

## INHOSTSHINY: APLICACIÓN SHINY PARA EL AJUSTE Y ANÁLISIS DE MODELOS COMPARTIMENTALES IN-HOST PARA INFECCIONES VIRALES EN POBLACIONES CELULARES

Una enfermedad es infecciosa si el agente causante puede ser transmitido de un individuo a otro a través de algún medio. El objetivo de la modelización matemática de una enfermedad infecciosa es describir el proceso de transmisión, generalmente resumido de la siguiente forma: cuando individuos infectados son introducidos en una población susceptible, la enfermedad se pasa a otros individuos a través de sus modos de transmisión, expandiéndose en la población. Un individuo puede ser asintomático durante una etapa temprana y ser diagnosticado como un caso más tarde. Individuos infectados pueden o no recuperarse, ya sea por tratamiento o como respuesta de su sistema inmune, y pueden ganar cierto grado de inmunidad contra una posible re infección. Los modelos matemáticos han sido capaces de proveer claridad sobre los procesos de transmisión y expansión, ayudando a identificar factores claves para el control de la transmisión y prevención y a estimar la severidad y escala potencial de la infección en una población. Un enfoque utilizado para modelar un proceso infeccioso propone particionar la población en **compartimentos**, por ejemplo, el compartimento S con los individuos susceptibles, I con los infectados y R con los individuos recuperados. La modelización lleva registro de las cantidades de individuos en cada compartimento en un momento dado, planteando un **sistema de ecuaciones diferenciales** que da lugar a una familia de modelos matemáticos conocidos como **SIR**.

Este mismo enfoque puede aplicarse para describir procesos infecciosos a nivel microscópico, como la **diseminación de una infección viral en una población de células**, resultando en modelos conocidos como **in-host** (en el hospedador). La aplicación que se presenta en este trabajo implementa un modelo in-host para la infección de células T CD4+ por el virus HTLV-I, responsable de varias enfermedades como linfoma/leucemia en adultos y mielopatía asociada a HTLV-1. Para plantear un modelo que permita estudiar la evolución de la infección se toman en cuenta los aspectos biológicos que se detallan a continuación y que dan lugar a una serie de parámetros cuya variación determina el comportamiento del sistema y puede ser estudiada a través de la aplicación Shiny. Fuera de la célula, el virus no genera infección y generalmente se requiere contacto célula a célula para la misma. Además, se transmite verticalmente a células hijas durante la división mitótica, con un crecimiento que sigue la ley de crecimiento logístico. Las células infectadas mantienen la mayor parte de sus funciones celulares y su división es similar a la de las no infectadas, con una tasa de crecimiento constante. Dado que se modela el proceso en sangre periférica donde las células están lo suficientemente mezcladas, se asume una incidencia binomial. Las células recién infectadas enfrentan una fuerte respuesta inmune por anticuerpos y linfocitos citotóxicos, por lo que sólo una fracción de las mismas resiste las reacciones del sistema inmune y permanece infectada. Por último, se considera que el cuerpo genera células T CD4+ a una tasa constante, las nuevas células son no infectadas y la tasa de remoción de células T CD4+ no infectadas e infectadas es constante.

La aplicación permite simular el comportamiento del proceso de transmisión del virus bajo distintos escenarios para los parámetros, proveyendo una interfaz interactiva para analizar la

evolución y estabilidad del proceso generado. Para su desarrollo se emplearon las siguientes herramientas:

- El libro de Michael Li, *An Introduction To Math Modeling of Infectious Diseases* (Springer, 2018), que detalla el modelo estudiado y el análisis de la estabilidad y dinámica global del sistema, presentado en la primera parte de la pestaña *Análisis*.
- El paquete de R EpiModel, que provee un conjunto de herramientas analíticas y gráficas para el estudio de este tipo de modelos y pueden observarse en las pestañas Gráficos, Resumen y Datos.
- El paquete de R phaseR, que permite estudiar sistemas de ecuaciones diferenciales, facilitando la construcción del plano de fases y el hallazgo y clasificación de puntos de equilibrio, resultados que se presentan en la segunda parte de la pestaña Análisis.

La aplicación se encuentra disponible en <https://mpru.shinyapps.io/inhostshiny/> o puede ser ejecutada localmente a través del código:

```
library(shiny)
runGitHub("inhostshiny", "mpru")
```

para lo cual se necesita tener previamente instalados los paquetes EpiModel, phaseR, ggplot2, tidyr, dplyr, stringr and Deriv.