

Portada Externa de Tesis

María Nallely Cerbón Borbolla

“ESTUDIO DE LA COMPETENCIA ENTRE  
TOXOPLASMA GONDII Y CHLAMYDIA  
TRACHOMATIS EN UN PROCESO DE  
COINFECCIÓN.”

2021



Universidad Autónoma de Querétaro  
Facultad de Ciencias Naturales

Nombre de la tesis:

“ESTUDIO DE LA COMPETENCIA ENTRE *TOXOPLASMA GONDII* Y  
*CHLAMYDIA TRACHOMATIS* EN UN PROCESO DE COINFECCIÓN.”

Tesis

Que como parte de los requisitos para obtener el grado de

Licenciado en Microbiología

Presenta

María Nallely Cerbón Borbolla

2021

Dirección General de Bibliotecas de la UAQ



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE QUERÉTARO**

**FACULTAD DE CIENCIAS NATURALES**

**LICENCIATURA EN MICROBIOLOGÍA**



**Estudio de la competencia entre *Toxoplasma gondii* y *Chlamydia trachomatis* en un proceso de coinfección.**

**Tesis**

**Que como parte de los requisitos para obtener el grado de Licenciado en  
Microbiología**

**Presenta:**

**María Nallely Cerbón Borbolla**

**Dirigido por:**

**Dr. Roberto Carlos Álvarez Martínez**

**Asesores:**

**Dra. Etzel Garrido Espinosa**

**Dra. Karina Alethya Acevedo Whitehouse**

**Dr. Fausto Arellano Carbajal**

**Dra. Natalia Bárbara Mantilla-Beniers**

Santiago de Querétaro, Qro., mayo 2021



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE QUERÉTARO**

**FACULTAD DE CIENCIAS NATURALES**

**LICENCIATURA EN MICROBIOLOGÍA**



**Estudio de la competencia entre *Toxoplasma gondii* y *Chlamydia trachomatis* en un proceso de coinfección.**

Tesis

Que como parte de los requisitos para obtener el grado de Licenciado en  
Microbiología

Presenta:

María Nallely Cerbón Borbolla

Dirigido por:

Dr. Roberto Carlos Álvarez Martínez

Asesores:

Dra. Etzel Garrido Espinosa

Dra. Karina Alethya Acevedo Whitehouse

Dr. Fausto Arellano Carbajal

Dra. Natalia Bárbara Mantilla-Beniers

Campus Aeropuerto

Santiago de Querétaro, Qro., México

Mayo 2021

Dirección General de Bibliotecas de la UAQ



Universidad Autónoma de Querétaro Facultad de  
Ciencias Naturales Licenciatura en Microbiología



**Estudio de la competencia entre *Toxoplasma gondii* y *Chlamydia trachomatis* en un proceso de coinfección.**

**Tesis individual**

Que como parte de los requisitos para obtener el grado de  
Licenciado en Microbiología

**Presenta:**

María Nallely Cerbón Borbolla

**Dirigida por:**

Roberto Carlos Álvarez Martínez  
Presidente

Firma

Etzel Garrido Espinosa  
Secretario

Firma

Karina Alethya Acevedo Whitehouse  
Vocal

Firma

Fausto Arellano Carbajal  
Suplente

Firma

Natalia Bárbara Mantilla-Beniers  
Suplente

Firma

Dirección General de Bibliotecas de la UAQ

## Resumen

*Toxoplasma gondii* y *Chlamydia trachomatis* son parásitos intracelulares obligados, ampliamente distribuidos alrededor del mundo. Son agentes causales de toxoplasmosis y clamidiasis, respectivamente, por lo que son considerados problemas serios tanto socioeconómicos como de salud pública. El estudio de estos dos organismos se ha abordado principalmente como monoinfecciones, debido a que hasta el momento no se han encontrado reportes de coinfecciones de estos dos organismos. Sin embargo, recientemente se encontró en un modelo de coinfección *in-vitro* que existe una similitud en la estrategia de infección de ambos parásitos, que aparentemente da lugar a competencia por nutrientes, donde parece predominar *T. gondii* sobre *C. trachomatis*. Sin embargo, no queda claro si esta ventaja se mantiene de forma que excluye a *C. trachomatis* o si permite su coexistencia por un periodo amplio de tiempo. En el presente trabajo se propone el primer modelo matemático para la coinfección de estos dos microorganismos parametrizado con valores obtenidos a partir de datos experimentales y de modelos matemáticos previamente propuestos. Además, se modelan infecciones de estos dos parásitos por separado, mediante sistemas de ecuaciones diferenciales usando modelos compartimentales. Los parámetros estimados fueron: la interacción entre estos parásitos y las células susceptibles, el número de parásitos infecciosos libres de ambos organismos provenientes tanto de mono infección como de una coinfección, la tasa de mortalidad de ambos parásitos al no ingresar a una célula susceptible, una tasa constante de generación de células sanas, así como su promedio de vida. El resultado principal de esta tesis consiste en el planteamiento y posterior uso de un modelo matemático para desafiar la hipótesis de la dinámica entre *T. gondii* y *C. trachomatis* ante la presión de un evento de coinfección, donde se induce un cambio favorable en ambos parásitos que les permite coexistir.

## Summary

*Toxoplasma gondii* and *Chlamydia trachomatis* are obligate intracellular parasites widely distributed around the world. They are the causative agents of toxoplasmosis and chlamydiosis, respectively, and are considered a severe health and socioeconomic sector problem. Historically, the study of these two organisms has been mainly addressed as mono infections, given that the presence of co-infections between these two organisms has never been reported. Recently, however, a co-infection experiment showed similarities in the infection strategy of both parasites and competition for nutrients that seem to outperform *T. gondii* over *C. trachomatis*. Nevertheless, it is still unclear whether this competition could exclude *C. trachomatis* or if both parasites could coexist in the long run. Here, I propose the first mathematical model of co-infection between these two microorganisms based on parameters obtained exclusively from experimental data. Using differential equation systems based on compartment models, these two parasites infection strategies were modeled separately and in a co-infection scenario. The parameters considered were: (a) the infection rate given the number of susceptible cells; (b) the number of free infectious particles of both organisms and, (c) the ability to infect adjacent cells. The main result obtained from this model is that coexistence of these two organisms within infectious populations is theoretically possible even in the presence of strong competition of nutrients. Moreover, asymptotic stable equilibrium points were found in different stages of infection, resulting in co-infection, thus this model predicts the coexistence of both pathogens within a single host.

## **AGRADECIMIENTOS**

Quiero agradecer a mi tutor el Dr. Roberto Álvarez quien me apoyó y creyó en este proyecto desde que surgió la idea.

A Etzel Garrido, Karina Acevedo, Fausto Arellano y a Natalia Mantilla quienes me apoyaron con detalles y observaciones sin las cuales este trabajo no hubiera podido ser llevado a cabo.

Así mismo quiero agradecer al proyecto FOFI 2018, Programa 20501419826, Fondo:1299 del que recibí fondos para financiar una parte de este proyecto.

Agradecer a todas las personas que han permanecido a mi lado, alentándome incansablemente, que han creído en mí. Es mi deber reconocer que no llegue a este punto sola, he desafiado la paciencia de mis mejores amigos, quienes han sido mi más grande refugio. Pacheco, Rocio, Elizabeth Zurita, Gibran, Daniel Rutiaga, Carina, Aline e Ivonne.

Agradecer a Giovany Saucedo quien como mi pareja vivió este proceso conmigo y sin duda alguna representó un soporte imprescindible.

Finalmente, Agradecer el apoyo de mi familia: mi madre María Patricia Borbolla y mi hermano Leopoldo Cerbón Borbolla quienes siempre serán el origen de mi fortaleza.

## Índice

Resumen

Summary

Agradecimientos

1.Revisión de literatura

1.1 Introducción

2.Antecedentes

2.1 Generalidades de *Chlamydia trachomatis*

2.2 Generalidades de *Toxoplasma gondii*

2.3 Coinfección in vitro de *Toxoplasma gondii* y *Chlamydia trachomatis*

3. Modelaje matemático y su aplicación en estudios biológicos

3.1 Principio de exclusión de Gause

3.2 Modelos por compartimentos

3.3 Modelos matemáticos para *Chlamydia trachomatis*

3.4 Modelos matemáticos para *Toxoplasma gondii*

4. Justificación

5. Hipótesis

6. Objetivos

6.1 Objetivos generales

6.2 Objetivos particulares

7. Metodología

7.1 Modelo matemático para *Toxoplasma gondii*

Diagrama del modelo matemático de *Toxoplasma gondii*

Ecuaciones propuestas

Puntos de equilibrio sin infección

Número reproductivo Básico

7.2 Modelo matemático para *Chlamydia trachomatis*

Diagrama del modelo matemático de *Chlamydia trachomatis*

Ecuaciones propuestas

Puntos de equilibrio sin infección

Número reproductivo Básico

### 7.3 Modelo matemático para coinfección de *Toxoplasma gondii* y *Chlamydia trachomatis*

Diagrama del modelo matemático de coinfección de *Chlamydia trachomatis* y *Toxoplasma gondii*

Ecuaciones propuestas

8. Parámetros

9. Resultados

10. Discusión

11. Conclusión

12. Perspectivas

13. Referencias

Anexos

Dirección General de Bibliotecas de la UAQ

## 1.Introducción

Los parásitos intracelulares obligados necesitan entrar a las células de su anfitrión para poder sobrevivir, desarrollarse y replicarse (Leirião *et al.*, 2004). Al alojarse en la célula hospedera, aseguran una fuente de nutrientes y evaden al sistema inmune. Además, estos organismos deben ser capaces de aprovechar lo que ofrece el medio intracelular y persistir en él (Sibley,2004). Dentro de esta categoría se encuentran *Chlamydia trachomatis* y *Toxoplasma gondii*.

Con formato: Fuente: Cursiva

Uno de los parásitos intracelulares obligados más exitosos es *T. gondii*. Este éxito proviene de su capacidad para infectar y persistir en una amplia gama de hospederos intermediarios, que incluye a la mayoría de los vertebrados (Méndez y Koshy, 2017). Su eficacia es tal, que se estima que la tercera parte de la población humana está infectada por este parásito de forma crónica (Halonen y Weidner,1994; Khan y Grigg,2017; Mendez y Koshy, 2017).

*Toxoplasma* es un parásito generalista con ciclo de vida indirecto. Es decir, tiene un hospedero final y varios hospederos intermediarios (Auld y Tinsley, 2015). Presenta tres estadios infecciosos: oocisto, taquizoito y bradizoito que tiende a enquistarse. Sus hospederos finales pertenecen a la familia Felidae y solamente se puede replicar sexualmente en el intestino dando origen a oocistos. En el resto de las células nucleadas del hospedero se replica de forma asexual y da lugar a los demás estadios de este parásito. Por lo tanto, los felinos también pueden considerarse como hospederos intermediarios (Halonen y Weiss, 2013).

Desafortunadamente el estudio *in vivo* de este organismo solo se encuentra estandarizado en ratones y murinos, debido al alto costo de realizar estudios en gatos domésticos (que sería el modelo de estudio idóneo). Otra herramienta que se utiliza para el estudio de *T. gondii*, son los cultivos celulares provenientes de diferentes líneas, como: Vero, HFF, HeLa, CHO, LM y 3T3, entre otros; la HFF (*human foreskin fibroblast*) es la línea predilecta para mantener cultivos de *T. gondii in vitro* (Khan y Grigg,2017). A pesar de ello, el uso de esta segunda opción limita su estudio a estadios que solo pueden reproducirse de forma asexual, de forma que no es posible considerar todo el ciclo de vida de este parásito.

Por otra parte, el modelaje matemático también ha sido implementado para describir este parásito, si bien, han sido pocos los modelos propuestos hasta el momento. Entre ellos se pueden mencionar modelos por compartimentos enfocados en la dispersión entre la población de gatos y humanos (González-Parra *et al.*, 2009), así como las transiciones entre estadios de *Toxoplasma gondii* dentro de sus hospederos intermedios (Sullivan *et al.*, 2012).

Por su parte, *C. trachomatis* es uno de los patógenos intracelulares obligados de mayor importancia por su impacto en la salud pública, es el principal agente etiológico bacteriano de

enfermedades de transmisión sexual en todo el mundo (Ford *et al.*, 2018), además de ser la principal causa de ceguera infecciosa, enfermedad conocida como tracoma (Wesolowski y Paumet, 2017).

A diferencia de *T. gondii*, esta bacteria ha sido estudiada ampliamente a pesar de requerir el uso de cultivos celulares, específicamente de células epiteliales, para su mantenimiento y crecimiento en el laboratorio (Scidmore, 2005). Estos estudios han permitido conocer mucho acerca de este microorganismo, de su ciclo de vida, mecanismos de infección, patogenicidad, respuesta inmunológica de su hospedero y su biología celular y molecular.

El modelaje matemático también ha sido utilizado para el estudio de *C. trachomatis*, con la finalidad de examinar su dinámica de transmisión para predecir el impacto potencial de campañas de vacunación o de prevención (Rönn *et al.* 2017). Debido a que este patógeno tiene la capacidad de evadir al sistema inmune, ascender por el tracto genital y persistir en muchos casos sin producir síntomas (Witkin *et al.*, 2017), estos elementos han sido puntos focales de los modelos matemáticos propuestos hasta el momento.

