náuseas, puede llegar a ser letal en individuos con un sistema inmune débil como son los niños, la gente mayor y las personas inmuno deprimidas debido a alguna otra enfermedad. Pese a esto, la cantidad de estudios y datos sobre esta enfermedad es reducida, no siendo ese el caso de otros serovares similares como el Typhi o Paratyphi más peligrosos y mucho más estudiados pese a ser menos comunes.

Para realizar este estudio hemos diseñado en base a la información conocida un modelo matemático de ecuaciones diferenciales. Con él hemos podido estimar y predecir la evolución del desarrollo de la infección en el lumen intestinal de un ser humano mediante simulaciones por ordenador haciendo uso del lenguaje de programación Python. Además de ello, distinguiremos casos en los que supondremos que el individuo pertenece al conjunto de población de riesgo mencionada anteriormente para observar cómo actúa la enfermedad bajo esas condiciones.

Para hacer esto posible se ha colaborado con [Daniel Alejandro Mendes Hernández](#), estudiante del Grado en Biología. Él aportó toda la fundamentación teórica y marco contextual del ámbito biológico que han sido necesarios para este proyecto. Se diseñó el modelo entre ambos, el cual posteriormente me encargué de formalizar matemáticamente y de implementarlo en Python para

realizar simulaciones.

Para mostrar el procedimiento que se ha llevado a cabo, se ha dividido el documento en cuatro capítulos. En el primero veremos todas las herramientas que serán utilizadas para cumplir nuestro objetivo. El segundo capítulo lo dedicaremos a explicar el comportamiento de la bacteria y de todos los elementos que intervienen en el sistema biológico. En un tercer capítulo se detallará la construcción del modelo y finalmente dedicaremos un cuarto capítulo para los resultados obtenidos del proceso.

Introducción a los Modelos Biológicos

Comenzaremos explicando el proceso de modelización de un sistema biológico, desde el problema inicial hasta el sistema de ecuaciones que determina el modelo buscado. Para ello introduciremos la notación y los conceptos necesarios con los que vamos a trabajar a lo largo de todo el documento.

Antes que nada, recordemos que un modelo es una representación matemática o conceptual de un sistema cuya función es analizar y predecir su comportamiento o evolución.

1.1. El proceso de modelización

Para construir un modelo, lo primero es identificar los elementos clave del mismo, los cuales se dividen en:

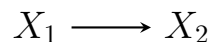
- Componentes del sistema.
- Procesos que intervienen entre los componentes.
- Efectos de los componentes sobre otros procesos.

Una vez identificados podemos realizar un esquema de la siguiente forma:

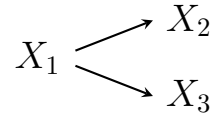
- Identificamos con variables a los componentes del sistema.
- Representamos con flechas los procesos que realizan.
- Representamos con flechas discontinuas los efectos que producen los componentes sobre otros procesos.

Veamos algunos ejemplos de cómo se representan ciertos procesos. Para ello denotaremos por X_i a las distintas componentes del sistema.

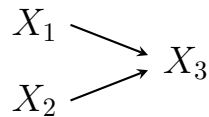
Empezando por lo más básico consideremos un proceso en el que X_1 se degrada para dar lugar a X_2 . Lo podemos representar mediante una flecha desde X_1 hasta X_2 .



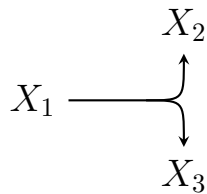
Por otro lado, en este otro esquema se representan dos procesos, ambos toman X_1 y lo transforman. Uno de ellos produce X_2 y el resultado del otro es X_3 .



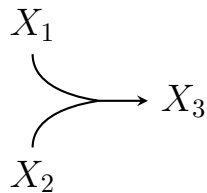
De forma contraria, si lo que se quiere representar es que dos componentes X_1 y X_2 dan lugar a X_3 mediante procesos independientes, se hace mediante dos flechas separadas donde ambas terminan en X_3 pero una parte desde X_1 y otra desde X_2 .



Para representar que un mismo proceso da lugar a varios productos a la vez, lo denotamos con una flecha que se bifurca, como se puede observar en la siguiente imagen donde existe un proceso mediante el cual X_1 da lugar a X_2 y X_3 al mismo tiempo.



De forma contraria, se representa que dos componentes son necesarias para dar lugar a un producto mediante dos flechas que terminan unidas en una única flecha. Por ejemplo, en la imagen se representa un proceso mediante el cual X_1 y X_2 se combinan para dar lugar a X_3 .



Para terminar, los efectos que tienen ciertas componentes sobre otros procesos los denotamos con flechas discontinuas y un signo “+” que denota un *efecto positivo*, es decir acelera el proceso, o un signo “-” si tiene un *efecto negativo* como retrasar o inhibir el proceso. En el siguiente diagrama representamos que X_3 propicia la transformación de X_1 en X_2 .

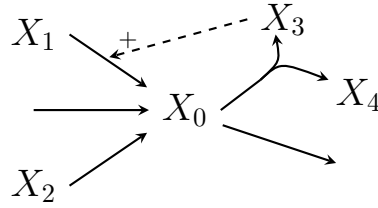


Figura 1.1. Ejemplo 1.

Si queremos formalizar el anterior diagrama con expresiones matemáticas lo primero será identificar las componentes del sistema, en este caso, las componentes son X_0, X_1, X_2, X_3 y X_4 por lo que debemos encontrar una ecuación para cada una. El sistema será de la siguiente forma:

$$\dot{X}_i = \sum_{j=1}^4 g_{i,j}(t, X_0, \dots, X_4), \quad i = 0, 1, \dots, 4 \quad (1.2)$$

Para definir las ecuaciones debemos identificar los procesos y qué componentes intervienen en ellos. Si los analizamos tenemos lo siguiente:

- X_1 se convierte en X_0 afectado positivamente por X_3 .
- X_2 se convierte en X_0 .
- Hay una entrada independiente de X_0 en el sistema.
- X_0 se degrada para dar lugar a X_3 y X_4 a la vez por un mismo proceso.
- X_0 se degrada con el tiempo.

Con esto, tenemos todo lo necesario para definir nuestro sistema.

$$\dot{X}_0 = g_{01}(t, X_1, X_3) + g_{02}(t, X_2) + g_{03}(t) - g_{04}(t, X_0) - g_{05}(t, X_0) \quad (1.3)$$

$$\dot{X}_1 = -g_{11}(t, X_1, X_3) \quad (1.4)$$

$$\dot{X}_2 = -g_{21}(t, X_2) \quad (1.5)$$

$$\dot{X}_3 = g_{31}(t, X_0) \quad (1.6)$$

$$\dot{X}_4 = g_{41}(t, X_0) \quad (1.7)$$

Asumimos que todas las funciones g_{ij} son no negativas para denotar con un signo “+” los aumentos o *entradas* y con un signo “-” los descensos o *salidas*.

1.2.2. GMA systems

Como ya se adelantó al principio de la sección, la herramienta que realmente usaremos son los GMA systems. Estos difieren de la formalización general en

que, en lugar de aproximar la variación de una componente X_i como una suma de funciones cualesquiera, los GMA systems lo hacen tomando esas funciones como un producto de potencias de las componentes relacionadas con el proceso, multiplicadas por una constante. En general si tenemos un sistema biológico formado por las componentes X_1, X_2, \dots, X_n expresamos el GMA system como:

$$\dot{X}_i = \sum_{k=0}^{r_i} V_{ik}, \quad \text{para } i = 1, 2, \dots, n \quad (1.8)$$

$$\text{con } V_{ik} = \gamma_{ik} \prod_{j=1}^n X_j^{f_{ijk}} \quad (1.9)$$

donde $r_i, i = 1, 2, \dots, n$ es el número de procesos en los que interviene la componente X_i y los $\gamma_{ik}, f_{ijk} \in \mathbb{R} \quad \forall i, j, k$ son los parámetros del modelo.

Tomaremos el ejemplo de la figura 1.1 pero esta vez usaremos un GMA system. Debemos asignar a cada función g_{ij} un término como los V_{ik} definidos previamente. Por ejemplo, tenemos que:

$$g_{01}(t, X_1, X_3) = \gamma_{01} X_1^{f_{011}} X_3^{f_{031}}, \quad (1.10)$$

$$g_{03}(t) = \gamma_{03}. \quad (1.11)$$

Por lo tanto el modelo buscado como GMA system es el siguiente:

$$\dot{X}_0 = \gamma_{01} X_1^{f_{011}} X_3^{f_{031}} + \gamma_{02} X_2^{f_{022}} + \gamma_{03} - \gamma_{04} X_0^{f_{004}} - \gamma_{05} X_0^{f_{005}} \quad (1.12)$$

$$\dot{X}_1 = -\gamma_{11} X_1^{f_{111}} X_3^{f_{131}} \quad (1.13)$$

$$\dot{X}_2 = -\gamma_{21} X_2^{f_{221}} \quad (1.14)$$

$$\dot{X}_3 = \gamma_{31} X_0^{f_{301}} \quad (1.15)$$

$$\dot{X}_4 = \gamma_{41} X_0^{f_{401}} \quad (1.16)$$

Donde asumimos que todos los $\gamma_{ik} > 0$ y $f_{ijk} \in \mathbb{R}$. Esto nos proporciona una versión más manejable del modelo con la que podremos estudiarlo.

Veamos por qué esto funciona. Tomemos una cierta variable X tal que su variación venga dada por:

$$\dot{X} = \sum_{j=1}^r g_j(X_1, X_2, \dots, X_n). \quad (1.17)$$

Podemos considerar esta como la *variación absoluta* de X , de forma que la *variación relativa* viene dado por el cociente entre la variación absoluta \dot{X} y su valor X para cada instante de tiempo.

$$\frac{\dot{X}}{X} = \frac{d}{dt} \ln X, \quad (1.18)$$

denotando $Y = \ln X$ tenemos que la variación absoluta de Y se corresponde con la variación relativa de X . Habiendo visto esto, vamos a definir

$$W_j = \ln g_j(X_k) \quad (1.19)$$

para $j = 1, 2, \dots, r$, además para simplificar los cálculos asumiremos que g_j depende de una única variable X_k . Podemos asumir que $W_j = W_j(Y_k)$ con $Y_k = \ln X_k$. Dicho esto, vamos a aproximar W_j mediante el polinomio de Taylor de orden 1:

$$W_j(Y) \approx b + mY, \quad b, m \in \mathbb{R}. \quad (1.20)$$

Si hacemos este mismo proceso pero tomando ahora $g_j(X_1, \dots, X_n)$, es decir que

$$W_j(Y_1, \dots, Y_n) = \ln g_j(X_1, \dots, X_n), \quad Y_i = \ln X_i, \quad (1.21)$$

podemos aproximarlos nuevamente mediante su polinomio de Taylor de orden 1:

$$W(Y_1, \dots, Y_n) \approx B + m_1 Y_1 + \dots + m_n Y_n, \quad B, m_1, \dots, m_n \in \mathbb{R}. \quad (1.22)$$

Ahora solo queda obtener g_j de vuelta a partir de W_j

$$\begin{aligned} g_j &= e^{W_j} \approx e^{B+m_1 Y_1 + \dots + m_n Y_n} \\ &= e^B X_1^{m_1} \dots X_n^{m_n}. \end{aligned} \quad (1.23)$$

De esta forma podemos obtener una buena aproximación de las funciones $g_j(X_1, \dots, X_n)$ como productos de potencias de las variables X_1, \dots, X_n . Para profundizar más, puede consultarse [1].

Probado esto, aún será necesario aprender algunas otras herramientas para lograr obtener nuestro modelo deseado. Estas nos permitirán formalizar matemáticamente ciertos tipos de procesos.

