

Diseño y optimización de intervenciones para tuberculosis con métodos computacionales

Javier Roberto Rubalcava Cortés¹, Eliezer Flores Garza², Elisa Domínguez Hüttinger³.

¹ Departamento de Matemáticas, Facultad de Ciencias, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad Universitaria, 04510, Ciudad de México, México

² Departamento de Bioingeniería, Imperial College London, South Kensington Campus, London SW7 2AZ, Reino Unido.

³ Departamento de Biología Molecular y Biotecnología, Instituto de Investigaciones Biomédicas, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad Universitaria, 04510, Ciudad de México, México.

La tuberculosis es una enfermedad infecciosa grave que afecta principalmente a los pulmones y puede ser mortal si no se trata adecuadamente. La emergencia de cepas resistentes a los tratamientos convencionales subraya la urgencia de diseñar nuevas terapias.

Objetivos del trabajo.

- Usar una combinación de teoría de control y sistemas dinámicos para proponer nuevos regímenes de tratamiento.
- Optimizar las intervenciones propuestas.

Analisis de bifurcación y selección de parámetro.

Previamente se realizo un análisis de bifurcación del modelo [1] en el cual se identificaron distintos parámetros que bifurcan el sistema. A partir de una remisión de la literatura de tratamientos de tuberculosis, decidimos enfocarnos en plantear intervenciones sobre la tasa de fagocitosis (k_2).

El éxito de las intervenciones depende de la intensidad y duración.

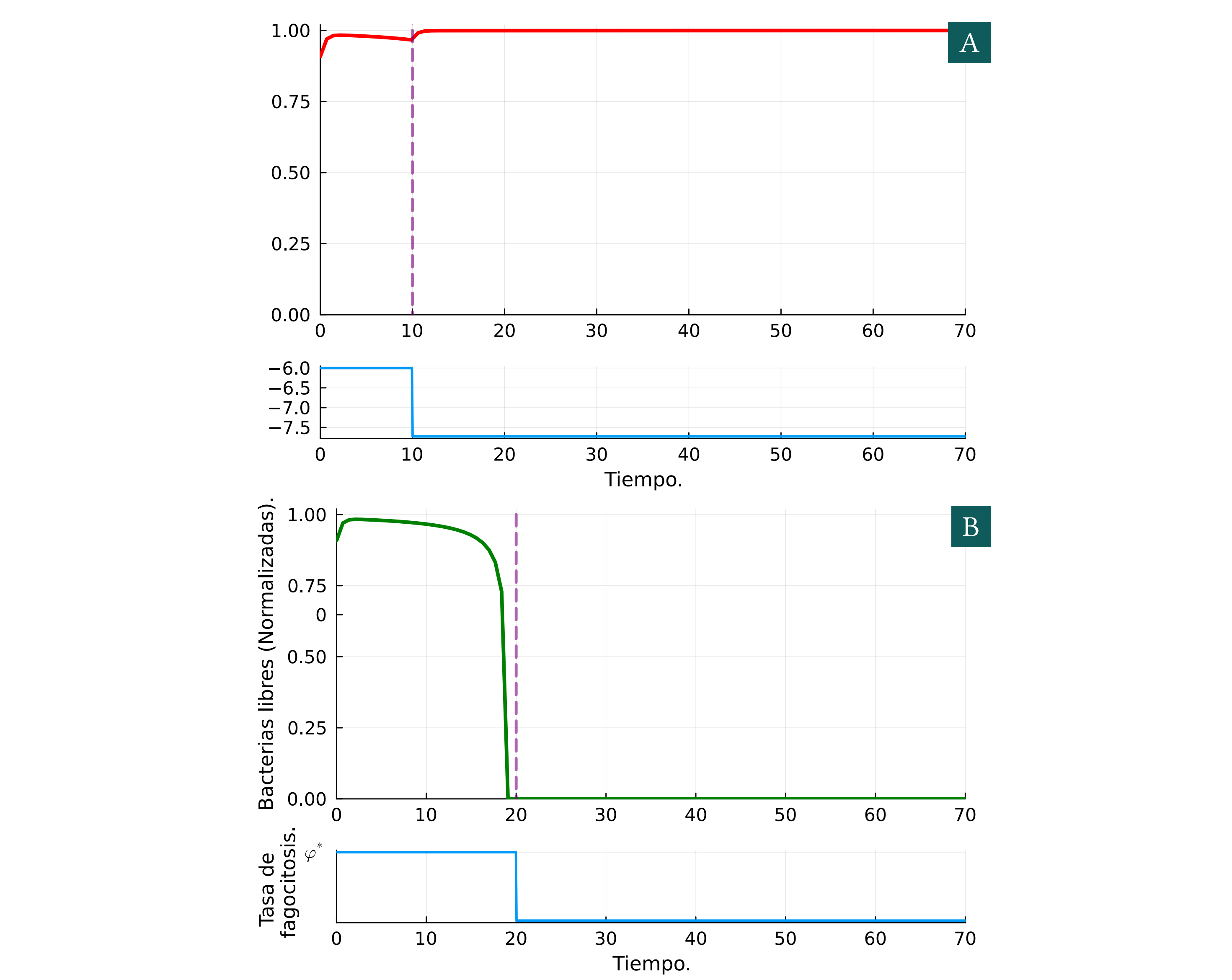


Figura 4: Comportamiento del sistema con distintas intervenciones. El tratamiento **A** no es lo suficientemente prolongado para alejar el sistema del equilibrio, mientras que el tratamiento **B** logra revertir la dinámica del sistema.

Siguientes pasos del proyecto.