Ciertamente hay destacados avances en el conocimiento de *C. trachomatis* y *T. gondii*. Sin embargo, su estudio aislado no toma en consideración la interacción con otros microorganismos, que puede generar escenarios de competencia, sinergia o antagonismo potencialmente importantes en términos biológicos o evolutivos. Las coinfecciones pueden aportar conocimiento valioso de la capacidad de adaptación de los organismos; así como de los mecanismos y estrategias con los cuales aventajan o inhiben a otros organismos.

Si bien ya se logró la coinfección de estos dos microorganismos (Romano y Coppens, 2013) en un modelo *in vitro* en el cual se demostró una competencia por nutrientes donde *T. gondii* aventaja a *C. trachomatis*, no sabemos si esta ventaja se mantendría en el mediano y largo plazo. Desafortunadamente el mantenimiento de estos dos microorganismos *in vitro* difícilmente puede extenderse en el tiempo para observar cambios en la dinámica generada por su interacción en un modelo de coinfección

Es por esta razón, que esta tesis utilizó el modelaje matemático para abordar tanto el proceso de infección independiente de *C. trachomatis* como el de *T. gondii*, así como la dinámica de estos dos patógenos en un proceso de coinfección.

## 2. Antecedentes

### 2.1 Generalidades de *Chlamydia trachomatis*

*Chlamydia trachomatis* es una bacteria Gram-negativa que se transmite por la vía sexual; un serio problema de salud a nivel mundial con una incidencia aproximada de 131 millones de casos anuales (Lee *et al.*, 2018).

El cuadro clínico ocasionado por esta bacteria incluye cervicitis, infertilidad, embarazos ectópicos en mujeres y, en el caso de los hombres, epididimitis. También es la principal causa de tracoma, ceguera y discapacidad visual de origen infeccioso a nivel mundial (Organización Mundial de la Salud, 2019). Este padecimiento afecta entre 84 y 150 millones de personas en todo el mundo, de las cuales 8 millones presentan ceguera irreversible (Wan y Enciso, 2017).

Uno de los retos más importantes que presenta de *C. trachomatis* en términos médicos, reside en su capacidad de persistir en sus hospederos por periodos de meses, incluso se ha reportado la prevalencia de este patógeno por periodos de un año en mujeres que no reciben tratamiento (Witkin *et al.*, 2017). En gran parte, esto se debe a que la mayoría de las infecciones por este parásito son asintomáticas (Mallet *et al.*, 2013) y pueden establecerse y persistir de forma crónica sin que el hospedero se de cuenta antes de que llegue a presentar síntomas severos.

Todas las especies de *Chlamydia* presentan un ciclo de dos fases, que se encuentra compuesto por 1. su forma extracelular conocida como cuerpo elemental (EB, del inglés *elementary body*) y 2. su forma replicativa, el cuerpo reticulado (RB, del inglés *reticular body*). Los cuerpos elementales tienen mayor capacidad de persistir en un medio extracelular debido a la rigidez de su membrana. Este estadio es la única forma en la cual *Chlamydia* puede invadir a una célula. Por otra parte, en el estadio no infectivo (RB) la rigidez de su membrana disminuye considerablemente, lo que la hace vulnerable a cambios físicos y al estrés osmótico (Cossé. *et al.*, 2016). Sin embargo, en este estadio *C. trachomatis* pasa la mayor parte de su ciclo de vida, es metabólicamente activo y posee la capacidad de replicarse.

La infección comienza a partir de la unión de los EB a la superficie de macrófagos o células epiteliales. La unión se da por medio de una interacción electrostática débil, a través de fracciones de sulfato de heparán, y se hace más fuerte por medio de varios receptores (receptores de manosa, manosa 6 fosfato, receptor de factor de crecimiento epidérmico, entre otros (Wesolowski y Paumet, 2017; Witkin *et al.*, 2017)).

Hasta el momento no se tiene completamente dilucidada la forma en la que *C. trachomatis* promueve su internalización a las células epiteliales. Sin embargo, se sabe que, por medio del

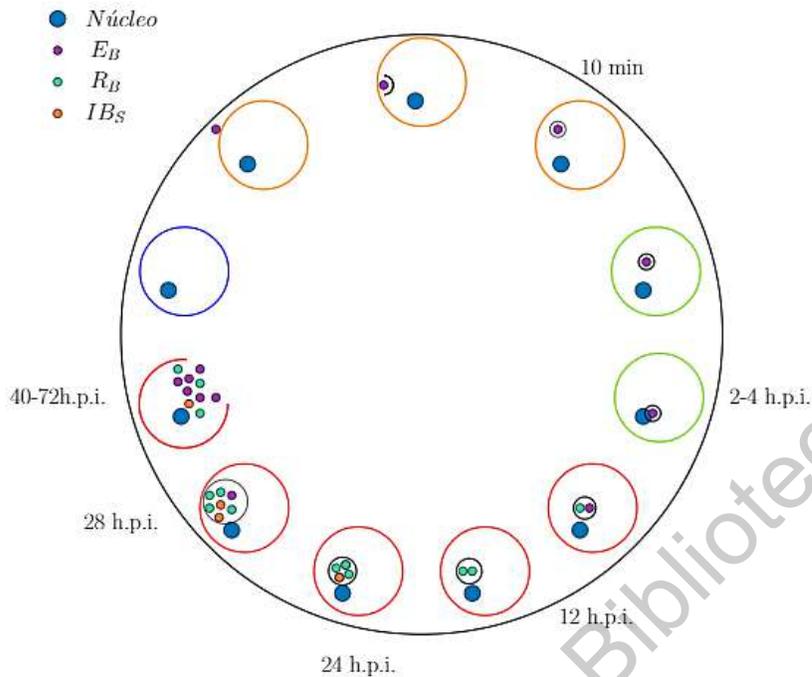
sistema de secreción tipo III introduce diferentes efectores, entre ellos la fosfoproteína tarp, que mimetiza a la fosfatasa fosfoinositol reclutadora de actina, capaz de modular la plasticidad de la membrana. De esta forma *C. trachomatis* puede controlar a los filamentos de actina para inducir su internalización mediante una invaginación y así asegurar su supervivencia en un nicho seguro donde puede pasar desapercibido y continuar con su ciclo de vida. *Chlamydia trachomatis* forma un compartimento fagosomal mejor conocido como membrana de inclusión donde este microorganismo yace por unos momentos y con ayuda de proteínas de la célula hospedera se separa esta inclusión mientras la bacteria agrega proteínas propias (Romano y Coppens, 2013).

El proceso de internalización se logra en un periodo de 10 minutos, una vez internalizada, *Chlamydia* migra a la región perinuclear en un periodo de 2 a 4 horas post infección (h.p.i.), (Clausen *et al.*, 1997). Cerca de las 12 h.p.i. los microtúbulos se ensamblan alrededor de la inclusión de tal forma que durante la replicación *C. trachomatis* continúa reestructurando el citoesqueleto de la célula hospedera, para lo cual recluta filamentos intermediarios y de actina que actúan cooperativamente a establecer una vacuola que contenga a la bacteria (Romano y Coppens 2013).

Una vez establecida la inclusión, *C. trachomatis* sufre su primer evento de diferenciación de EB a RB. En este estadio se replica durante el periodo de 12-32 h.p.i.. Sin embargo, dentro de este periodo a las 24 h.p.i. las células de RB comienzan la segunda diferenciación a EB. Esta diferenciación no es directa; primero pasan por un estadio intermedio conocido como "cuerpo intermedio" (IBS del inglés *intermediary bodies*) y finalmente se diferencian en los EB (Lee *et al.* 2018).

El ciclo de vida de *Chlamydia* continúa con la lisis de la célula hospedera. Ésta es un proceso biológico secuencial mediado por proteasas y calcio intracelular. El primer paso que se observa es la ruptura de la inclusión donde yacen las partículas de *Chlamydia*; subsecuentemente se permeabiliza la membrana plasmática de la célula hospedera, lo cual finalmente da lugar a la liberación de las partículas de *Chlamydia* al medio extracelular para continuar con su diseminación al infectar a células adyacentes (Hybiske y Stephens, 2007).

Como resultado de este proceso existen poblaciones diferentes de *Chlamydia*; los Rb, los IBS que no lograron diferenciarse y los EB. La fracción de células en cada etapa se obtuvo experimentalmente y promedia aproximadamente 70% de EB, 14% de RB y 4.4 % de IBS de las partículas de *Chlamydia trachomatis* que se liberan con la lisis de la célula hospedera (Lee *et al.*, 2018). La figura 1 presenta de forma esquemática el ciclo de vida de *Chlamydia*.



**Figura 1. Ciclo de vida de *Chlamydia trachomatis*.** En este esquema se representa el ciclo de vida de *Chlamydia trachomatis*, dividido en cuatro etapas. Se delimita mediante un círculo azul la célula sin infectar. La primera etapa es la interacción del Eb con la célula hospedera y su internalización (10 min), representada por círculos color naranja; la segunda es la migración y asociación de la inclusión con el centrosoma en círculos verdes (2-4 horas post infección). La tercera etapa consta de la replicación y los eventos de diferenciación de la bacteria, indicada con círculos de color rojo (12 h.p.i.). Finalmente, la cuarta etapa representada con un círculo rojo es la lisis de la célula hospedera (40-72 h.p.i.) y concluye con la liberación de la población final de *Chlamydia*.

Por otra parte, la bacteria como parásito intracelular obligado necesita obtener nutrientes de la célula hospedera y para lograrlo tiene diferentes estrategias que se pueden dividir en dos grupos. En el primero, se incluyen los procesos de la composición y morfología de la inclusión; se observa la presencia de poros que permiten la entrada de moléculas de 45 a 520 dalton así como una alta concentración de glucógeno que puede metabolizar y usar como fuente de carbono (Triboulet y Subtil, 2019). En el segundo grupo se encuentra una secuencia de procesos derivados de la reestructuración del citoesqueleto de la célula hospedera, misma que, además de ser clave para la

invaginación de la bacteria y su establecimiento asociado con el centro organizador microtubular (centrosoma); desempeña un papel importante para la obtención de nutrientes. Esto ocurre por medio del secuestro de algunos organelos de la célula hospedera, su reubicación en la periferia de la inclusión y el uso de diferentes moléculas producto de los organelos (Wesolowski y Paumet, 2017; Triboulet y Subtil, 2019, Romano y Coppens, 2013; Frohlich *et al.*, 2014).

Entre los organelos que secuestra la bacteria se encuentran el aparato de Golgi, el retículo endoplasmático, el endolisosoma, el autofagosoma y los cuerpos lipídicos (Wesolowski y Paumet, 2017). Se ha registrado el aprovechamiento de la cercanía de estos organelos a la inclusión, al observar fusión de vesículas citoplasmáticas provenientes del tráfico vesicular que se da entre el aparato de Golgi y el núcleo importante para la transferencia de lípidos. También la proximidad con el retículo endoplasmático rugoso permite el intercambio activo de ceramida (Triboulet y Subtil, 2019).

## **2.2 Generalidades de *Toxoplasma gondii***

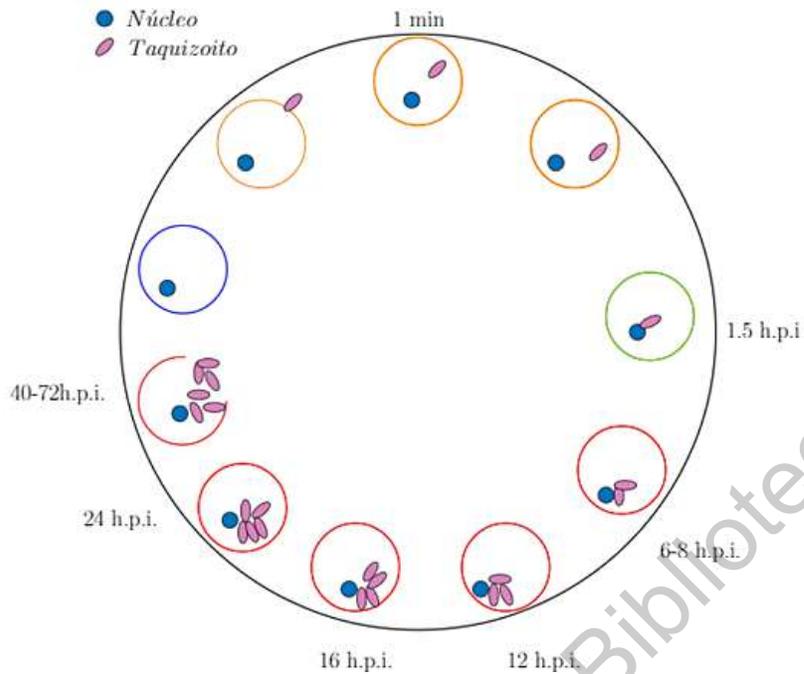
*Toxoplasma gondii* es un protozooario del filo *Apicomplexa*; agente causal de toxoplasmosis, es uno de los parásitos intracelulares obligados más exitosos y más ampliamente distribuidos alrededor del mundo con una extensa gama de hospederos intermediarios que incluye a la mayoría de los vertebrados (Méndez y Koshy, 2017). Su eficacia es tal que se considera que la tercera parte de la población humana está infectada por este parásito de forma crónica (Khan y Grigg, 2017; Méndez y Koshy, 2017; Halonen y Weidner, 1994).