1.2.3. Saturación en sistemas biológicos

En ocasiones, cuando modelizamos sistemas biológicos tenemos casos en los que debemos restringir el aumento de alguna componente, pues de lo contrario podría seguir aumentando indefinidamente. Es evidente que esto no pasa en la naturaleza y que por lo tanto, el modelo no está reflejando la realidad. Es aquí donde entra el concepto de *saturación*: decimos que una componente X del sistema alcanza la saturación cuando su valor llega a un cierto límite establecido que no podrá superar. De esta forma, su aumento se verá seriamente reducido cuando esté cerca de alcanzar su valor máximo.

Un ejemplo de esto se puede observar en el comportamiento de las bacterias, las cuales tienden a reproducirse de forma autónoma. Es evidente que debe existir un límite a la cantidad de bacterias que pueden coexistir en un mismo espacio. El siguiente diagrama refleja este proceso, donde la componente X , aumenta consigo misma mediante su reproducción.



Vamos a formalizar matemáticamente este sistema. La única componente presente es X y tan sólo tenemos un proceso, el aumento de X mediante su reproducción. Como estamos buscando limitar la cantidad de X que puede haber en el sistema, optaremos por utilizar un crecimiento logístico, esto es:

$$\dot{X} = \alpha X \left(1 - \frac{X}{M}\right), \quad (1.24)$$

donde M es la cantidad máxima de X que puede haber en un mismo instante de tiempo en el sistema, además esta cantidad nunca podrá ser superada. Si observamos bien esta expresión, podemos darnos cuenta de que esto cumple la estructura de un GMA system lo que será de gran ayuda para el proceso de modelización.

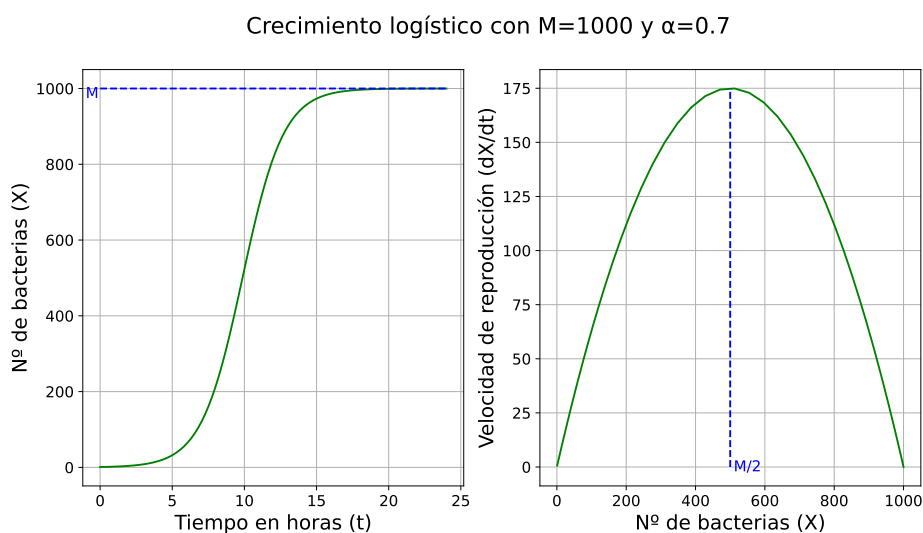


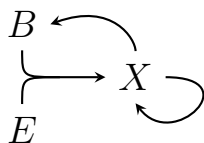
Figura 1.2. Gráficos del crecimiento logístico donde se aprecia la saturación.

1.3. Ecuaciones diferenciales con retraso

Una herramienta más que debemos introducir son las ecuaciones diferenciales con retraso. Estas son útiles cuando queremos modelizar un proceso que no ocurre de forma instantánea sino que en su lugar, tarda un tiempo en completarse o llevarse a cabo. Esto lo podemos expresar de la siguiente forma: X_1 es una componente del sistema de forma que su variación viene dada por X_2 , pero no por su valor en el presente sino el que tenía hace τ unidades de tiempo, esto es:

$$\dot{X}_1(t) = g(X_2(t - \tau)). \quad (1.25)$$

En la naturaleza podemos encontrar varios ejemplos de este tipo de procesos, uno de ellos sería la reproducción de bacterias como la *Salmonella*. Este tipo de bacterias entran en otra célula y pasan un tiempo dentro de ella reproduciéndose hasta que alcanza un número suficiente de individuos para reventar la célula huésped liberando así más miembros de su especie al sistema. Esto se ve representado en el siguiente diagrama donde B son las bacterias, E los enterocitos y X las bacterias dentro de los enterocitos.



En el que el proceso mediante el cual las bacterias abandonan el enterocito, es decir, el valor de la componente X disminuye para aumentar el de la componente B , no depende del valor actual de X sino del que tenía hace τ horas. Siendo τ el tiempo que tardan las bacterias en el interior del enterocito en haberse reproducido las veces suficientes para que se rompa por el exceso de estas.

Para tratar con este tipo de procesos a la hora de formalizar matemáticamente, lo haremos mediante una herramienta conocida como *the linear chain trick* mediante la cual, de una forma sencilla podemos incluir el tiempo de retraso a nuestro modelo.

Esta idea consiste en encontrar un sistema equivalente al original con retraso añadiendo un conjunto de variables auxiliares que denotaremos por Y_i ($i = 1, 2, \dots, p$) y unas ecuaciones asociadas a estas. Para retrasar un proceso, debemos crear una cadena de nuevos procesos consecutivos en medio del original haciendo uso de las nuevas variables. Así podemos convertir un proceso como el siguiente:

$$X \longrightarrow Z$$

en este otro que está siendo retrasado mediante las nuevas variables auxiliares.

$$X \longrightarrow Y_p \longrightarrow \cdots \longrightarrow Y_1 \longrightarrow Z$$

Además, estas variables para el retraso verifican las siguientes ecuaciones:

$$\dot{Y}_1 = a(Y_2 - Y_1), \quad (1.26)$$

$$\dot{Y}_2 = a(Y_3 - Y_2), \quad (1.27)$$

$$\vdots \quad (1.28)$$

$$\dot{Y}_{p-1} = a(Y_p - Y_{p-1}), \quad (1.29)$$

$$\dot{Y}_p = a(X - Y_{p-1}), \quad (1.30)$$

donde $p \in \mathbb{N}$ es el número de variables añadidas para el retraso y $a > 0$ es un parámetro.

Conociendo esto, veamos cómo aplicarlo en el siguiente sistema formado por las componentes X_1, \dots, X_n :

$$\dot{X}_i = g(X_1, X_2, \dots, X_n), \quad i = 1, \dots, n. \quad (1.31)$$

Queremos introducir un retraso en la variación de X_k , para un cierto k fijo, provocado por X_m . Para esto, denotamos la variable retrasada por \bar{X}_m . Entonces la ecuación para X_k será:

$$\dot{X}_k = \hat{g}(X_1, X_2, \dots, X_m, \bar{X}_m, X_{m+1}, \dots, X_n). \quad (1.32)$$

Finalmente renombramos $\bar{X}_m = Y_1$ y definimos nuevas variables Y_2, \dots, Y_p de forma que satisfagan las siguientes ecuaciones

$$\dot{Y}_j = a(Y_{j+1} - Y_j), \quad j = 1, \dots, p-1, \quad (1.33)$$

$$\dot{Y}_p = a(X_m - Y_p). \quad (1.34)$$

Para tratar esto en mayor profundidad, así como una justificación más analítica, puede consultarse [2].

Podemos ver un ejemplo de esto con la siguiente ecuación:

$$\dot{Y} = rX(t - \tau) \quad (1.35)$$

donde r es un parámetro, τ es el tiempo de retraso y $X(t)$ viene definido como:

$$X(t) = \begin{cases} 1, & 1 < t \leq 2 \\ 0, & \text{en otro caso.} \end{cases} \quad (1.36)$$

De esta forma, tenemos que la solución $Y(t)$ es la siguiente:

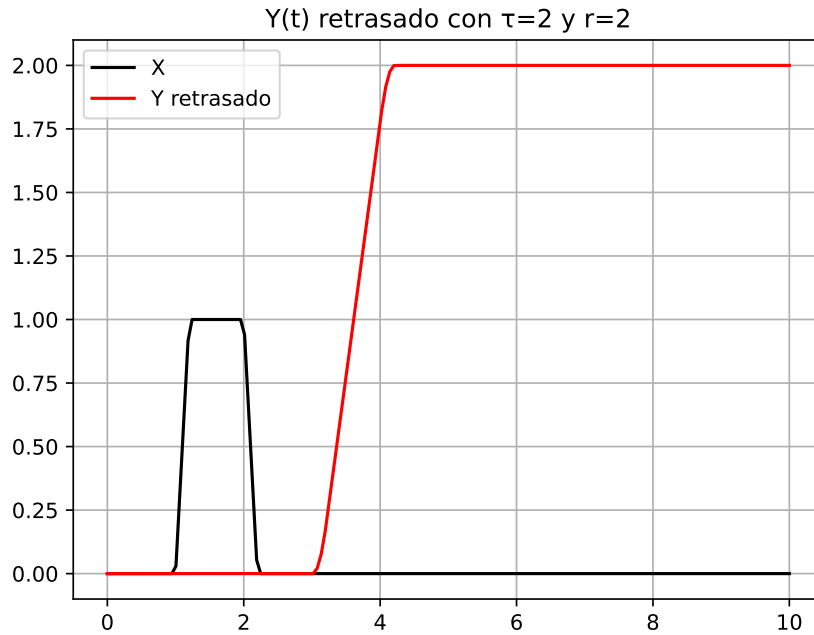


Figura 1.3. Solución de $Y(t)$ para $\tau = 2$.

Usaremos ahora el *linear chain trick* para aproximar el retraso de $X(t)$. Se conoce que el retraso medio aplicado \bar{T} viene dado por

$$\bar{T} = \frac{p}{a}, \quad (1.37)$$

de forma que deberíamos tomar el parámetro para el retraso a como

$$a = \frac{p}{\tau}. \quad (1.38)$$

Tomaremos dos variables para aplicar el método ($p = 2$) y haremos variar el parámetro a para estudiar la aproximación. Esto se puede observar en el gráfico 1.4.

En la figura 1.5, se puede ver como varía la aproximación en función del número de variables p , tomando el valor de a definido anteriormente para cada uno de los p simulados. En él se aprecia que escogiendo dicho valor de a , cuanto mayor es el número de variables mejor es la aproximación obtenida.

Habiendo visto cómo representar sistemas biológicos con diagramas, cómo escribir modelos a partir de ellos empleando ecuaciones diferenciales y conociendo las técnicas para la saturación y el retraso, tenemos todas las herramientas necesarias para abordar el verdadero problema que nos ocupa. Ahora podemos estudiar y modelizar el sistema biológico generado durante una infección por la bacteria *Salmonella typhimurium*.