- Extender el modelo para considerar antibióticos.
- Utilizar intervenciones combinadas.
- Explorar distintos métodos de optimización.
- Utilizar optimización multiobjetivo.

Referencias.

[1] E. Flores-Garza, R. Hernández-Pando, I. García-Zárate, P. Aguirre, y E. Domínguez-Hüttinger, «Bifurcation analysis of a tuberculosis progression model for drug target identification», *Scientific Reports*, vol. 13, n.º 1, p. 17567-17568, 2023.

[2] E. Flores-Garza, M. A. Zetter, R. Hernández-Pando, y E. Domínguez-Hüttinger, «Mathematical Model of the Immunopathological Progression of Tuberculosis», *Frontiers in Systems Biology*, vol. 2, 2022, doi: 10.3389/fsysb.2022.912974.

[3] R. Feldt, «BlackBoxOptim.jl». GitHub, 2018.

Modelo matematico.

El modelo mecanistico propuesto previamente en [2] :

$$\dot{M} = M_f k_6 - \frac{M}{k_{16}} k_2 (1 + M_f k_{13} k_{17}) - M k_1 - M_T k_9$$
$$\dot{M}_f = M \frac{T}{k_{16}} k_2 (1 + M_f k_{13} k_{17}) - M_f k_3 - M_f (T k_{10} + k_{14} T_f) - M_f k_5 - M_f k_{13}$$
$$\dot{T} = k_8 T \left(1 - \frac{T}{k_{15}}\right) + M_f k_{13} k_{16} - M \frac{T}{k_{16}} k_2 (1 + M_f k_{13} k_{17})$$
$$\dot{T}_f = k_{12} T_f \left(1 - \frac{T_f}{1 + k_{15} M_f}\right) + M \frac{T}{k_{16}} k_2 (1 + M_f k_{13} k_{17}) - M_f T_f k_4.$$

El modelo divide la progresión de la enfermedad en tres etapas, además presenta un comportamiento de «todo o nada».

Simulación de intervenciones.

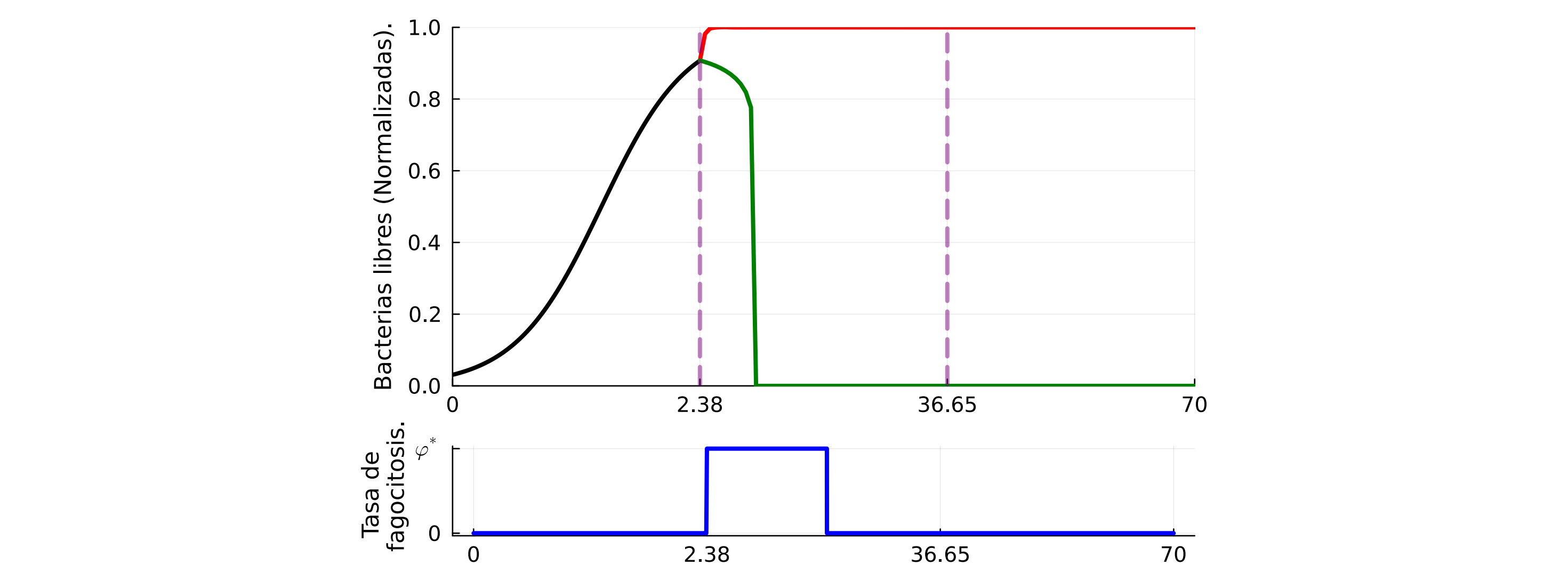


Figura 5: Nuestro acercamiento consiste en perturbar la tasa de fagocitosis (k_2) durante un breve intervalo de tiempo. Con el objetivo de forzar al sistema a que entre a un estado de bi estabilidad, donde es posible revertir la tendencia de la infección.

Optimización de tratamientos.

Propusimos una función de costo para plantear un problema de optimización:

$$C(\varphi^*, t^*) = \underbrace{\varphi^* \cdot t^*}_{\text{Intensidad del tratamiento}} + \underbrace{\int_0^{70} T_{\text{tot}}(t) dt}_{\text{Promedio de bacterias.}} \quad (1)$$

Posteriormente utilizamos métodos de optimización de caja negra [3] para optimizar los parámetros de la intervención φ^*, t^* .