Su transmisión puede ser tanto por vía horizontal, mediante la ingesta de agua o comida contaminada con alguno de los estadios infecciosos de este parásito, como por vía vertical debido a su capacidad de atravesar la barrera placentaria (Jeffers *et al.*, 2018). *Toxoplasma gondii* es un patógeno oportunista que se encuentra relacionado con afecciones como desórdenes neuropsiquiátricos (Halonen y Weidner, 1994), retinocoroiditis, abortos, hidrocefalia y encefalitis. Esta última es considerada la principal causa de muerte relacionada con este parásito en pacientes inmunocomprometidos (Jeffers *et al.*, 2018).

Las características que hacen de este parásito uno de los más exitosos incluyen, entre otras, su capacidad para persistir en sus hospederos de forma asintomática. Esta estrategia le permite mantenerse en la población con una alta prevalencia. Por otra parte, su ciclo de vida, que incluye tres estadios infecciosos (i.e. oocisto, bradizoito y taquizoito; (Méndez y Koshy, 2017) le permite reproducirse tanto en los hospederos intermediarios como en los hospederos finales. Esto porque la reproducción sexual de *Toxoplasma* ocurre exclusivamente en el intestino de sus hospederos finales, los felinos. Sin embargo, éstos pueden fungir como hospederos intermediarios, debido a que en ellos también ocurre la replicación asexual de *Toxoplasma*. Como resultado de la reproducción

se obtiene uno de los estadios infecciosos de este parásito; los ooquistes que son liberados al ambiente en las heces de los felinos y pueden permanecer infecciosos hasta 18 meses en agua, tierras húmedas o ambientes cálidos debido a su alta resistencia a los cambios ambientales (Halonen y Weiss, 2013).

El ciclo de vida de *T. gondii* continúa cuando los ooquistes son ingeridos por un hospedero intermediario. Durante la digestión, la pared del oocisto se disuelve y libera a los esporozoitos que atraviesan la pared intestinal y comienzan a multiplicarse como taquizoitos por medio de endodiogenia; proceso caracterizado por una sola replicación del ADN, mitosis y formación de dos células hijas dentro de una célula madre (Berry *et al.*, 2018). *Toxoplasma* continúa replicándose de forma constante hasta las 40 a 72 h.p.i. periodo durante el cual muere la célula hospedera por medio de apoptosis o piroptosis (Blader y Koshy, 2014). Estos procesos que induce el parásito, por este parásito sirven para liberar a los taquizoitos resultantes (Coppens y Romano, 2013) que se diseminan a los tejidos extraintestinales por linfa y sangre donde pueden permanecer hasta 50 días o continuar con su replicación al infectar nuevas células (Clough y Frickel, 2017).



**Figura 2. Ciclo de vida de *Toxoplasma gondii*.** En este esquema se ilustra el ciclo de vida de *T. gondii*, dividido en cuatro etapas. En azul se representa a la célula hospedera aún sin infectar, la primera etapa es la interacción del taquizoito con la célula hospedera, así como su internalización (1 min.). La segunda etapa es la migración del taquizoito al núcleo y la asociación de la vacuola parasitófora con el centrosoma (1.5 horas post infección) representada dentro de círculos verdes. La tercera etapa es la replicación del parásito a partir de las 6-8 h.p.i., representada dentro de círculos de color rojo. Finalmente, la cuarta etapa es la lisis de la célula hospedera (40-72 h.p.i.) y la liberación de los taquizoitos.

Después de varios ciclos de replicación, los taquizoitos se convierten en bradizoitos, los cuales forman quistes dentro de los tejidos del hospedero, principalmente en músculo esquelético, cerebro y miocardio. Los quistes de este parásito pueden romperse y liberar bradizoitos, dando como resultado una reactivación de la infección. Este tipo de infección se fue observando principalmente en pacientes inmunocompetentes (Blader y Koshy, 2014; Halonen y Weidner, 1994).

Este parásito ingresa en las células mediante un proceso rápido llamado invasión activa, que toma cerca de 1 minuto (Romano y Coppens, 2013) desde el contacto con la superficie de la célula hospedera, el parásito secreta proteínas que inducen la unión entre la membrana del parásito y la

membrana de la célula hospedera. Una vez formada esta unión, el parásito es embebido dentro de la célula hospedera en el interior de una vacuola conocida como vacuola parasitófora (VP) y formada a partir de la membrana de la célula hospedera y de proteínas de *Toxoplasma*. Este compartimento resulta irreconocible para los organelos endo-lisosomales de la célula huésped, por lo que evade su eliminación (Clough y Frickel, 2017); además es permeable a moléculas de hasta 1\*9 kDa, lo cual permite el intercambio constante de diferentes moléculas (Paredes-Santos *et al.*, 2018).

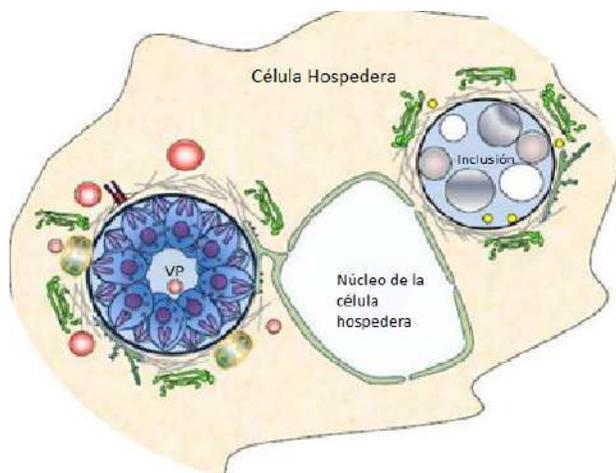
Tras entrar a la célula hospedera *T. gondii*, éste migra y se establece en la zona perinuclear, asociándose con el centrosoma después de aproximadamente 1.5 h.p.i. (Halonen y Weiss, 2013). Esta estrategia, semejante a la de *Chlamydia trachomatis*, también genera la reestructuración del citoesqueleto de la célula hospedera, acercando la VP al aparato de Golgi, mitocondrias, lisosomas y retículo endoplasmático, de los cuales obtiene nutrientes, como: fuentes de carbono (glucosa y glutamina), aminoácidos, lípidos y colesterol por medio de tráfico vesicular, así como por proteínas transportadoras (Paredes-Santos *et al.* 2017, Romano y Coppens, 2013).

### **2.3 Coinfección *in vitro* de *Toxoplasma gondii* y *Chlamydia trachomatis***

*Toxoplasma gondii* y *Chlamydia trachomatis* son parásitos intracelulares obligados, que tienen un mecanismo similar para la obtención de nutrientes: secuestran los organelos de la célula hospedera al asociarse con el centrosoma generan una reestructuración del citoesqueleto y atraen a los organelos alrededor de sus vacuolas para engullirlos y obtener nutrientes (Romano y Coppens, 2013).

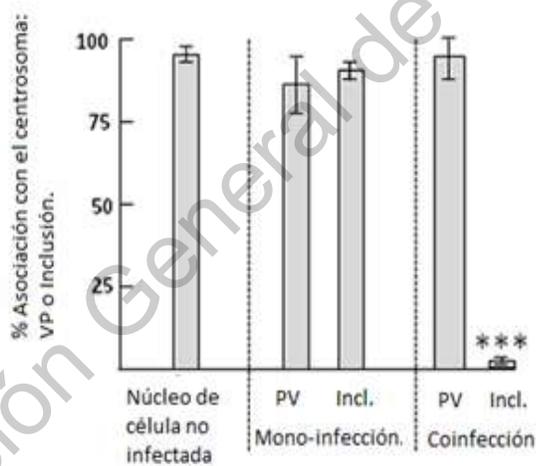
Basado en el mecanismo postinfección de estos parásitos, Romano y Coppens (2013) trabajaron en un modelo de coinfección *in vitro*. En este experimento fueron infectadas células de fibroblasto y células epiteliales con ambos parásitos para comprobar que una célula humana puede albergar a estos dos organismos al mismo tiempo, e investigar si compiten por nutrientes que provee la célula hospedera.

En sus resultados, describieron que ambos parásitos pueden internalizarse, migrar y establecerse en regiones perinucleares diferentes en sus respectivas inclusiones y sus vacuolas parasitóforas. También reestructuran la célula hospedera al asociarse con el centrosoma.



**Figura 3.** Esquema representativo de co infección de *Toxoplasma gondii* y *Chlamydia trachomatis* en una célula de mamífero (Modificado de Romano y Coppens,2013)

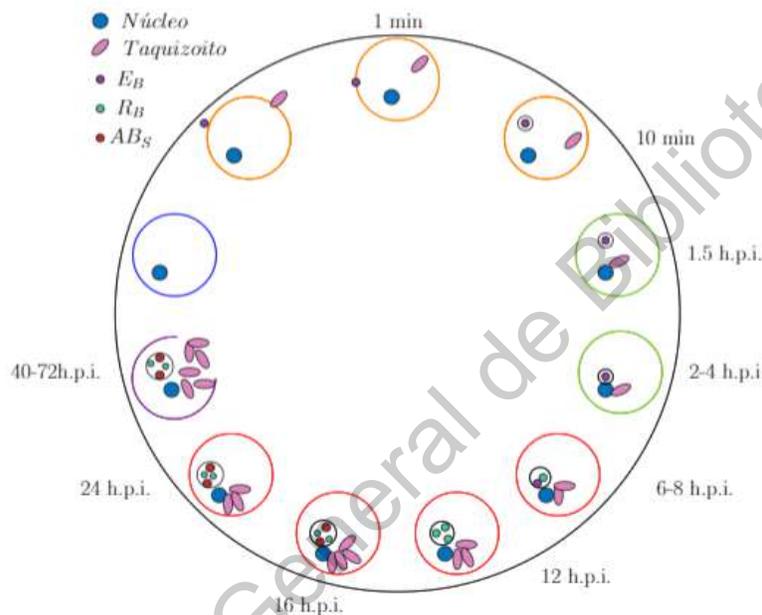
No obstante, esta asociación con el centro de organización microtubular cambia para cada parásito; por un lado se observa que *T. gondii* aumenta su asociación de 85% a 95% mientras que para el caso de *C. trachomatis* la asociación disminuye de 90% a 3%.



**Figura 4.** Esquema representativo del porcentaje de asociación con el centrosoma de la célula hospedera de *Toxoplasma gondii* y *Chlamydia trachomatis* en mono-infección y en co-infección (Modificado de Romano y Coppens, 2013).

En co-infección, la replicación de *T. gondii* no cambia mientras que *C. trachomatis* logra replicarse en un principio, pero con el paso del tiempo experimenta una reducción de la inclusión además del agrandamiento de las bacterias. Estas alteraciones son resultado de un estadio de estrés del patógeno, conocido como forma de crecimiento persistente o cuerpo aberrante; el cual se encuentra asociado con la falta de nutrientes. De manera determinante, en este estadio *Chlamydia* no puede dividirse (Frohlich et al., 2014) por lo que, pasadas las 72 h.p.i. la población final de EBs de *Chlamydia* se reduce a un 19 % de la inicial.

Con base en estos resultados el estudio concluye que se generó una competencia directa por nutrientes entre estos dos organismos. *Toxoplasma gondii* aventajó y repercutió considerablemente en la producción de partículas infecciosas de *C. trachomatis*.



**Figura 5. Coinfección de *Toxoplasma gondii* y *Chlamydia trachomatis*.** En este esquema se representa el proceso de coinfección de *T. gondii* y *C. trachomatis* descrito en el modelo *in-vitro* de Romano y Coppens (2013). Se encuentra dividido en cuatro etapas: en azul se representa la célula hospedadora sin infectar; los círculos de color naranja simbolizan la internalización de los parásitos, de color verde, la migración al núcleo y asociación de la vacuola parasitófora al centrosoma (1.5 horas post infección) y de la inclusión (2-4 h.p.i.). Los círculos rojos simbolizan la replicación del parásito a partir de las 6-8 h.p.i. y de la bacteria a partir de las 12 h.p.i. Los cuerpos aberrantes de *Chlamydia trachomatis* son representados con círculos rojos (16 h.p.i.). Finalmente, de morado se

representa la lisis de la célula hospedera (40-72 h.p.i.) y la liberación de las células infecciosas tanto de *Toxoplasma* como de *C. trachomatis*.

### 3. Modelaje matemático y su aplicación en estudios biológicos

El modelaje matemático se puede definir como el uso de matemáticas para representar fenómenos naturales (Taubes, 2008). Es especialmente útil para la planeación e intervenciones que serían poco éticas o logísticamente imposibles. Frecuentemente se utiliza para estimar eventos futuros a partir de datos iniciales (Garnett *et al.*, 2011).

Un modelo matemático de interacciones biológicas se puede representar mediante un conjunto de ecuaciones diferenciales, que describen la evolución temporal de una variable de interés, por ejemplo, el número de individuos de una población de acuerdo con nuestras hipótesis. Para ello, parte de determinadas condiciones iniciales y usa funciones de respuesta que representan, por ejemplo, la interacción de individuos de una especie entre sí y con otras especies, su relación con el medio en el que habitan en términos de recursos para la supervivencia, entre otros factores (Cancela, 2011).

En cualquier ecosistema existen diferentes tipos de interacciones entre especies y en términos generales, se dividen en dos tipos: aquellas donde interactúan integrantes de una misma especie (i.e. interacciones intraespecíficas) y las que involucran a especies diferentes (i.e. interacciones interespecíficas). Éstas pueden ser benéficas, perjudiciales o neutras para cada una de las especies involucradas.