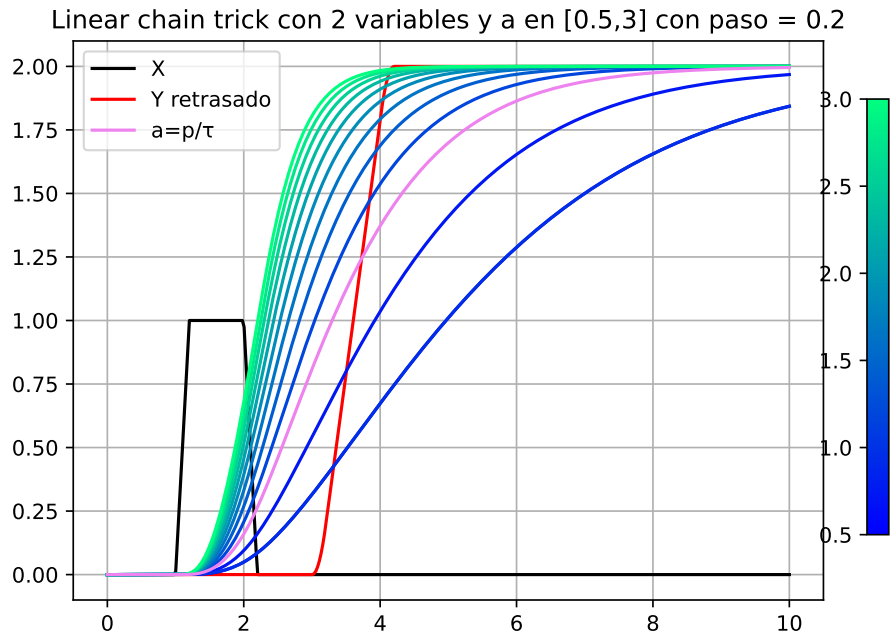


Figura 1.4. Aproximaciones mediante el *linear chain trick* en función del parámetro a con $p = 2$. En violeta el correspondiente a tomar $a = p/\tau$.

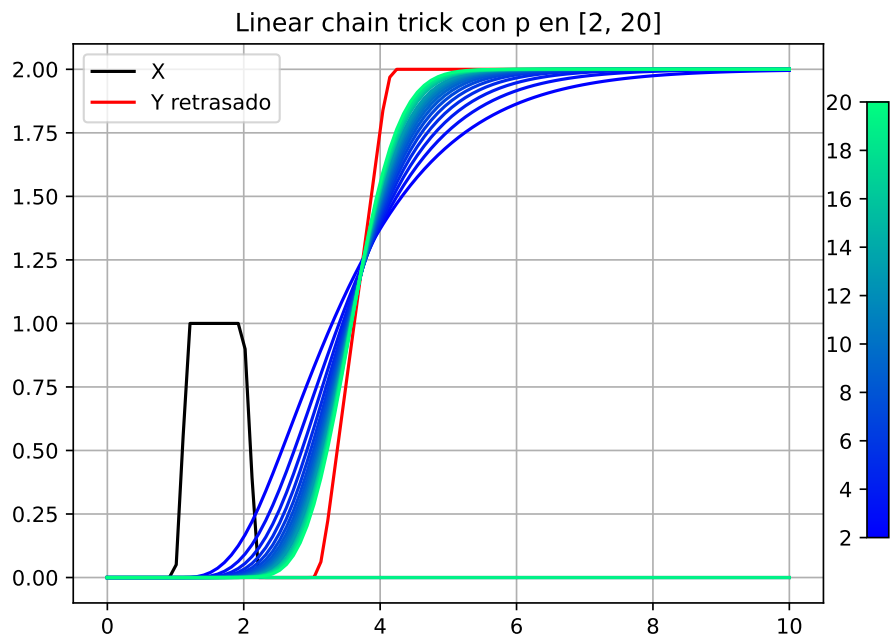


Figura 1.5. Aproximaciones mediante el *linear chain trick* en función del número de variables p .

El sistema biológico: Infección por *Salmonella typhimurium*

En el anterior capítulo introducimos una serie de herramientas que nos serán útiles para realizar este estudio, pero aún no conocemos el sistema biológico que queremos estudiar, dedicaremos este capítulo a introducir dicho sistema y su comportamiento.

Como ya se comentó, estas infecciones suceden principalmente por ingerir alimentos contaminados con dicha bacteria. Es por esta vía por la que la *Salmonella* consigue llegar al aparato digestivo para posteriormente alojarse en el lumen intestinal. Este espacio será en el que ocurrirá todo el proceso de la infección que detallaremos en este apartado.

2.1. Componentes del sistema

Comenzaremos por explicar cuáles son los elementos que intervienen en este sistema: estos son principalmente células del sistema inmunitario junto con los enterocitos que son células del intestino, y las propias bacterias de *Salmonella*.

2.1.1. Macrófagos

Los macrófagos son células del sistema inmune, es decir, defienden el organismo de las amenazas externas. El método que usan estas células para realizar su tarea es la *fagocitosis* esto significa que se comen a las bacterias y las degradan una vez en su interior. En el momento en el que un macrófago fagocita una bacteria, decimos que pasa a estar activo, estado en el que permanecerá una cierta cantidad de tiempo hasta que elimine por completo a la bacteria. Después, el macrófago vuelve al estado inactivo lo que significa que está preparado para volver a eliminar bacterias otra vez. Su tiempo de renovación y muerte natural generalmente es de meses por lo que, en lo que respecta al estudio de la infección no será relevante, sin embargo, sí debemos tener en cuenta que el proceso de activación y degradación de bacterias afecta a la esperanza de vida de estas células.

2.1.2. Dendríticas

Las células dendríticas también pertenecen al sistema inmune pero su función es algo distinta a los macrófagos. Para empezar las dendríticas sí que se renuevan pues son atraídas por la presencia de bacterias, pues necesitan de ellas para alcanzar su estado maduro, esto lo logran mediante un proceso durante el cual realizan su función de degradarlas mediante fagocitosis. Además de ello, en su estado maduro ejerce un efecto de llamada de células de su mismo tipo en estado inmaduro así como de linfocitos T, otras células del sistema inmune. En lo que respecta a su esperanza de vida, se conoce que es bastante corta siendo de tan solo unos 2 o 3 días.

2.1.3. Linfocitos T

Existen distintos tipos de linfocitos T que eliminan bacterias pero los que intervienen en esta situación son los conocidos como linfocitos T reguladores, cuya función no es la degradación. En su lugar cuando ingresa al lumen intestinal ya en su estado maduro ejerce un efecto positivo sobre los procesos de activación de los macrófagos y de maduración de las dendríticas. A parte de eso, su entrada al sistema es impulsada por la presencia de macrófagos en estado activo y dendríticas en fase madura. Su tiempo de vida por lo general puede durar hasta meses pero durante la infección se ve drásticamente reducido a unos pocos días.

2.1.4. Enterocitos

Los enterocitos son las células del intestino que se encargan de la absorción de nutrientes y son los principales causantes de los síntomas de diarrea durante una salmonelosis. Esto se debe a que son usados por la *Salmonella* para reproducirse causando posteriormente su ruptura. Al romperse dejan escapar el agua de nuestro cuerpo lo que acaba desembocando en diarreas. Su esperanza de vida está en torno a los 6 días aunque se renuevan a un ritmo similar de forma que se mantiene una cantidad relativamente constante.

2.1.5. *Salmonella typhimurium*

La *Salmonella* es una bacteria que afecta al aparato digestivo, en particular busca la expulsión de agua del organismo como medio de contagiar otros individuos y poder seguir reproduciéndose. Una vez en el individuo, buscará alojarse en el interior de un enterocito, lugar en el que puede reproducirse con comodidad de forma que tras haberse replicado las suficientes veces romperá el enterocito liberando al sistema más bacterias. Esta no es la única forma de reproducirse que poseen pues, cuando son fagocitadas por un macrófago o una dendrítica

existe una pequeña posibilidad de que puedan reproducirse lo suficiente como para romper la célula que trataba de eliminarla, liberando así al sistema más individuos de su especie. El proceso de reproducción de la *Salmonella* en el enterocito necesita de varias horas para llevarse a cabo.

2.2. Procesos del sistema

Podemos clasificar los procesos en tres grupos diferentes en función de sus resultados, lo que nos ayudará a comprenderlos mejor y tener un cierto orden.

2.2.1. Procesos de incremento

En este grupo se recogen los procesos que dan lugar al aumento de una componente sin intervenir directamente alguna otra componente, esto incluye también los procesos llamada.

1. Existe una entrada de células dendríticas inmaduras al sistema propiciada por las bacterias.
2. Existe una llamada de las dendríticas inmaduras provocada por las dendríticas maduras.
3. Los linfocitos T son llamados por las dendríticas maduras.
4. Los linfocitos T son llamados por los macrófagos activos.
5. Las bacterias dentro del enterocito dan lugar a más bacterias dentro de este.

2.2.2. Procesos de conversión

Este grupo incluye a todos aquellos procesos en los que una componente pasa a convertirse en otra distinta.

1. Los macrófagos inactivos se unen a las bacterias fuera del enterocito para formar macrófagos activos; este proceso es impulsado por los linfocitos T.
2. Los macrófagos activos, una vez pasado el tiempo necesario, vuelven a ser macrófagos inactivos.
3. En ocasiones los macrófagos activos pueden morir dando lugar a bacterias fuera del enterocito.
4. Cuando las dendríticas inmaduras se unen a las bacterias fuera del enterocito forman dendríticas maduras; este proceso es impulsado por los linfocitos T.
5. En ocasiones las dendríticas inmaduras mueren durante el proceso de maduración dando lugar a más bacterias fuera del enterocito.
6. Las bacterias fuera del enterocito se unen a este para dar lugar a bacterias dentro del enterocito.
7. Cuando ha pasado suficiente tiempo las bacterias dentro del enterocito pasan a formar parte de las que están fuera de este.

2.2.3. Procesos de degradación

Por último identificamos los procesos de degradación o muerte.

1. Las células dendríticas inmaduras mueren cuando completan su tiempo de vida.
2. Las células dendríticas maduras mueren cuando completan su tiempo de vida.
3. Los linfocitos T mueren cuando completan su tiempo de vida.
4. Los macrófagos activos mueren tras varios ciclos de activación.
5. Las bacterias fuera del enterocito son degradadas por los macrófagos activos.
6. Las bacterias fuera del enterocito son degradadas por las dendríticas en su proceso de maduración.
7. Los enterocitos son destruidos por las bacterias dentro de estos.

2.3. Diagrama del sistema biológico

Habiendo visto los componentes que intervienen en nuestro sistema así como todos los procesos que se llevan a cabo y los efectos que intervienen en ellos podemos construir un esquema que represente el comportamiento del sistema biológico como los vistos en el capítulo 1.

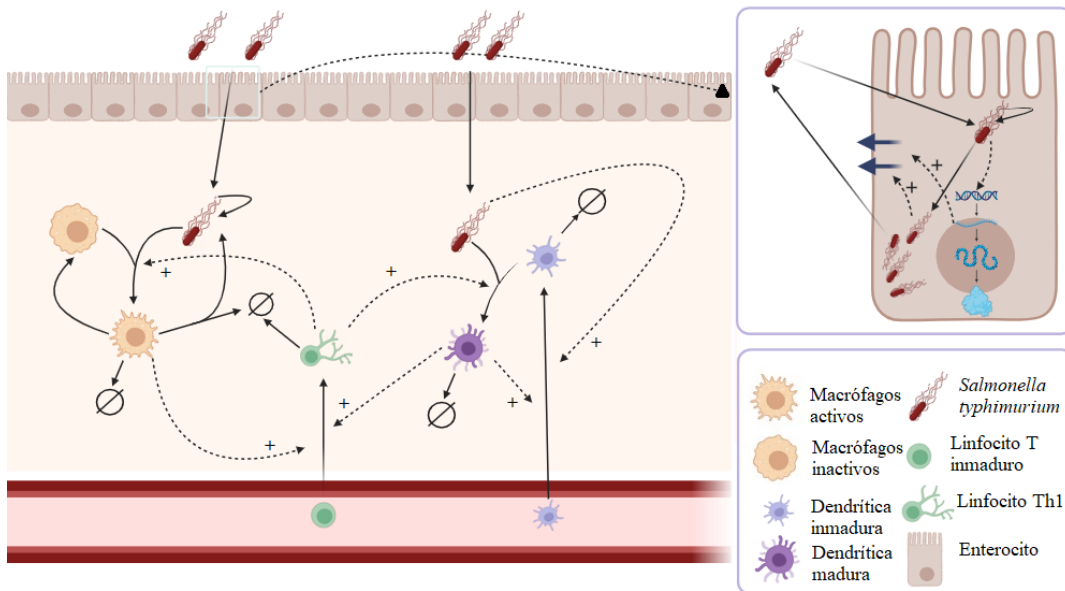


Figura 2.1. Sistema biológico de una infección por *Salmonella typhimurium*.