Uno de los modelos clásicos de interacciones ecológicas, fue propuesto en 1925 por el biofísico americano Alfred Lotka, y de forma independiente por el matemático italiano Vito Volterra (Gálvez, 2018). Lotka propuso un modelo para describir interacciones planta-herbívoro (1920) y parasitismo (1925). Por su parte, Volterra planteó un modelo presa-depredador con base en los datos de variación de peces en el mar Adriático y propuso extenderlo para relaciones tróficas de tres especies (Tenopala, 2019).

Esencialmente el modelo Lotka-Volterra describe, mediante un sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias, las interacciones entre dos especies que coexisten en un sistema tipo presa-depredador. En este modelo, se consideran los nacimientos y las muertes de forma continua y estas tasas son proporcionales a la densidad de la población. El sistema de ecuaciones que describe el modelo Lotka-Volterra es el siguiente:

$$dP/dt = \alpha P - \beta PD$$

$$dD/dt = \delta PD - \mu D$$

El significado del modelo se resume en un sistema compuesto por dos especies. Cada variable es una función del tiempo, la presa representada por  $P(t)$  y un depredador por la variable  $D(t)$ . El modelo supone que los recursos que requiere la presa son abundantes. Por lo tanto, se establece como una constante que modela el crecimiento exponencial de la presa en ausencia de depredadores. En cuanto a la población de depredadores, ésta decrece exponencialmente a una tasa intrínseca en ausencia de las presas, bajo el supuesto que de éstas son su único alimento (Cancela, 2011).

La interacción entre estas dos poblaciones ( $PD$ ), resulta perjudicial para las presas, por lo que su población decrece a una tasa  $\beta$ , que denota la densidad de presas consumidas por los depredadores en una unidad de tiempo (Gálvez, 2018); mientras que para los depredadores, la interacción es benéfica y se representa como  $\delta PD$ .

Este modelo ha sido ajustado a datos generados de forma experimental en laboratorios, así como datos obtenidos en campo (Tenopala, 2019). Si bien no es capaz de reproducir de manera precisa los datos de un sistema presa depredador, sí reproduce de forma cualitativa las oscilaciones poblacionales que se observan en estos sistemas. En particular, puede reproducir las oscilaciones poblacionales observadas en sistemas presa-depredador (Cancela, 2011).

Por otra parte, puede darse el caso de que los organismos, al tener tasas de crecimiento o reproducción similares, generan un escenario de competencia ante las limitantes espaciales o de recursos. Esto implica que no todos los organismos en un medio de competencia. Este fenómeno puede darse como competencia intraespecífica o interespecífica.

### 3.1 Principio de exclusión de Gause

En 1934, el ecólogo ruso Georgii Frantsevich Gause estudió la competencia interespecífica mediante experimentos de laboratorio con dos especies de *Paramecium*: *P. aurelia* y *P. caudatum*. Cultivó estos dos protistas en condiciones de laboratorio y añadió alimento en forma constante. Al cultivarlas en medios separados ambos crecieron con rapidez; sin embargo, al cultivarlas en el mismo medio, *P. caudatum* se extinguió. Gause dedujo que *P. aurelia* tenía una ventaja competitiva sobre *P. caudatum* relacionada con la obtención de alimento (Campbell, 2009). Además, observó que *P. aurelia* se multiplicaba más rápido que *P. caudatum*, por lo que concluyó que *P. aurelia*, al tener una tasa de crecimiento poblacional más alta que *P. caudatum*, presentaba una ventaja competitiva. Finalmente concluyó con base en estos resultados que dos poblaciones, al competir por un mismo

recurso limitante, no pueden coexistir (Curtis, 2008). Estas y otras observaciones condujeron al Principio de Exclusión Competitiva, que establece que competidores completos no pueden coexistir. Los competidores “completos” son aquellos que viven en el mismo lugar y poseen exactamente las mismas necesidades ecológicas (Smith y Smith, 2011).

El modelo de Gause toma la siguiente forma:

$$\frac{dN_1}{dt} = r_1 N_1 (K_1 - N_1 - \alpha N_2 / K_1)$$

$$\frac{dN_2}{dt} = r_2 N_2 (K_2 - N_2 - \beta N_1 / K_2)$$

Las variables  $N_1$  y  $N_2$  representan la población de cada una de las dos especies competidoras,  $r$  representa la tasa intrínseca de crecimiento de la población, que incorpora tanto defunciones como nacimientos.  $\alpha$  y  $\beta$  representan las tasas de competencia que surgen por la interacción entre estas dos especies y finalmente  $K_1$  la capacidad de carga (Urban, 2009).

Al analizar este modelo se obtienen puntos de equilibrio estables, que podemos interpretar en términos biológicos:

1.  $N_2$  tiene ventaja competitiva sobre  $N_1$ , por lo tanto,  $N_1$  se extingue.
2.  $N_1$  tiene ventaja competitiva sobre  $N_2$  por lo tanto  $N_2$  se extingue.
3. Caso biestable: en este caso hay dos puntos de equilibrio estables, uno en el cual únicamente sobrevive una de las poblaciones y el otro el que ambas sobreviven. La convergencia de una solución a uno u otro depende de las condiciones iniciales del sistema.
4. Caso de coexistencia: ambas sobreviven.

Para abordar las diferencias o similitudes ecológicas entre especies, es necesario comprender el concepto de *nicho ecológico*, el cual tiene una larga evolución desde que el término fue acuñado por primera vez por Joseph Grinnell en 1917. En la conceptualización de Hutchinson (1957) se define como un espacio de  $n$ -dimensiones con las condiciones y recursos que requiere un individuo o especie para sobrevivir, crecer y reproducirse. De acuerdo con Curtis (2008) el concepto de nicho no se refiere a un espacio estático, sino a un medio dinámico donde un individuo o especie puede sobrevivir.

Los nichos ecológicos se clasifican en dos: el nicho fundamental y el nicho efectivo. El nicho fundamental es la combinación de todas las condiciones y recursos con las que una especie alcanza

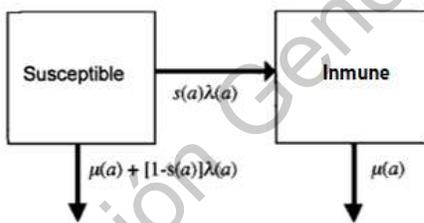
su mayor tasa de replicación y crecimiento en ausencia de interacciones con otros individuos, mientras que el nicho efectivo es el nicho fundamental disminuido por la competencia entre individuos de una o más poblaciones distintas (Smith y Smith, 2011; Tenopala, 2019).

Cuando dos o más individuos usan el mismo recurso en forma simultánea, ya sea comida o hábitat, se habla de *traslape de nicho*, y éste es proporcional al grado de competencia por el recurso. Sin embargo, difícilmente dos o más especies poseen exactamente la misma combinación de necesidades, de tal forma que las especies pueden mostrar traslape de nicho en una dimensión, pero en otras no (Smith y Smith, 2011).

### 3.2 Modelos por compartimentos

Los modelos matemáticos también han sido útiles para estudiar las dinámicas de enfermedades infecciosas. Este tipo de modelos son conocidos como modelos epidemiológicos, y frecuentemente son modelos con compartimentos. En este contexto el término de compartimento se refiere a que la población de interés se divide en subgrupos que representan la historia o evolución de un proceso de infección en diferentes etapas (Eriksson, 1971).

El primer modelo matemático epidemiológico fue propuesto por Daniel Bernoulli en 1760, a partir de la variolización (inoculación de la viruela), que era un tema controversial en el siglo XVIII debido al riesgo de infección y muerte como consecuencia de esta práctica. Bernoulli trató de responder si la variolización realmente podría ser considerada como una práctica provechosa o no. Su enfoque consistió en calcular el aumento en la esperanza de vida al usar la variolización y a pesar de la falta de datos, concluyó que la variolización impuesta en un recién nacido brinda una vida media mayor por tres años un mes que la vida de un niño recién nacido sin variolización (Brauer, 2017).



**Figura 6.** Modelo tomado Dietz y Heesterbek, 2002. Estado y transiciones del modelo epidemiológico de Bernoulli's.  $s(a)$  probabilidad de sobrevivir a la infección,  $\lambda(a)$  fuerza de infección,  $\mu(a)$  tasa de mortalidad debida a otras enfermedades.

El modelo de Bernoulli toma la siguiente forma:

$$\frac{du}{da} = -[\lambda(a) + \mu(a)]u,$$

Donde la condición inicial es  $u(0) = 1$ .

La probabilidad  $w(a)$  de ser inmune y sobrevivir está dada por

$$\frac{dw}{da} = [1 - c(a)]\lambda(a)u(a) - \mu(a)w,$$

Con la condición inicial de  $w(0) = 0$ . (Dietz y Heesterbeek, 2002)

Los siguientes modelos matemáticos dieron lugar a conceptos importantes en epidemiología, como el teorema del umbral postulado por Kermack y McKendrick (1927). Éste establece que la introducción de un individuo infeccioso en una población, no dará lugar a un brote epidemiológico a menos que el número de individuos susceptibles sobrepase cierto valor umbral. Además de la aportación de este teorema Kermack y McKendrick proponen varios modelos en 1927, 1932 y 1933 para describir la transmisión de enfermedades infecciosas (Brauer, 2017).

En el primer modelo propuesto por Kermack y McKendrick en 1927 se divide a la población en tres subgrupos: susceptibles (S), infectados (I) y recuperados (R), que describen de forma muy simple el proceso de una infección donde se supone que, una vez infectado, el huésped adquiere inmunidad permanente de tal forma, que una vez recuperado ya no se vuelve a considerar como susceptible. Aunado a esto no incorporan nacimientos ni muertes, por lo tanto, la población se mantiene constante. De forma semejante a los modelos revisados en este trabajo, estos modelos se formulan con ecuaciones diferenciales. El modelo de Kermack y McKendrick toma de la siguiente forma:

$$dS/dt = -\beta SI$$

$$dI/dt = \beta SI - \alpha I$$

$$dR/dt = \alpha I$$

En este sistema,  $\beta$  denota la tasa de contagio entre infecciosos (I) y susceptibles (S) de forma que reduce la población de S y aumenta la población de I. La tasa de recuperación se denota  $\alpha$ . Este modelo ha sido utilizado para el estudio de la dinámica de enfermedades como el sarampión y la viruela, entre otros (Keeling y Rohani, 2011).

### 3.3 Modelos matemáticos para *Chlamydia trachomatis*

Existe una amplia gama de modelos matemáticos propuestos para el estudio de *C. trachomatis*, usados principalmente para examinar su dinámica de transmisión, predecir la evolución de la epidemia, cuantificar el impacto potencial de distintas intervenciones y estudio de la dinámica de la respuesta inmune debido a su infección (Ronn *et al.*, 2017).

La mayoría de los modelos se enfocan en el ciclo de vida de *C. trachomatis* y en la respuesta inmune del hospedero durante la infección. Uno de estos modelos es el de Wilson (2004), el cual divide las variables de estudio en tres grupos: C las partículas extracelulares de *Chlamydia*, E células epiteliales sin infectar y finalmente I las células epiteliales infectadas. El sistema de ecuaciones que describe su modelo básico es el siguiente:

$$dC/dt = Pk_2I(t) - \mu C(t) - k_1C(t)E(t)$$

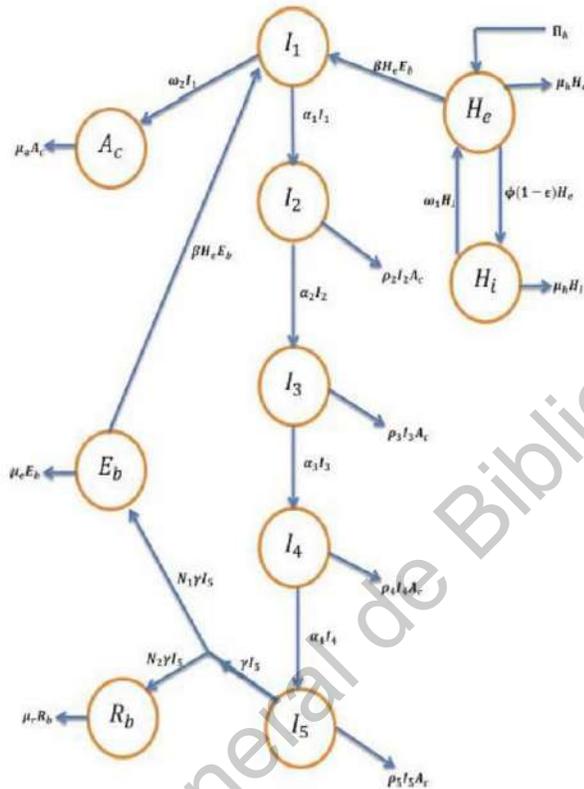
$$dE/dt = P_E - \delta_E E(t) - k_1C(t)E(t)$$

$$dI/dt = k_1C(t)E(t) - \gamma I(t) - k_2I(t)$$

En este sistema, P denota el número de partículas de *Chlamydia* liberadas resultado de la lisis de una célula infectada. Hay dos tasas:  $P_E$ , la tasa de producción de células epiteliales y  $\delta_E$ , la tasa de muerte natural de las células epiteliales. La respuesta inmune se modela con los parámetros ( $\gamma$ ) para la respuesta celular y ( $\mu$ ) para la respuesta humoral. En ambos casos es proporcional a la población pertinente (I, C, respectivamente). Los parámetros  $k_1$  y  $k_2$  designan las tasas de infección celular y de lisis de células infectadas respectivamente.

Posteriormente, Wilson agrega a este modelo variables que representan estadios de transición entre los cuerpos elementales y los cuerpos reticulados, además del estadio de estrés de la bacteria conocido como cuerpo aberrante. Esto le permite modelar el número de partículas en cada etapa del ciclo de *Chlamydia* dentro de una célula hospedera.

Otro modelo con un enfoque similar es el de Sharomi y Gumel (2012), enfocado al estudio de la dinámica de *Chlamydia trachomatis* dentro del cuerpo de un hospedero infectado. Incorpora la respuesta inmune humoral y celular resultado de la presencia de esta bacteria.



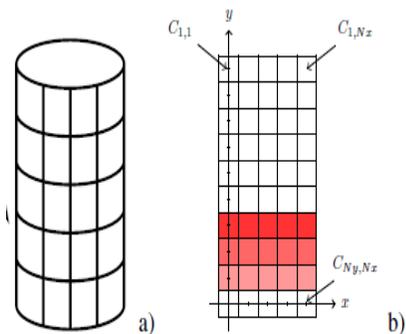
**Figura 7. Diagrama tomado de O. Sharomi et al. 2010.** Un modelo propuesto por compartimentos en el cual, se encuentra cinco estados que reflejan el ciclo de vida de *Chlamydia trachomatis* así como, la respuesta inmune del hospedero. En este modelo se contemplan las siguientes poblaciones: cuerpos elementales ( $E_b$ ), cuerpos reticulados de *Chlamydia* ( $R_b$ ) y células epiteliales no infectadas ( $H_e$ ). IFN- $\gamma$  producido por la respuesta inmune celular ( $A_c$ ) y células epiteliales protegidas por el sistema inmune humoral ( $H_i$ ). El desarrollo de la infección de *Chlamydia*, se plantea en cinco variables. Las células a las que los cuerpos elementales se unen y logran entrar ( $I_1$ ), Las células donde *C. trachomatis* tiene su primer evento de conversión de  $E_b$  a  $R_b$  ( $I_2$ ), las células donde los  $R_b$  se replicación ( $I_3$ ), la población celular donde los  $R_b$  pasan a ser  $E_b$  ( $I_4$ ) y finalmente la células hospederas hacen lisis ( $I_5$ ).

$$\begin{aligned}\frac{dH_e}{dt} &= \Pi_h - \beta H_e(t)E_b(t) - \mu_h H_e(t), \\ \frac{dI_1}{dt} &= \beta H_e(t)E_b(t) - \alpha_1 I_1(t), \\ \frac{dI_j}{dt} &= \alpha_{j-1} I_{j-1}(t) - \alpha_j I_j(t), \quad j = 2, 3, 4, \\ \frac{dI_5}{dt} &= \alpha_4 I_4(t) - \gamma I_5(t), \\ \frac{dE_b}{dt} &= \gamma N_1 I_5(t) - \beta H_e(t)E_b(t) - \mu_e E_b(t), \\ \frac{dR_b}{dt} &= \gamma N_2 I_5(t) - \mu_r R_b(t).\end{aligned}$$

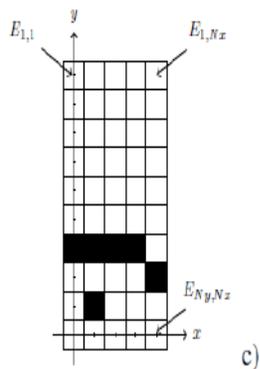
**Sistema de ecuaciones del modelo de O. Sharomi et al. 2010.** En este modelo se establecen tres poblaciones: patógeno libre ( $E_b$  y  $R_b$ ), células del hospedero ( $H_e$  y  $H_i$ ), e infectadas y dentro de esta hay etapas de  $I_1$  A  $I_5$ .

La integración numérica del sistema resultante lleva a los autores a concluir que la respuesta inmune mediada por células es más eficaz que la respuesta inmune humoral, que sólo ofrece una reducción en la dinámica de *Chlamydia*. Por lo tanto, postulan que una vacuna sería eficaz si incrementa la respuesta del sistema inmune celular. Además, proponen un umbral correspondiente al número reproductivo básico  $R_0$  de esta bacteria que separa situaciones en que persiste de aquellas en que se extingue.

Anteriormente se mencionó que *C. trachomatis* tiene la capacidad de ascender por el tracto genital para establecerse como una infección crónica. Con base en esta característica, Mallet, Heymer y Wilson (2007) proponen un modelo espacial del tracto genital femenino que combina un autómata celular con ecuaciones diferenciales parciales. En este modelo describen la dinámica y organización de las partículas de *C. trachomatis* y su interacción con las células epiteliales sanas e infectadas. Suponen que el ascenso de las partículas infecciosas de la bacteria ocurre como consecuencia de la lisis de células infectadas. Además, establecen interacciones célula-célula y *C. trachomatis* - célula.



**Figura 8.** Esquema tomado de Mallet *et al.* 2007. Representación del tracto genital femenino. a) Es el dominio computacional que simula el tracto genital; cada elemento de la cuadrícula representa una célula sana o infectada. b) El parámetro  $C_i$  representa las partículas de *Chlamydia* mientras  $N_x$   $N_y$  son las células epiteliales del tracto genital. c)  $E_i$  son las células infectadas por *Chlamydia*.

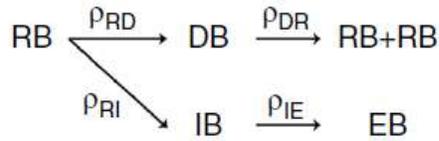


Los autores consideran que este modelo es de gran utilidad para estudiar diferentes escenarios de infección con *C. trachomatis*, considerando: etapas del ciclo menstrual, carga bacteriana inicial o efectividad de la respuesta inmune conforme la bacteria asciende por el tracto.

Ahora bien, dentro de las características de interés de esta bacteria, están su replicación y particularmente su último evento de diferenciación. La complejidad de estas dos etapas del ciclo de vida de *Chlamydia* reside en que se traslapan, de forma que durante el ciclo intracelular una parte de la

población de esta bacteria continúa replicándose mientras otra comienza su última diferenciación (Lee *et al.*, 2018). Este fenómeno, por simplicidad, generalmente no se incluye en los modelos matemáticos. Una excepción es el trabajo del grupo de Lee y colegas (2018) que proponen un modelo matemático apoyado en experimentos de laboratorio con el que muestran que los eventos de diferenciación que ocurren en el período de replicación de *Chlamydia* se presentan cuando las bacterias alcanzan un tamaño umbral de la bacteria.

En el modelo propuesto por Lee y colaboradores (2018) se consideran cuatro variables: los cuerpos reticulados (RB), los cuerpos reticulados en proceso de división (DB), los cuerpos intermedios (IB) y por último los cuerpos elementales (EB).



**Figura 9.** Diagrama de la replicación y las transiciones de *Chlamydia trachomatis* tomado de Lee *et al.*, 2018.

Los autores antes mencionados establecen que los cuerpos reticulados tienen dos opciones: 1. Transformarse en DB a una tasa  $p_{RD}$  el estadio en el cual crecen y se dividen, para posteriormente, a una tasa  $p_{DR}$  dar origen a dos RB. Transitar de RB a IB a una tasa  $p_{RI}$  para finalmente dar origen a los EB a una tasa  $p_{IE}$ .

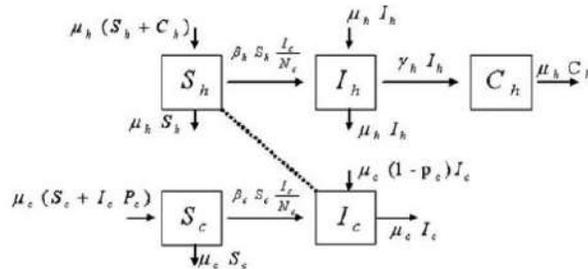
Usando microscopía electrónica 3D obtuvieron datos precisos del momento en que se da la transición, así como de la duración de la misma. De igual forma obtuvieron una estimación del número de partículas de cada estadio de *Chlamydia* a lo largo de su ciclo intracelular.

### 3.4 Modelos matemáticos para *Toxoplasma gondii*

*Toxoplasma gondii* es un parásito intracelular de importancia clínica, por lo tanto, no es de sorprender que los modelos matemáticos que se han propuesto para su estudio tengan principalmente un enfoque epidemiológico y utilicen modelos compartimentales.

Sin embargo, desafortunadamente, las propuestas de modelos matemáticos intrahospedero han sido escasas y a diferencia de los realizados para *C. trachomatis* no parecen ir a la par con los datos experimentales.

Uno de los modelos propuestos hasta el momento para el estudio de este parásito es el de González-Parra y colaboradores (2009), enfocado al estudio de la transmisión de *T. gondii* entre las poblaciones de gatos y humanos. Para su planteamiento, dividen a la población de humanos en tres grupos: susceptibles ( $S_h$ ), Infectados, ( $I_h$ ) y controlados ( $C_h$ ). Este último compartimento, modela a la población humana en tratamiento contra *T. gondii*. Por su parte, la población de gatos se divide únicamente en dos grupos: susceptibles ( $S_c$ ) e infectados ( $I_c$ ).



**Figura 10.** Figura tomada de González-Parra *et al.*, 2009. Diagrama del modelo para la dispersión de *T. gondii* en la población de gatos ( $S_c$  e  $I_c$ ) y humanos ( $S_h$ ,  $I_h$  y  $C_h$ ).

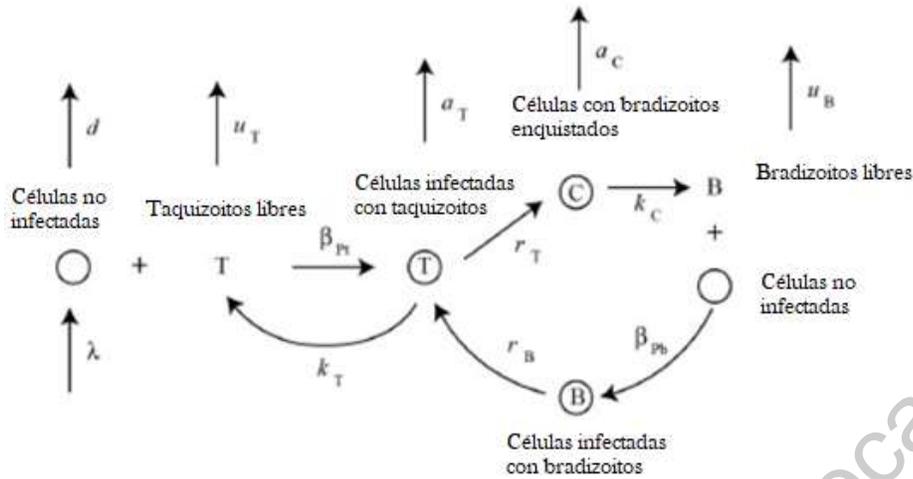
Su modelo considera tanto la transmisión horizontal como la vertical. La transmisión horizontal ocurre por la interacción de un humano sano con un gato infectado. Suponen que la transmisión vertical en humanos ocurre con probabilidad de 1. En la población de gatos, supone que un gato al nacer de un gato infectado tiene una probabilidad de no estar infectado ( $p_c$ ).

Con base en este planteamiento proponen un sistema de ecuaciones diferenciales, determinan sus puntos de equilibrio y su estabilidad, para conocer qué población se encuentra libre de la infección y cual en un estado de infección endémico. Para ello, encuentran la expresión para el  $R_0$  de *T. gondii*, como es usual si  $R_0 < 1$  la población se encuentra libre de este parásito y cuando  $R_0 > 1$  *T. gondii* está establecido en forma endémica.

Por último, concluyen que una transmisión vertical alta en la población de los gatos conduce a una mayor proporción de infectados, tanto en humanos como en gatos.

Ahora bien, las transiciones entre estadios infecciosos que presenta este parásito dentro de un hospedero intermediario también han sido objeto de estudio con modelos matemáticos, como el propuesto por Sullivan y colaboradores (2011). Este modelo se enfoca principalmente en la dinámica de conversión entre taquizoitos y bradizoitos en eventos de infección crónica y de reactivación. También considera el proceso de invasión y la respuesta del sistema inmune, aunque esta última no la plantea como específica.

Su modelo tiene siete variables: la población de células no infectadas ( $X_0$ ), la población de células infectadas con taquizoitos ( $Y_T$ ), la población de células que contienen bradizoitos ( $Y_B$ ), la población de células que contienen bradizoitos enquistados ( $Y_C$ ), la población de taquizoitos libres ( $P_T$ ), la población de bradizoitos libres ( $P_B$ ) y las células efectoras de la respuesta inmune ( $Z$ ).



**Figura 11.** Esquema tomado de Sullivan *et al.*, 2012. **Diagrama de flujo del modelo por compartimentos del ciclo de vida de *Toxoplasma gondii*.** En este diagrama se representa la población de estadios infecciosos de *T. gondii* los taquizoitos libres (T) y bradizoitos libres (B) que al interactuar con las células no infectadas del hospedero, generan células infectadas con el estadio correspondiente. Así mismo, contempla los eventos de conversión de taquizoito a bradizoito enquistado ( $r_T$ ) y de bradizoito a taquizoito ( $r_B$ ).

Los parámetros correspondientes a las tasas de infección son  $\beta_{PT}$  y  $\beta_{PB}$ , que describen la eficacia de los procesos de infección, tanto de los taquizoitos como de los bradizoitos.