Esta figura resume de forma visual aquello que hemos tratado durante este capítulo. Además será la referencia que usaremos en el siguiente para construir el modelo deseado.

El modelo

Tras haber conocido el sistema biológico y su comportamiento en el capítulo 2 y disponiendo de las herramientas necesarias obtenidas en el capítulo 1 podemos finalmente construir el modelo para la *Salmonella typhimurium* tal y como deseábamos.

En el capítulo 1 se presentó el método que usaremos para construir el modelo GMA, es decir, cada proceso que intervenga en la variación de una de las componentes tendrá asociado un término consistente en un parámetro y el producto de las variables que intervienen elevadas a ciertos exponentes.

3.1. Elementos del modelo

3.1.1. Variables

Lo primero será definir las variables del modelo matemático, asociadas a cada una de las componentes del sistema biológico. Las denotaremos con dos letras mayúsculas. Tenemos que las variables para nuestro sistema de ecuaciones diferenciales son las siguientes:

MC : Número de células macrófagas inactivas en el sistema.

MA : Número de células macrófagas activas en el sistema.

DI : Número de células dendríticas inmaduras en el sistema.

DD : Número de células dendríticas maduras en el sistema.

LT : Número de linfocitos T en el sistema.

BF : Número de bacterias (*Salmonella typhimurium*) fuera del enterocito.

BE : Número de bacterias dentro del enterocito.

EN : Número de enterocitos.

t : Variable independiente asociada al tiempo medida en días.

3.1.2. Ecuaciones

Ahora que hemos definido las variables que necesitamos podemos expresar los procesos mediante ecuaciones diferenciales. Para cada variable tendremos una

ecuación que expresa cómo cambia en el tiempo. En primer lugar definiremos las ecuaciones sin tener en cuenta los retrasos.

Macrófagos inactivos (MC)

Tomando como referencia el esquema de la figura 2.1 observamos que la variación en la cantidad de células macrófagos inactivas (MC) depende de dos procesos:

- Decaen al activarse uniéndose a las bacterias fuera del enterocito (BF) que además es impulsado por los linfocitos T (LT).
- Aumentan con respecto a las células macrófagos activas (MA) cuando se completa su tiempo para la desactivación.

Podemos plantear un diagrama como el siguiente que represente estos procesos.

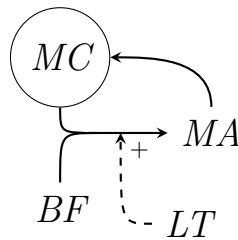


Figura 3.1. Procesos involucrados en la variación de MC .

Con este esquema, tenemos que la variación de MC viene dada por:

$$\frac{dMC}{dt} = k_{MC} \cdot MA - k_{MA} \cdot MC \cdot BF \cdot LT, \quad (3.1)$$

donde k_{MC} es el parámetro que regula la desactivación de los macrófagos activos y k_{MA} el que controla el proceso de activación de los inactivos.

Macrófagos activos (MA)

Volviendo a mirar el esquema 2.1 se aprecia que los procesos involucrados en el cambio de MA son los siguientes:

- Aumentan con respecto a los macrófagos inactivos (MC) que se unen a las bacterias fuera del enterocito (BF) siendo propiciado por los linfocitos T (LT).
- Decaen mediante el proceso de desactivación.
- Pueden decaer si la bacteria escapa en el proceso de desactivación dando lugar a más bacterias fuera del enterocito (BF).
- Decaen a lo largo del tiempo tras varias activaciones.

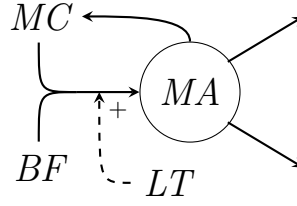


Figura 3.2. Procesos involucrados en la variación de MA .

El siguiente diagrama representa estos procesos.

Usando el diagrama anterior, podemos escribir la ecuación de la variación de MA como:

$$\frac{dMA}{dt} = k_{MA} \cdot MC \cdot BF \cdot LT - k_{MC} \cdot MA - d_{MA,BF} \cdot MA - d_{MA,t} \cdot MA. \quad (3.2)$$

Se observa que los términos de k_{MA} y k_{MC} aparecen en las dos ecuaciones anteriores con signos distintos. Esto es lógico pues estos son procesos contrarios ya que lo que decae en una de las variables aumenta en la otra y viceversa. Además tenemos el parámetro $d_{MA,BF}$ que denota la tasa de muerte de los macrófagos activos por acción de las bacterias fuera del enterocito. El último parámetro que tenemos en esta ecuación es $d_{MA,t}$ que representa la tasa de muerte de los macrófagos activos por cumplir su tiempo de vida.

Dendríticas inmaduras (DI)

Para el caso de DI tenemos los siguientes procesos que intervienen en su cambio:

- Aumentan influenciadas por las bacterias fuera del enterocito (BF).
- Decaen por el proceso de maduración al unirse a las bacterias fuera del enterocito (BF), esto está influenciado por los linfocitos T (LT).
- Son reclutadas por las dendríticas maduras.
- Pueden decaer si la bacteria escapa en el proceso de maduración dando lugar a más bacterias fuera del enterocito (BF).
- Decaen a lo largo del tiempo tras alcanzar su esperanza de vida.

Representamos todos estos procesos en un diagrama.

En esta ocasión tenemos un proceso de reclutamiento por lo tanto debemos introducir saturación, por lo demás podemos escribir su ecuación asociada:

$$\begin{aligned} \frac{dDI}{dt} = & r_{DI} \cdot BF - k_{DD} \cdot DI \cdot BF \cdot LT + c_{DI,DD} \cdot DD \left(1 - \frac{DI}{M}\right) \\ & - d_{DI,BF} \cdot DI - d_{DI,t} \cdot DI. \end{aligned} \quad (3.3)$$

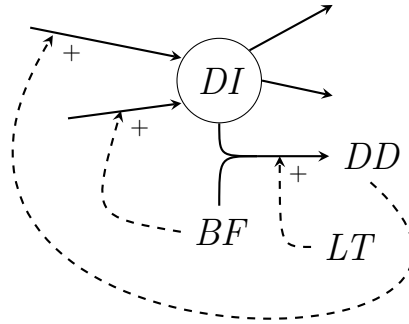


Figura 3.3. Procesos involucrados en la variación de DI .

El parámetro r_{DI} es el factor asociado al incremento de las dendríticas inmaduras; el factor k_{DD} regula la conversión de dendríticas inmaduras en maduras; $c_{DI,DD}$ es el parámetro asociado al reclutamiento de las dendríticas inmaduras provocado por su fase madura. Junto a esto tenemos el parámetro M que no es otra cosa más que la cantidad máxima que puede ser reclutada. Además tenemos el parámetro $d_{DI,BF}$ que denota la tasa de muerte de las dendríticas inmaduras por acción de las bacterias fuera del enterocito, y $d_{DI,t}$ que representa la tasa de muerte de las dendríticas inmaduras por cumplir su tiempo de vida.

Dendríticas maduras (DD)

En este caso solo hay dos procesos involucrados en la variación de las dendríticas maduras:

- Aumentan mediante el proceso de maduración en el que las dendríticas inmaduras (DI) pasan a su estado maduro al unirse a las bacterias fuera del enterocito (BF) lo cual es impulsado por los linfocitos T (LT).
- Decaen al cumplir su tiempo de vida.

Estos procesos pueden verse representados en el siguiente diagrama.

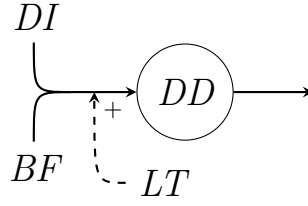


Figura 3.4. Procesos involucrados en la variación de DD .

Con esto, la ecuación que describe el cambio de DD es:

$$\frac{dDD}{dt} = k_{DD} \cdot DI \cdot BF \cdot LT - d_{DD,t} \cdot DD. \quad (3.4)$$

Es notable que en las dos últimas ecuaciones aparece un mismo término pero con signos contrarios, que está asociado al proceso de maduración: el descenso en las dendríticas inmaduras aparece como aumento de las maduras. El otro parámetro involucrado, $d_{DD,t}$ representa la muerte de las dendríticas maduras al cumplir su tiempo de vida.

Linfocitos T (LT)

Observando el esquema en 2.1 obtenemos que hay tres procesos que afectan en la variación de los linfocitos T:

- Son reclutados por los macrófagos activos (MA).
- También son reclutados por las dendríticas maduras (DD).
- Decaen al cumplir su tiempo de vida.

Planteamos estos procesos en un esquema:

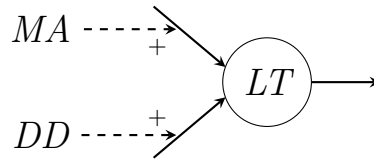


Figura 3.5. Procesos involucrados en la variación de LT .

Recordemos que al tener procesos de reclutamiento usaremos la saturación. Con esto tenemos que la ecuación asociada a LT es:

$$\frac{dLT}{dt} = c_{LT,DD} \cdot DD \left(1 - \frac{LT}{M}\right) + c_{LT,MA} \cdot MA \left(1 - \frac{LT}{M}\right) - d_{LT,t} \cdot LT. \quad (3.5)$$

Los parámetros $c_{LT,DD}$ y $c_{LT,MA}$ son los factores de reclutamiento de linfocitos T por acción de las dendríticas maduras y los macrófagos activos respectivamente.

Volvemos a tomar el mismo valor de saturación M , pues asumimos una capacidad máxima de reclutamiento general y el parámetro que queda $d_{LT,t}$ denota la muerte de los linfocitos T por la acción del tiempo.

Bacterias fuera del enterocito (BF)

Hay muchos procesos que repercuten en la variación de las bacterias fuera del enterocito, estos son:

- Aumentan por la salida de las bacterias dentro del enterocito (BE) tras haber pasado el tiempo necesario.
- Aumentan al reproducirse escapando de los macrófagos activos.
- También aumentan al reproducirse escapando de las dendríticas inmaduras.
- Decaen al entrar en los enterocitos (EN).
- Decaen al ser degradadas por los macrófagos activos (MA).
- También decaen al ser degradadas por las dendríticas inmaduras durante el proceso de maduración propiciado por los linfocitos T (LT).

Tratemos de expresar estos procesos mediante un esquema:

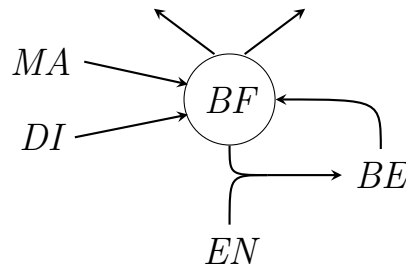


Figura 3.6. Procesos involucrados en la variación de BF .