La conversión de taquizoitos a bradizoitos depende de múltiples factores, como: la presencia de interferón gamma ( $IFN-\gamma$ ), el pH del medio más alcalino, el transcurso de varios ciclos de replicación, la falta de nutrientes (Jeffers *et al.*, 2018; Paredes-Santos *et al.*, 2018). En el modelo se supone una conversión espontánea a una tasa  $r_T$ . Por otra parte, para la tasa de conversión de bradizoitos a taquizoitos, que constituye un proceso de reactivación, designan el parámetro  $r_{BYB}$ . Este proceso de reactivación se relaciona principalmente con el sistema inmune, por lo que, en hospederos inmunocompetentes difícilmente se observa una reactivación de este parásito (Jeffers *et al.*, 2018). Sin embargo, en pacientes inmunocomprometidos esto ocurre con regularidad. Por lo tanto, este grupo enfrenta dos escenarios: con respuesta inmune eficaz y en ausencia.

Por último, para representar las tasas de remoción de las células infectadas por los estadios infecciosos de *T. gondii* se utilizan los parámetros  $u_T$  y  $u_B$  para las células infectadas con taquizoitos y bradizoitos respectivamente. Sin embargo, la remoción de este parásito se ha descrito gracias al reconocimiento de los taquizoitos, no de los bradizoitos. Por lo tanto,  $u_B$  tiene sentido matemático

pues regula el crecimiento de la población de células infectadas con los bradizoitos. Ahora bien, este modelo no toma en consideración que los bradizoitos siempre se enquistan y que una vez formado el quiste, el sistema inmune no lo identifica. Incluso se cree que son resistentes a tratamientos farmacológicos (Jeffers *et al.*, 2018), de manera que los supuestos de este modelo no encajan perfectamente con la información que se tiene de este parásito y la dinámica de sus procesos de infección crónica y reactivación.

Por último, los autores concluyen que el aparente neurotropismo de *T. gondii* por infectar cerebro, miocardio y músculo esquelético se debe a que células con mayor longevidad como las de estos tejidos favorecen su replicación. No obstante, esta conclusión deja de lado la variabilidad genotípica de este parásito, que algunos trabajos vinculan con su preferencia por otros órganos, al tiempo que reducen su complejidad biológica. (Clough y Frickel, 2017, Xiao y Yolken, 2015).

Concluyen también que el sistema inmune ejerce un papel fundamental en la supresión de los taquizoitos en una infección aguda, y que sin esta respuesta los taquizoitos replican e invaden diferentes células. En relación con esto, plantean que un modelo espacial sería ideal para describir la dinámica compleja de este parásito dentro del hospedero.

#### 4. Justificación

Actualmente se registran 131 millones de casos nuevos de *C. trachomatis* (Lee et al., 2018) y 190,100 de *T. gondii* (Torgerson, 2013), de manera que representan un problema de salud y socioeconómico a nivel mundial. Aunado a esto, es importante tener presente que, para ambos parásitos, muchas veces los hospederos son asintomáticos, por lo que el número real de infecciones debe ser mucho mayor.

En nuestra revisión de la literatura encontramos que estos dos organismos pueden co-infectar una célula y dependiendo del tiempo en el que inicie la infección, uno de ellos puede afectar el desarrollo del otro. Esto fue probado por el modelo *in vitro* propuesto por Romano y Coppens (2013).

El estudio de patógenos en coinfección mediante el uso de modelos *in vitro*, a pesar de representar una construcción artificial, puede proporcionar la oportunidad de evaluar la compatibilidad de dos organismos y obtener conocimiento fundamental sobre cada uno de los patógenos (Romano y Coppens, 2013). Esta metodología ha sido utilizada por muchas décadas y ha permitido obtener información fundamental respecto a: la capacidad de invasión, supervivencia, replicación y / o diferenciación de distintos patógenos (Real et al., 2010; Romano & Coppens, 2013; Sinai et al., 2000)

Así mismo, otra herramienta que se ha utilizado ampliamente en el estudio de coinfecciones es el modelaje matemático, ya que brinda la oportunidad de identificar aspectos clave del proceso de infección permite valorar diferentes hipótesis de la competencia por nutrientes en este tipo de escenarios y brinda la capacidad de estudiar su evolución en el mediano y largo plazo sin necesidad de trabajar directamente con los organismos de interés. Todo esto nos permite investigar posibles explicaciones de las observaciones experimentales.

### **Hipótesis**

La dinámica entre *T. gondii* y *C. trachomatis* ante la presión de un evento de coinfección, podría inducir un cambio favorable en ambos parásitos que les permita coexistir.

### **6. Objetivos**

Con base en lo expuesto anteriormente, se formula a continuación el objetivo general de este trabajo y dos objetivos particulares.

#### **6.1 Objetivo general**

Modelar y predecir el desarrollo de la dinámica que pueden tener *Toxoplasma gondii* y *Chlamydia trachomatis* en un evento de coinfección *in vitro*.

#### **6.2 Objetivos particulares**

- 1.-Determinar si la ventaja previamente descrita en observaciones experimentales de *Toxoplasma gondii* sobre *Chlamydia trachomatis* en un proceso de coinfección se mantiene en el mediano y largo plazo.
- 2.- Observar la variación en la densidad de ambos parásitos intracelulares en tiempos de infección más largos, tanto en mono infecciones como en coinfección.

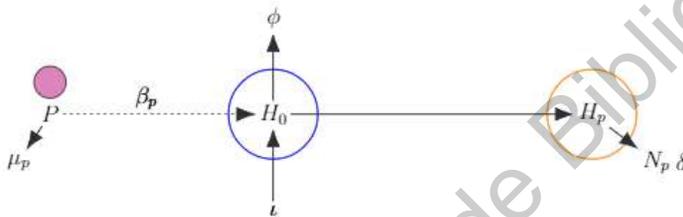
### **7. Metodología**

El presente trabajo se inició con una revisión bibliográfica que recoge tanto datos experimentales, como modelos matemáticos para *Toxoplasma gondii* y para *Chlamydia trachomatis* en monoinfección con base en esta revisión se llevó a cabo la elección de compartimentos, mismos que se ilustran con diagramas. Algunos parámetros se establecieron a partir de trabajos experimentales (Romano y Coppens, 2013; Lee *et al.* 2018; Jeffers *et al.* 2019, Mendez y Koshy, 2017). Mientras que otros se tomaron de la literatura (González-Parra 2009; Sullivan *et al.*, 2012; Wilson (2003,2004), Mallet (2013)).

Los sistemas de ecuaciones que recogen nuestras hipótesis se resolvieron en forma numérica. Para ello se realizaron las integraciones numéricas de cada sistema de ecuaciones con el lenguaje de programación R en la plataforma Rstudio y con la biblioteca especializada para resolver ecuaciones diferenciales ordinarias *deSolve* disponible en el repositorio CRAN (Soetaert, Petzoldt, Setzer, 2010). La expresión para los puntos de equilibrio, se obtuvo mediante el *software* Mathematica (Wolfram Research, Inc., Mathematica, Version 11.3, Champaign, IL, 2018).

### 7.1 Modelo matemático para *Toxoplasma gondii*

Uno de los objetivos de este trabajo fue proponer un modelo matemático que describa la dinámica de infección de *T. gondii* en el hospedero sin intervención del sistema inmune para considerar un ambiente óptimo para el parásito. Para ello se planteó un modelo por compartimentos descrito a continuación.



**Figura 12. Diagrama del modelo propuesto para *Toxoplasma gondii*.** En este modelo se consideran variables para la población de células no infectadas ( $H_0$ ), la población de células infectadas por el parásito ( $H_1$ ) y la población de taquizoitos libres ( $P$ ). Para la población de las células no infectadas, se asumió una tasa constante de generación ( $l$ ) así como un tiempo de vida promedio de una célula no infectada  $1/\phi$ . Al ser un modelo tipo epidemiológico se estableció la interacción entre el taquizoito y la célula no infectada ( $\beta_p$ ) lo que resulta en células infectadas ( $H_1$ ). Después de un periodo de 42-72 h.p.i. estas células hacen lisis a una tasa  $\delta$  cada una da origen a  $N_p$ . La tasa de mortalidad para los taquizoitos libres es  $\mu_p$  en caso de no lograr infectar a otra célula hospedera.

El sistema de ecuaciones acopladas de este modelo toma la siguiente forma:

$$\begin{aligned}\dot{H}_0 &= \iota - \phi H_0 - \beta_p H_0 P \\ \dot{H}_p &= \beta_p H_0 P - \delta H_p \\ \dot{P} &= N_p \delta H_p - \beta_p H_0 P - \mu_p P\end{aligned}$$

Estas ecuaciones se pueden reescribir de la siguiente manera, denotemos a H como el valor en el punto de equilibrio en ausencia de patógeno de la variable  $H_0$  donde  $P=0$ .

$$\dot{H}_0 = \iota - \phi H = 0$$

Lo que implica que  $H \equiv \frac{\iota}{\phi}$

Con ello se puede reescribir la ecuación como  $\dot{H}_0 = \phi(H - H_0) - \beta_p H_0 P$

En este modelo y los siguientes se asume que se cumplen los supuestos de la hipótesis de mezclado homogéneo. Es decir, que en ese entorno y una célula hospedera y el patógeno interactúan con la misma probabilidad (Law et al., 2008)

#### Cálculo de $R_0$ con el operador de siguiente generación

Si  $R_0 < 1$ , entonces el punto de equilibrio sin patógeno es asintóticamente estable. Si  $R_0 > 1$ , entonces el punto de equilibrio sin patógeno es inestable (P. van den Driessche y J. Watmough (2002)

#### Punto de equilibrio sin infección

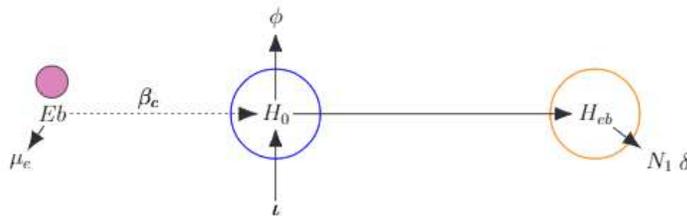
Para el caso de *Toxoplasma gondii*, tenemos que el punto de equilibrio sin infección es el siguiente  $(\frac{\iota}{\phi}, 0, 0)$

#### Número reproductivo básico para *T. gondii*

$$R_0 = \frac{\beta_p \iota N_p}{\beta_p \iota + \phi \mu_p}$$

### 7.2 Modelo matemático para *Chlamydia trachomatis*

El siguiente objetivo de este trabajo consistió en proponer un modelo matemático para describir la dinámica de infección de *C. trachomatis*.



**Figura 13. Diagrama del modelo propuesto para *Chlamydia trachomatis*.** En este modelo se establecieron las variables correspondientes a la población de células no infectadas ( $H_0$ ), la población de cuerpos elementales de *C. trachomatis* ( $E_b$ ) y finalmente la población de células infectadas por la bacteria ( $H_{eb}$ ). Al igual que en el modelo propuesto para *T. gondii* para la población de las células hospederas se asumió una tasa de generación constante para ( $l$ ) y un tiempo de vida promedio para las células no infectadas  $1/\phi$ .

La interacción entre el cuerpo elemental de *C. trachomatis* y la célula no infectada ( $\beta_c$ ) da origen a las células infectadas ( $H_{eb}$ ). Después de un periodo de 42-72 h.p.i. ( $\delta$ ) la población de células infectadas por *C. trachomatis* es lisada para liberar nuevamente a los estadios infectivos de la bacteria ( $N_1$ ). Se determinó un parámetro de mortalidad para los cuerpos elementales de *C. trachomatis* ( $\mu_e$ ), en caso de no lograr ingresar a otra célula.