Con todos estos procesos podemos expresar la ecuación que determina su evolución en el tiempo:

$$\frac{dBF}{dt} = k_{BF} \cdot BE + r_{BF} \cdot d_{MA,BF} \cdot MA + r_{BF} \cdot d_{DI,BF} \cdot DI - k_{BE} \cdot EN \cdot BF - d_{BF,MA} \cdot MA - k_{DD} \cdot DI \cdot BF \cdot LT. \quad (3.6)$$

Vuelven a aparecer los términos asociados a los parámetros $d_{BF,MA}$ y k_{DD} los cuales aparecieron previamente pero ahora con signo opuesto, lo cual es debido a que durante estos procesos que favorecían a otras células son degradadas las bacterias. En lo que respecta a los parámetros $d_{MA,BF}$ y $d_{DI,BF}$ también han aparecido antes en los términos de las ecuaciones para MA y DI como los dos previamente mencionados, pero en esta ocasión aparecen esos mismos términos

multiplicados por r_{BF} el cual refleja la tasa de reproducción de las bacterias fuera del enterocito. Esto debe ser así porque esta reproducción solo se da cuando MA y DI son degradadas por las bacterias. El parámetro k_{BF} regula la tasa de salida de las bacterias en el enterocito al exterior de este, y k_{BE} regula la entrada de las bacterias desde el exterior al interior del enterocito.

Bacterias dentro del enterocito (BE)

Recordando el esquema de 2.1 tenemos que los procesos que intervienen en el cambio de las bacterias dentro del enterocito son los siguientes:

- Aumentan con la entrada de bacterias de fuera del enterocito (BF).
- Aumentan tras completar la duración de su ciclo de reproducción.
- Decaen con la salida al exterior del enterocito después del tiempo necesario.

Estos procesos son representados en el siguiente diagrama.

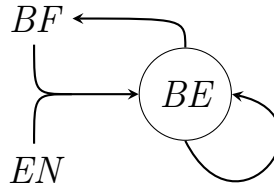


Figura 3.7. Procesos involucrados en la variación de BE .

En esta ocasión vamos a imponer una saturación de las bacterias en el enterocito al reproducirse pues de lo contrario crecerían infinitamente. Teniendo esto en cuenta la ecuación que modeliza su cambio es:

$$\frac{dBE}{dt} = k_{BE} \cdot EN \cdot BF + r_{BE} \cdot BE \left(1 - \frac{BE}{M_{BE}} \right) - k_{BF} \cdot BE. \quad (3.7)$$

Los parámetros k_{BE} y k_{BF} junto a sus términos asociados ya son conocidos pues aparecen en la ecuación de BF con signos opuestos. Esto es de esperar ya que representan el intercambio entre estas dos variables. Sin embargo tenemos los términos r_{BE} que denota la tasa de reproducción de las bacterias en el interior del enterocito y M_{BE} que limita el crecimiento de las bacterias en el interior del enterocito por reproducción.

Enterocito (EN)

La variación de estas células está claramente determinada por un único proceso: la salida de las bacterias dentro del enterocito (BE) al exterior de este.

Podemos representar este proceso con un diagrama como el siguiente.

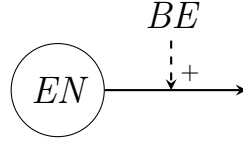


Figura 3.8. Procesos involucrados en la variación de EN .

con ello, tenemos que su ecuación asociada es la siguiente:

$$\frac{dEN}{dt} = -d_{EN,BE} \cdot BE, \quad (3.8)$$

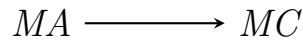
donde $d_{EN,BE}$ representa la tasa de degradación de los enterocitos por acción de las bacterias en su interior.

3.2. Agregando el retraso

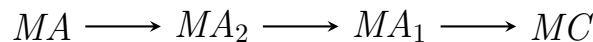
Ahora que tenemos las ecuaciones definidas nos faltan algunos detalles por añadir. En algunos de los procesos previamente mencionados se ha comentado que debe pasar una cantidad de tiempo para que se lleve a cabo un determinado proceso. Para esto debemos introducir un retraso a los procesos como vimos en el capítulo 1.

El primer proceso al que vamos a añadir retraso es al de desactivación de los macrófagos activos. Este retraso viene dado por el tiempo que tarda el macrófago activo en degradar a la bacteria y volver a pasar a su estado inactivo.

Recordemos que debemos generar unas variables auxiliares. Para todos los procesos elegimos $p = 1$, es decir que necesitamos dos variables nuevas que denotaremos por MA_1 y MA_2 de forma que el proceso pasará de ser como en el diagrama a continuación



a convertirse en el siguiente proceso:



De forma que las ecuaciones asociadas a estas nuevas variables son:

$$\frac{dMA_1}{dt} = y_{MA} \cdot (MA_2 - MA_1) \quad (3.9)$$

$$\frac{dMA_2}{dt} = y_{MA} \cdot (MA - MA_2), \quad (3.10)$$

donde y_{MA} es el parámetro que determina el retraso aplicado. Teniendo estas nuevas variables para aplicar el retraso debemos cambiar la variable MA por MA_1 en donde queremos que se aplique el retraso, de esa forma la nueva ecuación de MC será:

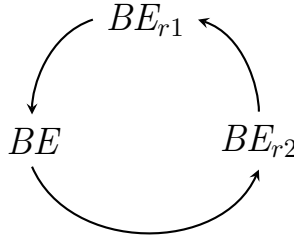
$$\frac{dMC}{dt} = k_{MC} \cdot MA_1 - k_{MA} \cdot MC \cdot BF \cdot LT \quad (3.11)$$

El siguiente proceso al que debemos incluir retraso es a la reproducción de las bacterias dentro del enterocito. Este retraso viene dado por el tiempo que tarda la bacteria en hacer su ciclo de reproducción dentro de este.

Realizando el mismo procedimiento que antes definimos las variables auxiliares BE_{r1} y BE_{r2} con las que transformamos este proceso representado debajo



en el proceso siguiente.



De forma que las variables auxiliares BE_{r1} y BE_{r2} cumplen estas ecuaciones:

$$\frac{dBE_{r1}}{dt} = y_r \cdot (BE_{r2} - BE_{r1}) \quad (3.12)$$

$$\frac{dBE_{r2}}{dt} = y_r \cdot (BE - BE_{r2}) \quad (3.13)$$

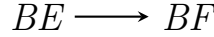
Donde y_r es el parámetro que determina el retraso aplicado. Usando estas variables aplicamos el retraso sustituyendo BE por BE_{r1} en el término asociado al proceso de reproducción de las bacterias dentro del enterocito:

$$\frac{dBE}{dt} = k_{BE} \cdot EN \cdot BF + r_{BE} \cdot BE_{r1} \left(1 - \frac{BE}{M_{BE}} \right) - k_{BF} \cdot BE. \quad (3.14)$$

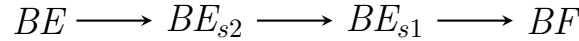
Por último hay que retrasar el proceso de salida de las bacterias del enterocito al exterior de este. Este retraso contempla el tiempo que tarda la bacteria en

realizar los múltiples ciclos de reproducción dentro del enterocito hasta alcanzar una cantidad suficiente para romperlo y escapar de este.

Volvemos a proceder de forma análoga definiendo las variables BE_{s1} y BE_{s2} que modifican el proceso:



y lo convierten en este otro proceso.



$$\frac{dBE_{s1}}{dt} = y_s \cdot (BE_{s2} - BE_{s1}) \quad (3.15)$$

$$\frac{dBE_{s2}}{dt} = y_s \cdot (BE - BE_{s2}), \quad (3.16)$$

donde y_s es el parámetro que determina el retraso aplicado. Siguiendo los pasos que ya hemos hecho anteriormente quedaría integrar el retraso al modelo sustituyendo BE por BE_{s1} en los términos que se vean afectados por el retraso obteniendo:

$$\begin{aligned} \frac{dBF}{dt} = & k_{BF} \cdot BE_{s1} + r_{BF} \cdot d_{MA,BF} \cdot MA + r_{BF} \cdot d_{DI,BF} \cdot DI \\ & - k_{BE} \cdot EN \cdot BF - d_{BF,MA} \cdot MA - k_{DD} \cdot DI \cdot BF \cdot LT \end{aligned} \quad (3.17)$$

$$\frac{dEN}{dt} = -d_{EN,BE} \cdot BE_{s1} \quad (3.18)$$

3.3. El modelo

Ahora que tenemos todas las ecuaciones que determinan la variación de cada una de las variables de nuestro modelo y que hemos añadido las ecuaciones auxiliares para implementar el retraso que buscábamos tenemos definido finalmente el modelo deseado:

$$\frac{dMC}{dt} = k_{MC} \cdot MA_1 - k_{MA} \cdot MC \cdot BF \cdot LT$$

$$\frac{dMA}{dt} = k_{MA} \cdot MC \cdot BF \cdot LT - k_{MC} \cdot MA - d_{MA,BF} \cdot MA - d_{MA,t} \cdot MA$$

$$\begin{aligned} \frac{dDI}{dt} = & r_{DI} \cdot BF - k_{DD} \cdot DI \cdot BF \cdot LT + c_{DI,DD} \cdot DD \left(1 - \frac{DI}{M}\right) \\ & - d_{DI,BF} \cdot DI - d_{DI,t} \cdot DI \end{aligned}$$

$$\frac{dDD}{dt} = k_{DD} \cdot DI \cdot BF \cdot LT - d_{DD,t} \cdot DD$$

$$\frac{dLT}{dt} = c_{LT,DD} \cdot DD \left(1 - \frac{LT}{M}\right) + c_{LT,MA} \cdot MA \left(1 - \frac{LT}{M}\right) - d_{LT,t} \cdot LT$$

$$\begin{aligned} \frac{dBF}{dt} = & k_{BF} \cdot BE_{s1} + r_{BF} \cdot d_{MA,BF} \cdot MA + r_{BF} \cdot d_{DI,BF} \cdot DI \\ & - k_{BE} \cdot EN \cdot BF - d_{BF,MA} \cdot MA - k_{DD} \cdot DI \cdot BF \cdot LT \end{aligned}$$

$$\frac{dBE}{dt} = k_{BE} \cdot EN \cdot BF + r_{BE} \cdot BE_{r1} \left(1 - \frac{BE}{M_{BE}}\right) - k_{BF} \cdot BE$$

$$\frac{dEN}{dt} = -d_{EN,BE} \cdot BE_{s1}$$

$$\frac{dBE_{r1}}{dt} = y_r \cdot (BE_{r2} - BE_{r1}) \qquad \frac{dBE_{r2}}{dt} = y_r \cdot (BE - BE_{r2})$$

$$\frac{dBE_{s1}}{dt} = y_s \cdot (BE_{s2} - BE_{s1}) \qquad \frac{dBE_{s2}}{dt} = y_s \cdot (BE - BE_{s2})$$

$$\frac{dMA_1}{dt} = y_{MA} \cdot (MA_2 - MA_1) \qquad \frac{dMA_2}{dt} = y_{MA} \cdot (MA - MA_2)$$

Además la lista de parámetros es la siguiente:

Parámetro	Definición
r_{DI}	Tasa de aumento de dendríticas inmaduras por renovación.
r_{BF}	Tasa de reproducción de las bacterias fuera del enterocito.
r_{BE}	Tasa de reproducción de las bacterias en el interior del enterocito.
k_{MC}	Tasa de conversión de macrófagos activos en macrófagos inactivos.
k_{MA}	Tasa de conversión de macrófagos inactivos en macrófagos activos.
k_{DD}	Tasa de conversión de dendríticas inmaduras a su estado maduro.
k_{BE}	Tasa de entrada de las bacterias fuera del enterocito a este.
k_{BF}	Tasa de salida de las bacterias dentro del enterocito al exterior de este.
$c_{LT,DD}$	Factor de reclutamiento de los linfocitos T por acción de las dendríticas maduras.
$c_{LT,MA}$	Factor de reclutamiento de los linfocitos T por acción de los macrófagos activos.
$c_{DI,DD}$	Factor de reclutamiento de las dendríticas inmaduras por acción de las dendríticas maduras.
$d_{MA,BF}$	Tasa de degradación de los macrófagos activos por acción de las bacterias fuera del enterocito.
$d_{DI,BF}$	Tasa de degradación de las dendríticas inmaduras por acción de las bacterias fuera del enterocito.
$d_{EN,BE}$	Tasa de degradación de los enterocitos por acción de las bacterias en su interior.
$d_{BF,MA}$	Tasa de degradación de las bacterias fuera del enterocito por acción de los macrófagos activos.
$d_{MA,t}$	Tasa de degradación de los macrófagos activos por acción del tiempo.
$d_{DI,t}$	Tasa de degradación de las dendríticas inmaduras por acción del tiempo.
$d_{DD,t}$	Tasa de degradación de las dendríticas maduras por acción del tiempo.
$d_{LT,t}$	Tasa de degradación de los linfocitos T por acción del tiempo.
y_{MA}	Parámetro que determina el tiempo de retraso en la desactivación de los macrófagos activos.
y_r	Parámetro que determina el tiempo de retraso en la reproducción de las bacterias dentro del enterocito.
y_s	Parámetro que determina el tiempo de retraso en la salida de las bacterias dentro del enterocito al exterior de este.
M	Capacidad máxima de células para el reclutamiento.
M_{BE}	Capacidad máxima de bacterias en el interior del enterocito.

Tabla 3.1. Parámetros del modelo.

Ahora que ya tenemos definido el modelo para la *Salmonella typhimurium* debemos encontrar una serie de parámetros adecuados con los que poder realizar simulaciones que representen un caso real, pero esto lo dejaremos para el siguiente capítulo.

Resultados y discusión

Concluimos el anterior capítulo 3, con un modelo adecuado para el sistema biológico que queremos estudiar. Ahora debemos encontrar los parámetros necesarios para que los resultados se adecúen a lo esperado. Para ello realizaremos simulaciones utilizando como herramienta el lenguaje de programación Python y la librería científica SciPy.

4.1. Estimación de parámetros

Antes de poder realizar cualquier simulación necesitamos establecer ciertos valores para los parámetros, algunos de ellos han sido obtenidos de informes provenientes de estudios similares de *Salmonella typhi* que comparte ciertas características similares con la *Salmonella typhimurium*. El resto de parámetros han sido estimados mediante simulaciones por ordenador. Dado que los datos reales con los que contrastar son muy escasos, la estimación se ha realizado ejecutando el modelo para distintos intervalos de parámetros y tomando aquellos que se asemejen en la mayor medida posible a los resultados esperados.

Para poder simular, hemos debido de normalizar los valores de forma proporcional a unos valores basales que además coinciden con los valores iniciales, de esta forma, los valores iniciales tomados son los siguientes:

Variable	MC	MA	DI	DD	LT	BF	BE	EN
Valor inicial	$4 \cdot 10^6$	$2.1 \cdot 10^6$	$1.5 \cdot 10^6$	$5 \cdot 10^5$	10^8	10^3	0	$7.19 \cdot 10^8$

Tabla 4.1. Valores iniciales.

El valor inicial de BF se ha tomado 10^3 por ser la cantidad mínima de bacterias en el organismo necesaria para provocar una infección. Las variables auxiliares introducidas para el retraso son establecidas a 0 como valor inicial. Con estos valores iniciales y la lista de parámetros especificada a continuación, podemos realizar las simulaciones.

Parámetro	Descripción	Valor	Fuente
r_{DI}	Tasa de aumento de DI	0.255	Estimado
r_{BF}	Tasa de reproducción de BF	3.95	Estimado
r_{BE}	Tasa de reproducción de BE	25	Estimado
k_{MC}	Tasa de desactivación de MA	0.5	(Dhingra et al., 2021) [4]
k_{MA}	Tasa de activación de MC	0.58	(Dhingra et al., 2021) [4]
k_{DD}	Tasa de maduración de DI	0.2683	(Nakahara et al., 2005) [5]
k_{BE}	Tasa de entrada de BF al enterocito	0.1	(Bellora et al., 2010) [9]
k_{BF}	Tasa de salida de BE del enterocito	10	Estimado
$c_{LT,DD}$	Factor de reclutamiento de LT por DD	0.1	(Bellora et al., 2010) [6]
$c_{LT,MA}$	Factor de reclutamiento de LT por MA	0.094	(Millar et al., 2021) [8]
$c_{DI,DD}$	Factor de reclutamiento de DI por DD	0.072	(Bellora et al., 2010) [6]
$d_{MA,BF}$	Tasa de degradación de MA por BF	0.066	(Dhingra et al., 2021) [4]
$d_{DI,BF}$	Tasa de degradación de DI por BF	0.305	(Kamath et al., 2002) [7]
$d_{EN,BE}$	Tasa de degradación de EN por BE	0.5	Estimado
$d_{BF,MA}$	Tasa de degradación de BF por MA	0.934	Estimado
$d_{MA,t}$	Tasa de degradación de MA por tiempo	0.019	(Dhingra et al., 2021) [4]
$d_{DI,t}$	Tasa de degradación de DI por tiempo	0.305	(Kamath et al., 2002) [7]
$d_{DD,t}$	Tasa de degradación de DD por tiempo	0.305	(Kamath et al., 2002) [7]
$d_{LT,t}$	Tasa de degradación de LT por tiempo	0.33	(Bellora et al., 2010) [6]
y_{MA}	Parámetro de retraso para la desactivación de MA	96	Estimado
y_r	Parámetro de retraso para la reproducción de BE	8	Estimado
y_s	Parámetro de retraso para la salida de BE	320	Estimado
M	Capacidad máxima de células para el reclutamiento	$5 \cdot 10^8$	Estimado
M_{BE}	Capacidad máxima de BE	10^7	Estimado

Tabla 4.2. Parámetros del modelo.

Estudiando el desarrollo a lo largo de diez días obtenemos el siguiente resultado donde los valores están escalados en función de los valores iniciales mencionados en la tabla 4.1.

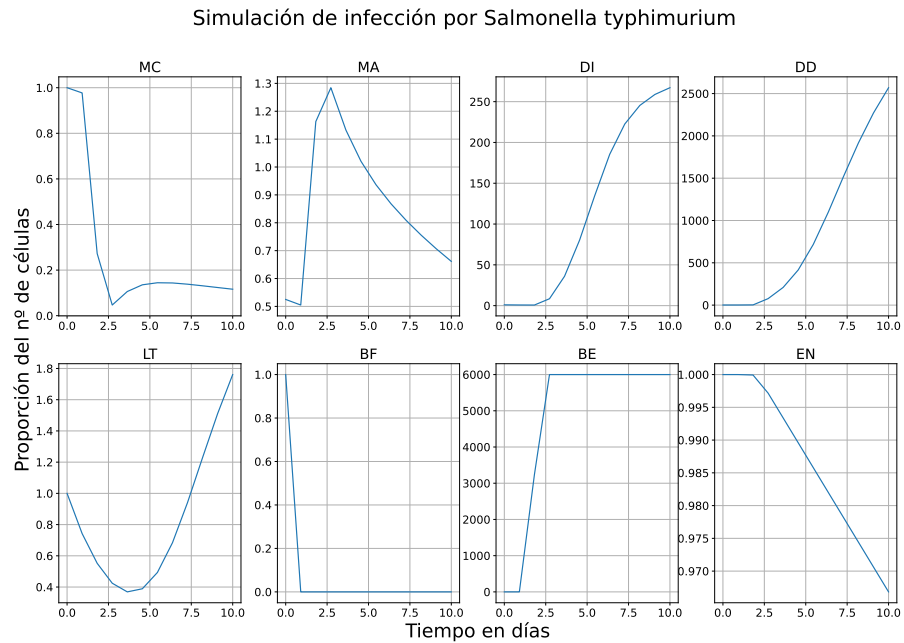


Figura 4.1. Simulación de la infección por *Salmonella typhimurium* a partir del modelo. Los valores están en proporción a los valores iniciales.

Cabe destacar que existen parámetros más relevantes que otros como es el caso de k_{BF} o r_{BE} para los cuales su modificación afecta en mayor medida a los resultados obtenidos. Por ejemplo, en la figura 4.2 se puede apreciar cómo la variación del parámetro k_{BF} que determina la salida de las bacterias en el interior del enterocito al exterior de estos, es capaz de afectar significativamente a los resultados obtenidos mediante la simulación. Siendo más precisos podemos ver cómo existe una relación inversa entre el valor de BE en el que se estabiliza y el parámetro k_{BF} donde a menor valor de este, mayor es la cantidad de bacterias alcanzada en el interior de los enterocitos.

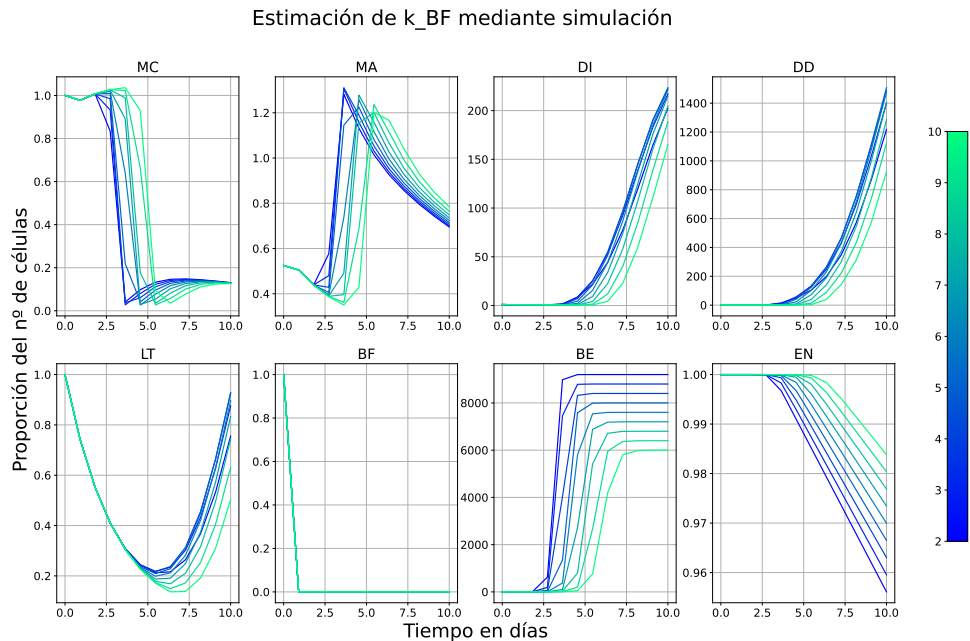


Figura 4.2. Múltiples simulaciones de la infección por *Salmonella typhimurium* variando k_{BF} entre 10 y 25.

4.2. Casos particulares

Si extendemos el intervalo de tiempo, como en la figura 4.3 se observa que el sistema tiende a un equilibrio entre las bacterias y las células del sistema inmunitario. Esto representa un caso de salmonelosis crónica para el que se necesita suministrar algún tipo de medicamento al afectado. Estas simulaciones vienen generadas por los códigos en [Simulación *Salmonella typhimurium*](#) y [Simulación *Salmonella typhimurium* con medicamentos](#).

4.2.1. Fármacos

Ciprofloxacina

La ciprofloxacina es un fármaco cuya función es evitar la replicación de las bacterias. Como este efecto no influye en las bacterias en el interior del enterocito, se considera que no es muy útil contra la *Salmonella*. Podemos estudiar la efectividad del medicamento realizando una simulación con el modelo. El efecto de la ciprofloxacina lo emulamos reduciendo el valor del parámetro r_{BF} .