El sistema de ecuaciones acopladas que se propusieron para este modelo es el siguiente:

$$\begin{aligned}\dot{H}_0 &= \phi(H - H_0) - \beta_c H_0 E_b \\ \dot{H}_{eb} &= \beta_c H_0 E_b - \delta H_{eb} \\ \dot{E}_b &= N_1 \delta H_{eb} - \beta_c H_0 E_b - \mu_e E_b\end{aligned}$$

**Punto de equilibrio sin infección:**

Debido a que las ecuaciones son análogas a las de *T. gondii* los puntos de equilibrio son análogos considerando  $H_{eb} \rightarrow H_p$ ,  $E_b \rightarrow P$ ,  $\mu_e \rightarrow \mu_p$ ,  $\beta_c \rightarrow \beta_p$ ,  $N_1 \rightarrow N_p$

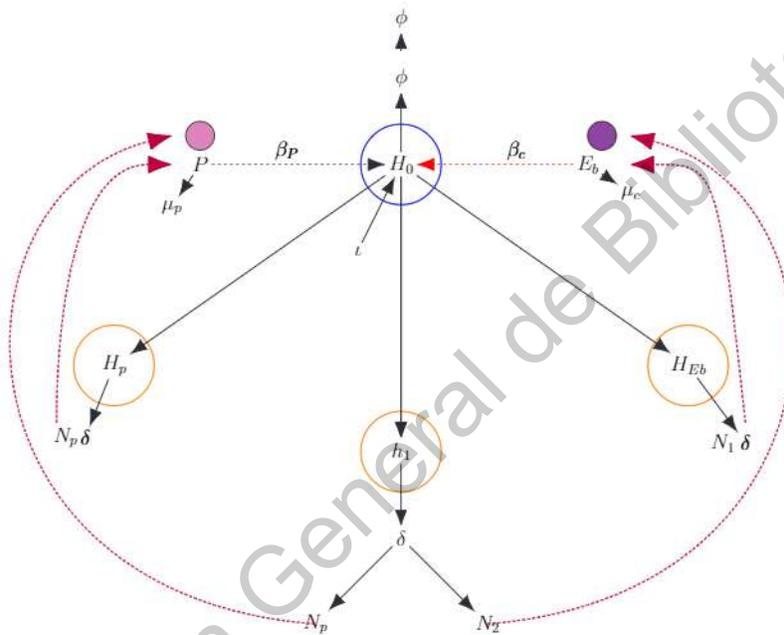
$$H_0 = \frac{l}{\phi}, H_{eb} = 0, E_b = 0$$

**Número reproductivo básico para *C. trachomatis***

$$R_0 = \frac{\beta_c l N_1}{\beta_c l + \phi \mu_e}$$

Finalmente, el planteamiento del modelo de coinfección de estos dos parásitos se realizó con base en los datos obtenidos de forma experimental por Romano y Coppens (2013), Clausen et al., (1997) y el trabajo de Lee y colaboradores (2018). Así mismo, se tomaron en consideración datos procedentes de diferentes modelos matemáticos propuestos para el estudio de infecciones independientes de cada parásito. Los principales fueron Sharomi y Gumel (2012), Wilson (2003,2004), Mallet (2013), Sullivan (2012) y el trabajo de González-Parra y colaboradores (2009). Este modelo constituye el primero que toma en cuenta todo lo anterior y constituye la principal aportación de este trabajo de tesis

### 7.3. Modelo matemático para Coinfección



Con formato: Justificado

**Figura 14. Diagrama del modelo propuesto para la coinfección de *Chlamydia trachomatis* y *T. gondii*.** En este modelo se establecen las variables correspondientes a la población de células no infectadas ( $H_0$ ), la población de células infectadas únicamente por *T. gondii* ( $H_p$ ), la población de células infectadas únicamente por *C. trachomatis* ( $H_{Eb}$ ) y la población de células coinfectadas por ambos parásitos ( $h_1$ ). La tasa de producción para las células no infectadas, así como el promedio de vida propuesto anteriormente para estas células se conserva. En cuanto a las tasas de infección

para ambos parásitos se mantienen como las propuestas en los modelos de mono infección, es decir para dar origen a una célula únicamente infectada por *T. gondii* debe haber una interacción ( $\beta_p$ ) entre la célula no infectada y el taquizoito, mientras que para ser posible la infección únicamente de *C. trachomatis*, la interacción ( $\beta_c$ ) debe darse entre el cuerpo elemental y la célula no infectada. Para dar origen a una célula coinfectada, ambos parásitos deben interactuar a sus respectivas tasas ( $\beta_p$ ,  $\beta_c$ ) con las células no infectadas.

La población de taquizoitos libres, se compone por aquella resultante tanto de lisis de las células únicamente infectadas por *T. gondii* como por la lisis de las células coinfectadas ( $N_p$ ), así mismo, la población de cuerpos elementales se compone por aquella de origen de la lisis de células infectadas únicamente *C. trachomatis* ( $N_1$ ) y por la población resultante de la lisis de las células coinfectadas ( $N_2$ ). El periodo de lisis de las células mono infectadas también es considerado ( $\delta$ ) como en los modelos previos así como la tasa de degradación de los parásitos libres ( $\mu_p$ ,  $\mu_e$ ), en caso de no lograr ingresar a otra célula.

El sistema de ecuaciones diferenciales acopladas de este modelo fue el siguiente:

$$\begin{aligned}\dot{H}_o &= \phi(H - H_o) - \beta_p H_o P - \beta_c H_o E_b \\ \dot{H}_p &= \beta_p H_o P - \delta H_p \\ \dot{H}_{cb} &= \beta_c H_o E_b - \delta H_{cb} \\ \dot{h}_1 &= \beta_p H_o P + \beta_c H_o E_b - \delta h_1 \\ \dot{P} &= \delta N_p h_1 + \delta N_p H_p - \beta_p H_o P - \mu_p P \\ \dot{E}_b &= \delta N_2 h_1 + \delta N_1 H_{cb} - \beta_c H_o E_b - \mu_e E_b\end{aligned}$$

En este sistema de ecuaciones al igual que en los modelos de monoinfección propuestos previamente; denotamos a H como el valor en el punto de equilibrio en ausencia de los patógenos de la variable  $H_o$  donde  $P=0$  y  $E_b=0$ .

$$\dot{H}_0 = \iota - \phi H = 0$$

Lo que implica que  $H \equiv \frac{\iota}{\phi}$

Con ello se puede reescribir la ecuación como  $\dot{H}_o = \phi(H - H_o) - \beta_p H_o P - \beta_c H_o E_b$

## 8. Parámetros

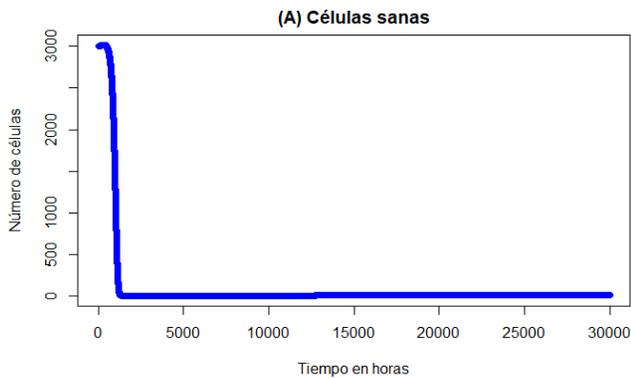
Tabla 1. Parámetros

Parámetro	Descripción	Rango	Referencias
$\phi$	Tiempo promedio de vida de las células no infectadas	$1.389 \times 10^{-3} h^{-1}$	Sullivan <i>et al.</i> (2012)
$H$	Población de células sanas en equilibrio en ausencia de infección	$10^4$	Asumido
<i>Chlamydia trachomatis</i>			
$\beta_C$	Interacción entre célula hospedera y Eb	0.239	Sharomi y Gumel (2012), Romano y Coppens (2013)
$\delta$	Tasa de lisis de la célula hospedera infectada	42-72 h.p.i.	Romano y Coppens (2013)
$N_1$	Población final de cuerpos elementales en una infección únicamente por la bacteria	636	Lee <i>et al.</i> (2018)
$N_2$	Población final de cuerpos elementales de una célula coinfectada	120	Romano y Coppens (2013)
$\mu_e$	tasa de degradación de los Eb fuera de la célula	1/10	Sharomi y Gumel (2012)
<i>Toxoplasma gondii</i>			
$\beta_P$	Interacción entre célula no infectada y taquizoito	1.199	González-Parra <i>et al.</i> (2009), Sullivan <i>et al.</i> (2012), Romano y Coppens (2013)
$\gamma$	Tasa de lisis de las células mono infectadas	42-72 h.p.i.	Romano y Coppens (2013)
$N_P$	Población final de taquizoitos por célula hospedera	64-128	Romano y Coppens (2013)
$\mu_P$	Tasa de degradación de taquizoito fuera de la célula	1/10	Asumido

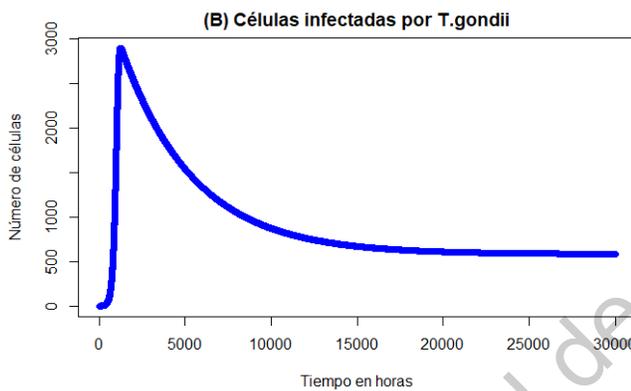
## 9. Resultados Integración numérica computacional los modelos propuestos

**Figura 15. Modelo de mono infección de *T. gondii*.** Los datos presentados en esta figura son resultado de la integración numérica del sistema de ecuaciones planteado para *T. gondii* por medio de la plataforma R studio. En la gráfica A. Células sanas en relación con el tiempo de infección por

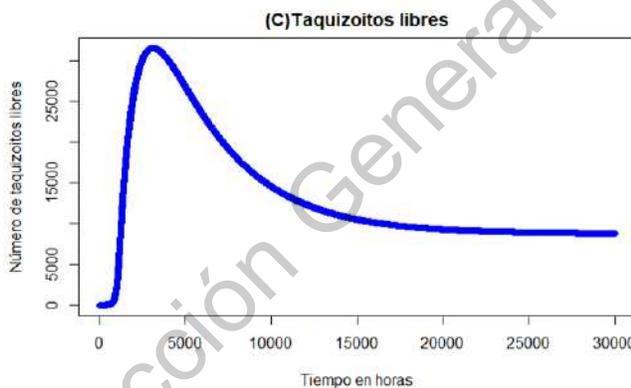
*T. gondii*. Su población desciende drásticamente debido a la infección por el parásito, sin embargo,



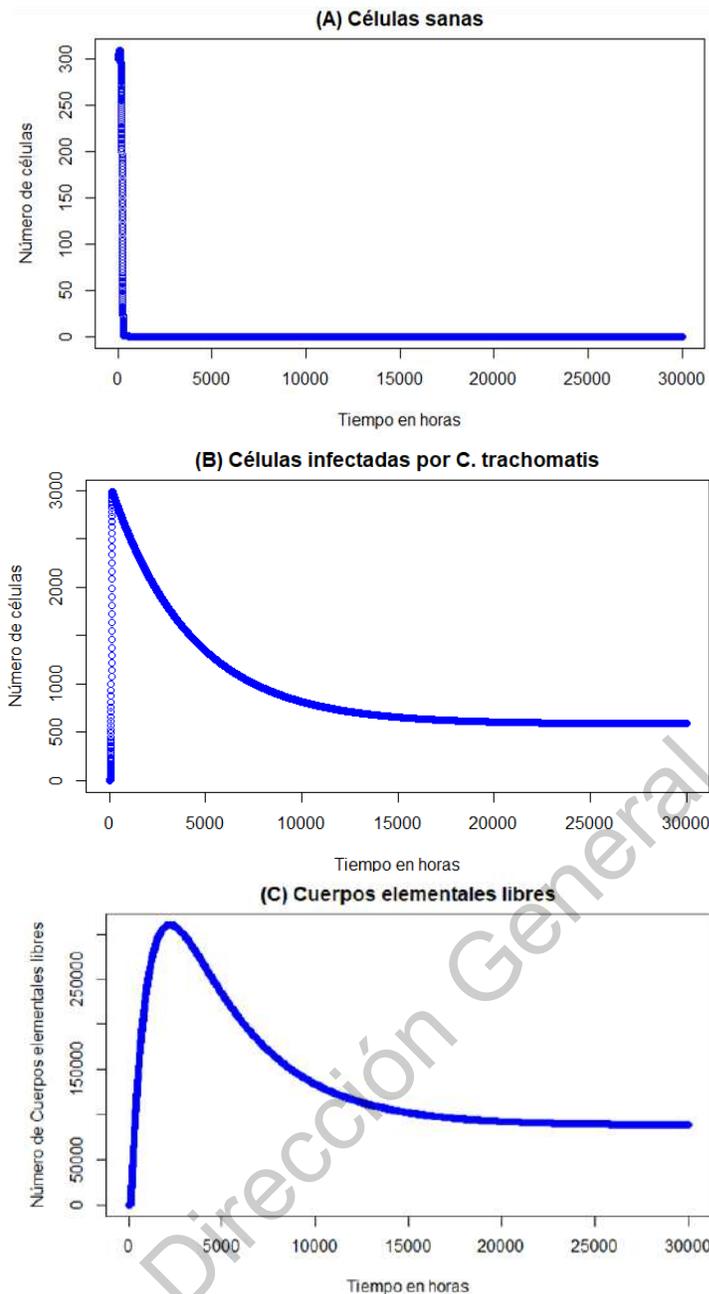
se mantiene diferente de 0 (4.76).



En la gráfica B. Células infectadas por el *T. gondii* respecto el tiempo de infección. La población de células infectadas por el parásito crece rápidamente, no obstante, conforme el descenso de las células sanas, el número de las células infectadas se reduce. A pesar de eso la población de células infectadas logra llegar a un punto estable mayor de 500 células (583).



En la gráfica C. La población de taquizoitos libres que son resultado de células infectadas lisadas, crece rápidamente, sin embargo, al igual que las células infectadas se reducen conforme el descenso de las células sanas hasta llegar a un punto estable de una población mayor de 8000 taquizoitos libres (8745).