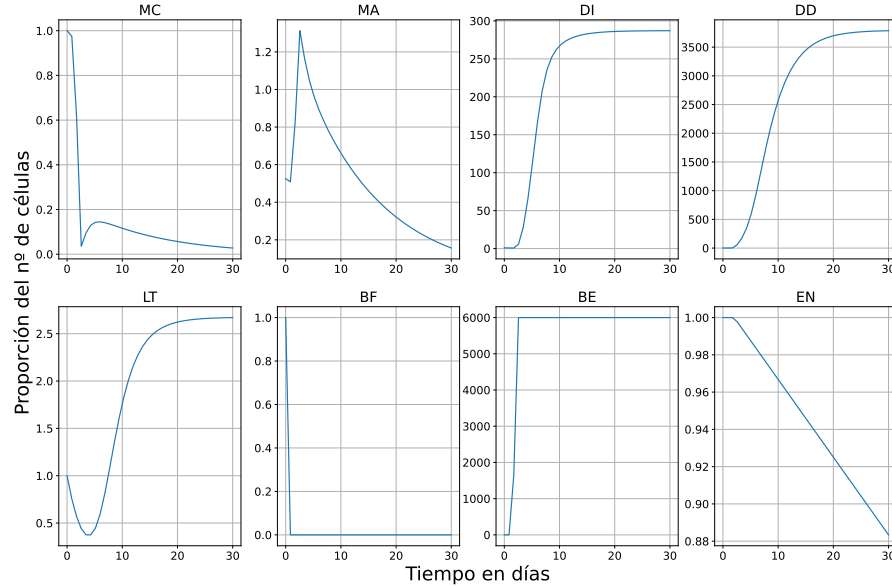
Simulación de infección crónica por *Salmonella typhimurium*

Figura 4.3. Simulación de la infección por *Salmonella typhimurium* a partir del modelo tomando un intervalo de tiempo de 0 a 30 días.

Se observa en la figura 4.4 que en efecto su repercusión en la simulación es limitada y la cantidad de bacterias no se ve gravemente afectada. Sin embargo, existe algún artículo [10] en el que se han usado nanopartículas de sílice con las que el fármaco es capaz de afectar a las bacterias en el interior del enterocito. Podemos estudiar este caso haciendo uso del modelo mediante la reducción del parámetro r_{BE} , lo que mostramos en la figura 4.5

Ahora, sí que se puede notar un efecto significativo en el que se reduce en gran medida el desarrollo de las bacterias en el interior del enterocito, lo que provoca una menor pérdida de estos y permitiendo que el cuerpo acabe por eliminar el resto de bacterias.

Efecto de la ciprofloxacina en una salmonelosis crónica

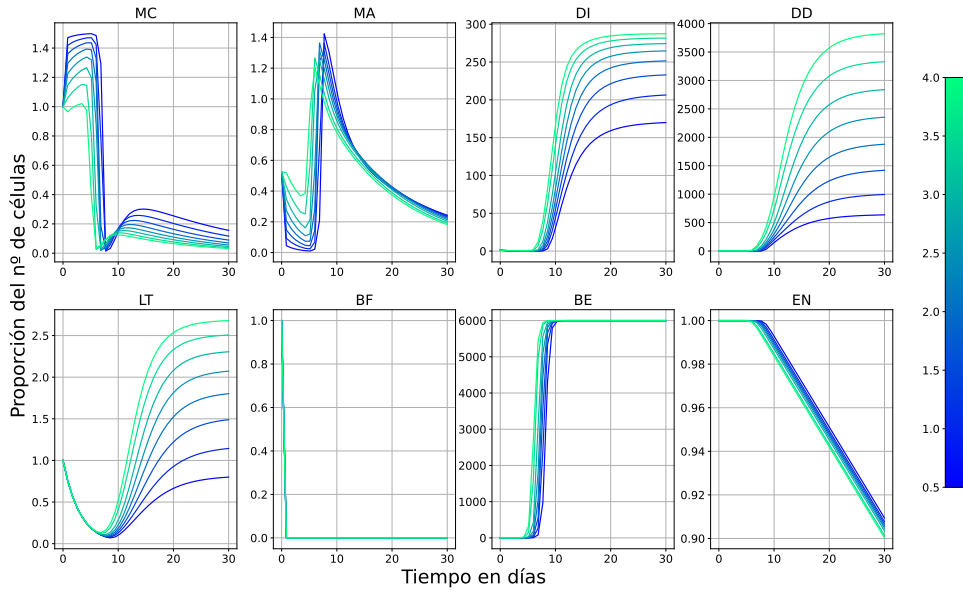


Figura 4.4. Múltiples simulaciones de la infección por *Salmonella typhimurium* bajo los efectos de la ciprofloxacina, con ello se varía r_{BF} entre 0,5 y 4.

Efecto de la ciprofloxacina con nanopartículas en una salmonelosis crónica

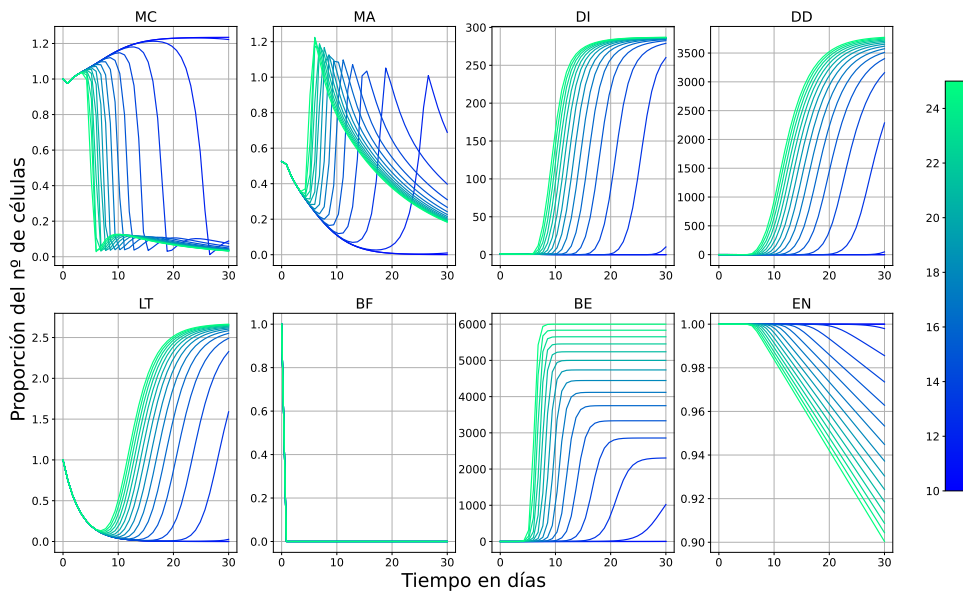


Figura 4.5. Múltiples simulaciones de la infección por *Salmonella typhimurium* bajo los efectos de la ciprofloxacina con nanopartículas, con ello se varía r_{BE} entre 10 y 25.

Ceftriaxona

Otro fármaco que es usado en el tratamiento de la salmonelosis es la ceftriaxona, este es capaz de eliminar las bacterias directamente. El problema, al igual que con la ciprofloxacina, es que este medicamento tampoco tiene la capacidad de afectar a nivel intracelular. Podemos analizar su efectividad durante la infección haciendo uso del modelo, para ello debemos añadir un nuevo parámetro y modificar las ecuaciones. Este nuevo parámetro será d_{cft} y la nueva ecuación asociada a BF es:

$$\begin{aligned} \frac{dBF}{dt} = & k_{BF} \cdot BE_{s1} + r_{BF} \cdot d_{MA,BF} \cdot MA + r_{BF} \cdot d_{DI,BF} \cdot DI - k_{BE} \cdot EN \cdot BF \\ & - d_{BF,MA} \cdot MA - k_{DD} \cdot DI \cdot BF \cdot LT - d_{cft} \cdot BF \end{aligned} \quad (4.1)$$

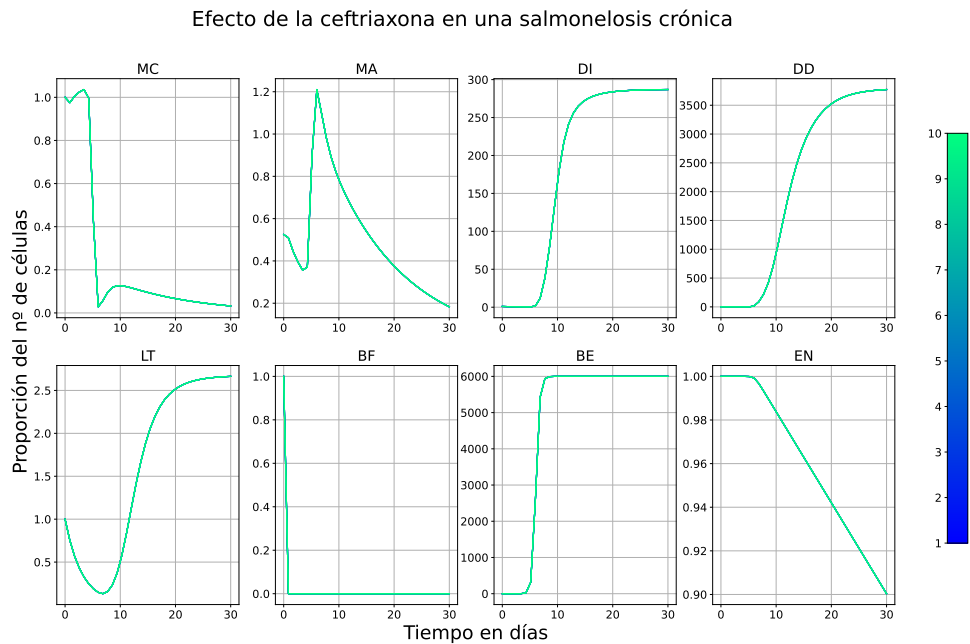


Figura 4.6. Múltiples simulaciones de la infección por *Salmonella typhimurium* bajo los efectos de la ceftriaxona, con ello se varía d_{cft} entre 1 y 10.

Realizando estos cambios se obtiene como resultado la figura 4.6 donde se observa que el efecto es casi imperceptible independientemente del valor escogido para el parámetro. Al igual que en el caso de la ciprofloxacina se han realizado estudios utilizando nanopartículas de quitosán de sodio [11] las cuales permiten que el fármaco pueda afectar a las bacterias en el interior del enterocito. Para

esta situación debemos modificar otra de las ecuaciones de nuestro modelo, la asociada a BE a la que incorporamos un término usando d_{cft} .

$$\frac{dBE}{dt} = k_{BE} \cdot EN \cdot BF + r_{BE} \cdot BE_{r1} \left(1 - \frac{BE}{M_{BE}} \right) - k_{BF} \cdot BE - d_{cft} \cdot BE \quad (4.2)$$

Usando esta variación del modelo obtenemos los siguientes resultados:

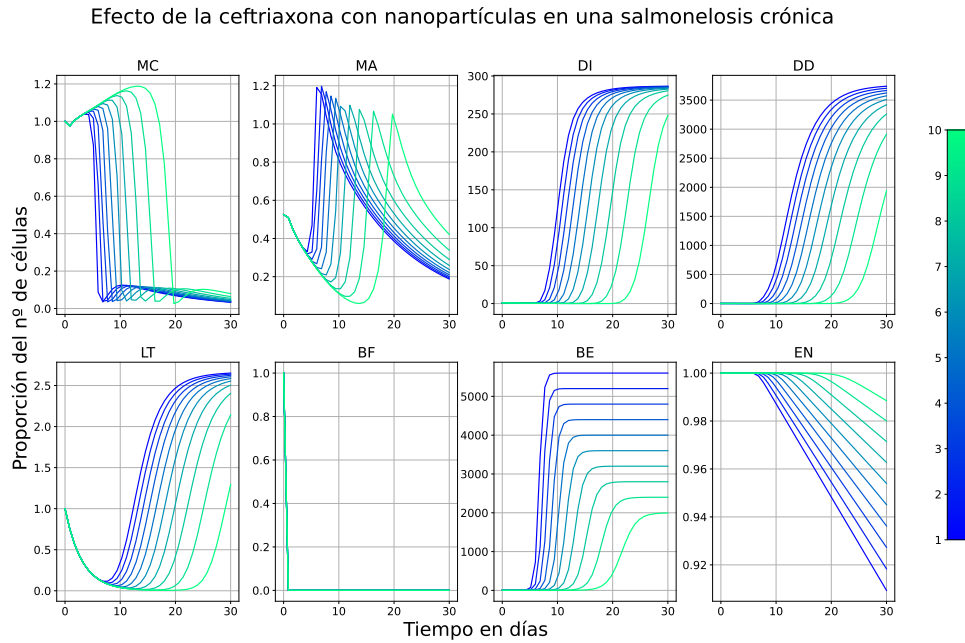


Figura 4.7. Múltiples simulaciones de la infección por *Salmonella typhimurium* bajo los efectos de la ceftriaxona con nanopartículas, con ello se varía d_{cft} entre 1 y 10.

En el caso de la figura 4.7 observamos una diferencia significativa en el efecto que produce este tratamiento con la ayuda de las nanopartículas, siendo notable la reducción en el crecimiento de las bacterias dentro del enterocito así como una menor pérdida de estas células.

Concluimos este capítulo recordando la importancia y relevancia de los modelos matemáticos que nos permiten realizar este tipo de investigaciones gracias a las simulaciones por ordenador en las que hemos podido ver la evolución de la salmonelosis y cómo se ve afectada por varios tratamientos. Con esto hemos comprobado la efectividad de la ceftriaxona y la ciprofloxacina con nanopartículas en el caso de una infección por *Salmonella typhimurium*.

Conclusiones

Resumiendo todo el proceso realizado, hemos obtenido las herramientas necesarias para representar modelos, posteriormente conocimos los métodos para formalizar estos modelos mediante ecuaciones diferenciales así como algunas estrategias para determinados tipos de procesos. A partir de esto pudimos conocer las características del sistema biológico producido durante la infección por la bacteria *Salmonella typhimurium* para el cual aplicando las anteriores herramientas fuimos capaces de formalizar un modelo matemático adecuado para dicho sistema. Finalmente gracias a este modelo y estimando algunos parámetros analizamos la enfermedad, su evolución a lo largo del tiempo y el efecto de los medicamentos ciprofloxacina y ceftriaxona a niveles extracelular e intracelular.

Como resultado hemos observado la eficacia y relevancia de los medicamentos, de lo que se concluye que deben ser usados a nivel intracelular, pues en caso contrario su efecto es casi irrelevante. Para conseguir que el medicamento pueda ser efectivo incluso en el interior de las células, es necesario administrarlos junto con algunas nanopartículas, esto es fundamental para casos de salmonelosis crónica como el que hemos estudiado en los que sin la asistencia de fármacos la infección terminará conduciendo al afectado a un destino fatal.

Lamentablemente, debido a la escasa cantidad de datos disponibles en pacientes, no nos ha resultado posible obtener mejores aproximaciones mediante simulaciones con respecto a lo que sería un verdadero caso real. Aún con ello, gracias a estudios como este mediante modelos matemáticos podemos arrojar un poco de luz a este tipo de infecciones para que, con suerte en el futuro sea posible aprender más sobre ellas así como también encontrar nuevos y mejores tratamientos para curarlas.

Bibliografía

- [1] VOIT, E.O., 2000. *Computational analysis of biochemical systems*. Cambridge Univ. Press.
- [2] MACDONALD, N., 1978. *Time lags in biological models*. Springer-Verlag.
- [3] TORRES, N.V. y SANTOS, G., 2015. The (mathematical) modeling process in biosciences. *Frontiers in Genetics*, vol. 6. DOI 10.3389/fgene.2015.00354.
- [4] DHINGRA, D., MARATHE, S.A., SHARMA, N., MARATHE, A. y CHAKRAVORTTY, D., 2021. Modeling the immune response to salmonella during typhoid. *International Immunology*, vol. 33, no. 5, pp. 281-298. DOI 10.1093/intimm/dxab003.
- [5] NAKAHARA, T., URABE, K., FUKAGAWA, S., UCHI, H., INABA, K., FURUE, M. y MOROI, Y., 2005. Engagement of human monocyte-derived dendritic cells into interleukin (IL)-12 producers by IL-1B + interferon (IFN)-G. *Clinical and Experimental Immunology*, vol. 139, no. 3, pp. 476-482. DOI 10.1111/j.1365-2249.2004.02709.x.
- [6] BELLORA, F., CASTRICONI, R., DONDERO, A., REGGIARDO, G., MORETTA, L., MANTOVANI, A., MORETTA, A. y BOTTINO, C., 2010. The interaction of human natural killer cells with either unpolarized or polarized macrophages results in different functional outcomes. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 107, no. 50, pp. 21659-21664. DOI 10.1073/pnas.1007654108.
- [7] KAMATH, A.T., HENRI, S., BATTYE, F., TOUGH, D.F. y SHORTMAN, K., 2002. Developmental kinetics and lifespan of dendritic cells in mouse lymphoid organs. *Blood*, vol. 100, no. 5, pp. 1734-1741. DOI

10.1182/blood.v100.5.1734.h81702001734_1734_1741.

- [8] MILLAR, J.A., BUTLER, J.R., EVANS, S., GRANT, N.L., MATTILA, J.T., LINDERMAN, J.J., FLYNN, J.L. y KIRSCHNER, D.E., 2021. Spatial organization and recruitment of non-specific T cells may limit T cell-macrophage interactions within mycobacterium tuberculosis granulomas. *Frontiers in Immunology*, vol. 11. DOI 10.3389/fimmu.2020.613638.
- [9] MARCIAL-JUÁREZ, E., PÉREZ-TOLEDO, M., NAYAR, S., PIPI, E., ALSHAYEA, A., PERSAUD, R., JOSSI, S.E., LAMERTON, R., BARONE, F., HENDERSON, I.R. y CUNNINGHAM, A.F., 2023. Salmonella infection induces the reorganization of follicular dendritic cell networks concomitant with the failure to generate germinal centers. *iScience*, vol. 26, no. 4, pp. 106310. DOI 10.1016/j.isci.2023.106310.
- [10] ALANDIYJANY, M.N., ABDELAZIZ, A.S., ABDELFATTAH-HASSAN, A., HEGAZY, W.A., HASSAN, A.A., ELAZAB, S.T., MOHAMED, E.A., EL-SHETRY, E.S., SALEH, A.A., ELSAWY, N.A. y IBRAHIM, D., 2022. Novel in vivo assessment of antimicrobial efficacy of ciprofloxacin loaded mesoporous silica nanoparticles against salmonella typhimurium infection. *Pharmaceuticals*, vol. 15, no. 3, pp. 357. DOI 10.3390/ph15030357.
- [11] ZAKI, N.M. y HAFEZ, M.M., 2012. Enhanced antibacterial effect of ceftriaxone sodium-loaded chitosan nanoparticles against intracellular salmonella typhimurium. *AAPS PharmSciTech*, vol. 13, no. 2, pp. 411-421. DOI 10.1208/s12249-012-9758-7.
- [12] Python Software Foundation. *Python*. 2024. <https://www.python.org>.

A model for *Salmonella typhimurium* infection

Alejandro Quintana Hernández

Facultad de Ciencias • Sección de Matemáticas

Universidad de La Laguna

alu0101437293@ull.edu.es

Abstract

Salmonella typhimurium is one of the most common causes of food poisoning that, while not being deadly in most cases, it can be the case for the risky group of population. That's why we have designed a mathematical model to study the biological system generated by an infection of this bacteria.

1. Introduction

A model is a representation, either conceptual or mathematical, of a system which helps us to analyze and predict its behavior and evolution over time. We can representate a model with a diagram like the one below.

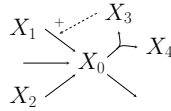


Figure 1: Model diagram example.

That can be interpreted with the following rules:

- X_i are the components of the system, which represents the elements intervening in it.
- The arrows shows the processes that occurs in the system.
- A dashed arrow with a sign "+" or "-" is indicating a positive or negative effect respectively on a process.

2. GMA systems

GMA systems are a powerful tool used for modelling biochemical systems. These approximate the change of a variable as a sum of terms formed by a product of variables powered to a certain parameter, as can be seen below.

$$\dot{X}_i = \sum_{k=0}^{r_i} V_{ik}, \text{ for } i = 1, 2, \dots, n$$

$$\text{with } V_{ik} = \gamma_{ik} \prod_{j=1}^n X_j^{f_{ijk}}, \quad \gamma_{ik}, f_{ijk} \in \mathbb{R}.$$

This allows us to simplify a lot the model we are looking for by assigning to each proces that increases or decreases the value of X_i , one of the terms V_{ik} defined above.

3. *Salmonella typhimurium*'s infection system

THE components present in the system and the processes that these ones carries out are shown in the figure below.

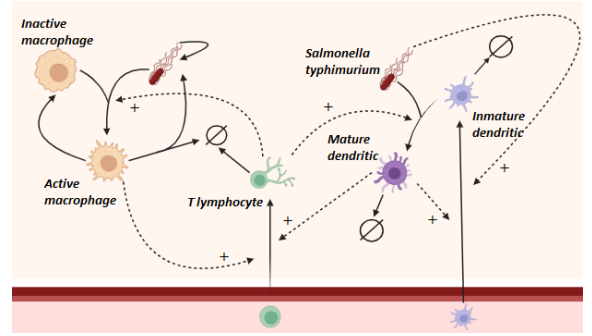


Figure 2: Diagram of the *Salmonella typhimurium* infection's biological system.

4. Results

FINALLY, we ended up with a model that represents a case of chronic salmonellosis which needs some kind of treatment to be healed. That's why we have simulated the effects of two medicines: *ciprofloxacin* and *ceftriaxone*. Through the simulations we have confirmed that these drugs are barely effective due to the intracellular nature of *Salmonella*. Nevertheless, nanoparticles can be used along with these compounds to allow them work at intracellular level. Running simulations like the one below, we've been able to verify their effectiveness against salmonellosis.

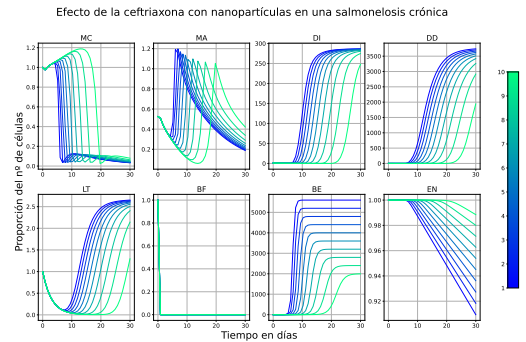


Figure 3: Simulations of ceftriaxone with nano-particles' effects on a case of chronic salmonellosis.

References

- [1] VOIT, E.O., 2000. *Computational analysis of biochemical systems*. Cambridge Univ. Press.
- [2] MACDONALD, N., 1978. *Time lags in biological models*. Springer-Verlag.
- [3] TORRES, N.V. y SANTOS, G., 2015. The (mathematical) modeling process in biosciences. *Frontiers in Genetics*, vol. 6. DOI 10.3389/fgene.2015.00354.