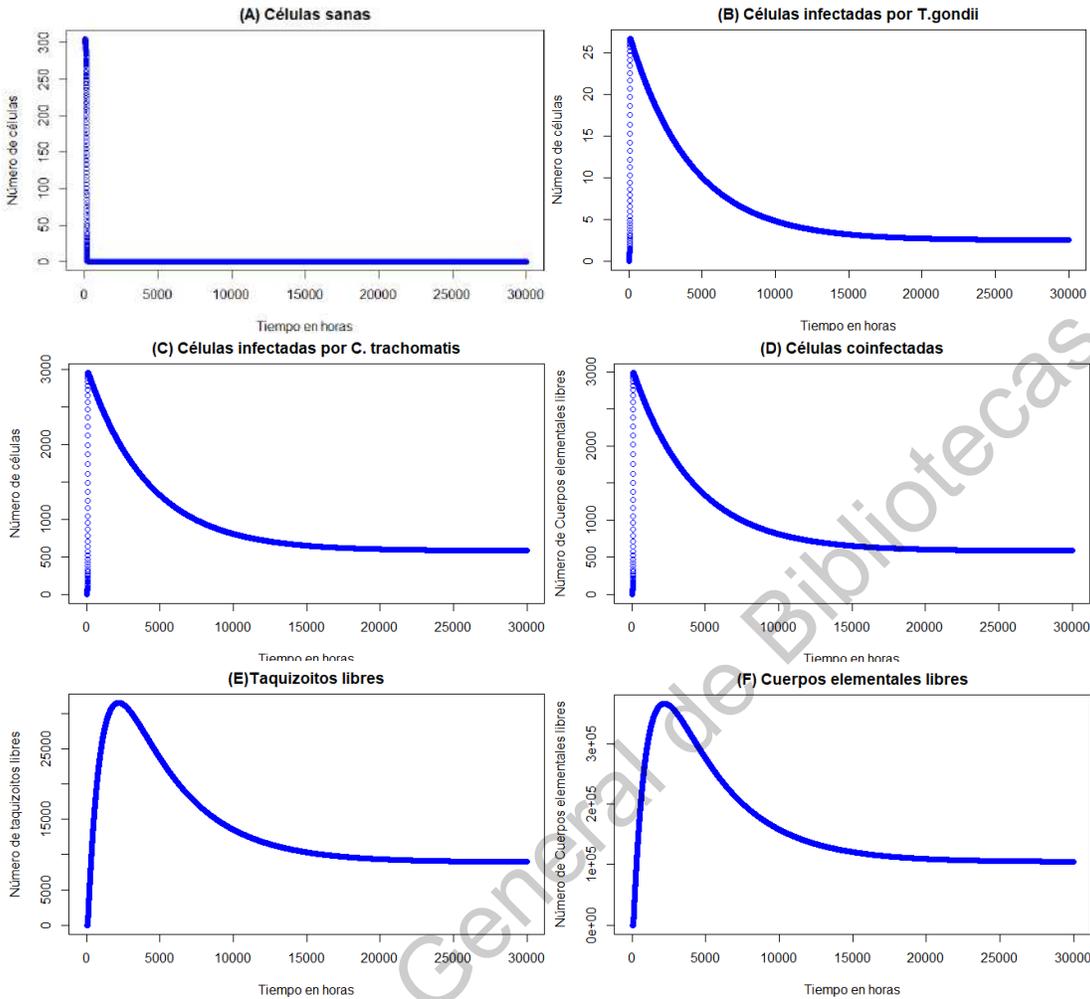


**Figura 16. Modelo de mono infección de *C. trachomatis*** . Los datos presentados en esta figura son resultado de la integración numérica del sistema de ecuaciones planteado para *C. trachomatis* por medio de la plataforma R studio.

Gráfica A. Células sanas en relación con el tiempo de infección por *C. trachomatis*. Su población desciende drásticamente debido a la infección por la bacteria, sin embargo, se mantiene diferente de 0

En la gráfica B, La población de células infectadas por la bacteria crece rápidamente, desciende por la reducción de células sanas y llega a un punto estable mayor de 500 células (585.).

En la gráfica C. La población de cuerpos elementales, el estadio infectivo de la bacteria con relación el tiempo de infección. La población de cuerpos elementales crece rápidamente y se establece en un número mayor de 80000 (88 591).



**Figura 17. Modelo de coinfección de *Toxoplasma gondii* y *Chlamydia trachomatis*.** La población de células sanas (A) al no tener una respuesta inmune se reduce rápidamente. La población de células infectadas por *T. gondii* (B) alcanza un número mucho menor en comparación con el que alcanza en una mono infección y su población parece establecerse en cinco células. La población de células infectas únicamente por *C. trachomatis* (C) se establece en un número un poco menor que en una mono infección (582). Las población de células coinfectadas (D) crece rápidamente y se establece en 585 células. En cuanto a los taquizoitos libres, aumenta el número

en el cual se establece su población (8966). La población de cuerpos elementales libres también aumenta en comparación con la que se establece en una mono infección (104 950).

**Tabla 2.** Tabla comparativa de los resultados obtenidos en la integración numérica computacional de los modelos propuestos para mono infección y coinfección. Los datos presentados se obtuvieron por medio de la plataforma de R studio.

	Monoinfección	Coinfección
Número de células infectadas por <i>Toxoplasma gondii</i>	583	5
Taquizoitos libres	8745	8966
Número de células infectadas por <i>Chlamydia trachomatis</i>	585	582
Cuerpos elementales libres	88591	104 950

## 10. Discusión

En este proyecto se estudiaron las estrategias de infección de *Toxoplasma gondii* y *Chlamydia trachomatis* tanto en un proceso de infección mono infección como en un modelo de coinfección. Generalmente, el estudio de estos dos organismos ha sido aislado, sin tomar en consideración la posible interacción con otros organismos. Sin embargo, lo que en realidad sucede es que ningún organismo se encuentra totalmente aislado, tarde o temprano en algún punto tiene alguna interacción ya sea con un organismo de su misma especie o con otras especies.

*T. gondii* y *C. trachomatis* son parásitos intracelulares obligados, con un hospedero en común que es el humano. El nicho en el cual se desarrollan es dentro de las células de su hospedero y la estrategia que usan para la obtención de nutrientes es muy similar, por lo que en un escenario de coinfección se genera una competencia entre estos dos organismos (Romano y Coppens, 2013). No obstante, la información que se tiene de este evento de coinfección se encuentra únicamente basada en un modelo *in-vitro*, focalizado en la infección de una célula a la vez.

En el presente trabajo se utiliza el modelaje matemático como herramienta para poder hacer una predicción de cómo puede desarrollarse esta coinfección en un periodo de tiempo amplio y con más variables.

Para la interacción entre *Toxoplasma gondii* y *Chlamydia trachomatis*, se propone el primer modelo matemático que considera a estos dos microorganismos en coinfección. Al compartir un mismo hospedero, distinguimos poblaciones de células que no están infectadas con estos parásitos, así como células infectadas únicamente por *T. gondii*, aquellas infectadas únicamente por *C.*

*trachomatis* y las infectadas por ambos parásitos así como la población de estadios infectivos de cada parásito.

Los modelos propuestos en este trabajo no buscan predecir la prevalencia de la infección en su hospedero, sino el hacer una predicción de cómo se modifica la población de cada parásito en una posible coinfección, por esta razón no se modela el sistema inmune.

El tipo de modelo utilizado permitió considerar las variables mencionadas y hacer una predicción a largo plazo, donde se observa que la ventaja descrita de *Toxoplasma gondii* sobre *Chlamydia trachomatis* al infectar a una misma célula, no es suficiente como para generar una exclusión competitiva; ambos aumentan su población, sin embargo, la células infectadas únicamente por *T. gondii* se reducen drásticamente, mientras que las células infectadas únicamente por *C. trachomatis* aumentan por lo que posiblemente el aumento de la población de *T. gondii* se deba principalmente a las células coinfectadas por estos dos parásitos. Gracias a estos resultados, se puede sugerir una posible sinergia ocasionada por la presión de aprovechar un nicho donde puedan aumentar su población infectiva y sobrevivir.

Las soluciones numéricas encontradas corresponden a células sanas cercanas a cero debido a que no se considera la participación del sistema inmune ni ningún tipo de defensa por parte del hospedero, por lo que el factor que se considera determinante para limitar o incrementar la población de cualquiera de estos dos parásitos es la competencia que se da entre ellos.

El que estos dos microorganismos puedan desarrollarse dentro de un mismo nicho, con estrategias similares, induce a especular que estas características surgen a causa de un proceso de coevolución, donde como resultado de un desplazamiento de caracteres, (Schluter, 2000) eviten ser competidores completos que excluyan a uno o al otro (Smith y Smith, 2011) y bajo este escenario de coinfección puedan coexistir.

Ambos parásitos son considerados altamente eficaces, sin embargo, su eficacia se puede diferenciar en que *C. trachomatis* al tener como único hospedero al humano debe de tener una gran capacidad para infectar a las células de su hospedero y de estas obtener un gran número de descendencia infectiva que le permita sobrevivir; mientras que la eficacia descrita para *T. gondii* reside en su capacidad de infectar diferentes tipos de hospederos y de células, por lo tanto, el no ser específico es su ventaja (Auld y Tinsley, 2015).

## 11. Conclusiones

Muchos parásitos intracelulares causan una mortalidad y morbilidad significativas en la población humana, *Toxoplasma gondii* y *Chlamydia trachomatis* no son la excepción. Ambos constituyen un serio problema de salud a nivel mundial. Sin embargo, su estudio en laboratorio es costoso y limita la posibilidad de observar la infección por periodos largos de tiempo. Por lo tanto, como una estrategia alternativa para su estudio, en el presente trabajo se propone un primer modelo matemático que considera a estos dos parásitos en interacción, con parámetros extraídos de distintos experimentos y modelos propuestos para cada parásito.

Con los modelos propuestos en el presente trabajo se pudo obtener el número reproductivo básico ( $R_0$ ) de ambos parásitos en mono infección, así como en coinfección. Además, de obtener los puntos de equilibrio para los sistemas de ecuaciones propuestos.

Finalmente, como parte de la integración numérica para un juego de parámetros, se obtuvo la predicción de cada modelo propuesto, donde se observa que, en un evento de coinfección, ambos parásitos aumentarían su población de estadios infectivos en un escenario libre del sistema inmune aunado a la predicción del posible tropismo de *T. gondii* por las células coinfectadas en lugar de únicamente infectadas por este parásito.

## 12. Perspectivas

El estudio de estos dos organismos aún tiene muchos puntos que deben ser abordados. Por ejemplo, incluyendo el sistema inmune en los modelos tanto de mono infección como de coinfección de estos dos parásitos. La respuesta del sistema inmune no se incluyó en el presente trabajo, debido a que no se tienen estimaciones de los valores de los parámetros y uno de los principales objetivos de este trabajo fue utilizar principalmente parámetros reportados de forma experimental. Para el caso de la interacción del sistema inmune ante coinfección de *Toxoplasma gondii* y *Chlamydia trachomatis* aún no se conocen.

Por otra parte, un enfoque tentador para abordar el estudio intrahospedero de estos dos parásitos es mediante modelos espaciales, con los cuales se puede describir más a detalle cómo ocurre dispersión de estos dos organismo dentro del tejido epitelial u ocular, así como poner a prueba una competencia no solo por nutrientes, sino también por espacio. Sin embargo, a falta de parámetros experimentales, se optó por dejar esta opción como un planteamiento a futuro. Igualmente como una perspectiva, se consideró incrementar el detalle en los ciclos de vida de cada parásito,

### 13. Referencias :

1. Auld and MC Tinsley (2015). The evolutionary ecology of complex life cycle parasites: linking phenomena with mechanisms. *Heredity*, pp 125–132.; doi:10.1038/hdy.2014.84.
2. Berry, L., Chen, C.-T., Francia, M. E., Guerin, A., Graindorge, A., Saliou, J.-M., Grandmougin, M., Wein, S., Bechara, C., Morlon-Guyot, J., Bordat, Y., Gubbels, M.-J., Lebrun, M., Dubremetz, J.-F., & Daher, W. (2018). Toxoplasma gondii chromosomal passenger complex is essential for the organization of a functional mitotic spindle: A prerequisite for productive endodyogeny. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 75(23), 4417–4443. <https://doi.org/10.1007/s00018-018-2889-6>
3. Brauer, F. (2017). Mathematical epidemiology: Past, present, and future. *Infectious Disease Modelling*, 2(2), 113–127. <https://doi.org/10.1016/j.idm.2017.02.001>
4. Cancela, A. C. (2011). *Sistemas de Lotka-Volterra en dinámica poblacional*. 155.
5. Clausen, J. D., Christiansen, G., Holst, H. U., & Birkelund, S. (1997). *Chlamydia trachomatis* utilizes the host cell microtubule network during early events of infection. *Molecular Microbiology*, 25(3), 441–449. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2958.1997.4591832.x>
6. Clough, B., & Frickel, E.-M. (2017). The Toxoplasma Parasitophorous Vacuole: An Evolving Host–Parasite Frontier. *Trends in Parasitology*, 33(6), 473–488. <https://doi.org/10.1016/j.pt.2017.02.007>
7. Cossé, M. M., Hayward, R. D., & Subtil, A. (2016). One Face of Chlamydia trachomatis: The Infectious Elementary Body. In G. Häcker (Ed.), *Biology of Chlamydia* (Vol. 412, pp. 35–58). Springer International Publishing. [https://doi.org/10.1007/82\\_2016\\_12](https://doi.org/10.1007/82_2016_12)
8. Curtis. (2008). *Biología*. Madrid, España. Editorial médica panamericana, pp.916.
9. Dietz, K., & Heesterbeek, J. A. P. (2002). Daniel Bernoulli's epidemiological model revisited. *Mathematical Biosciences*, 180(1–2), 1–21. [https://doi.org/10.1016/S0025-5564\(02\)00122-0](https://doi.org/10.1016/S0025-5564(02)00122-0)
10. Eriksson, E. (1971). Compartment Models and Reservoir Theory. *Annual Review of Ecology and Systematics*, 2(1), 67–84. <https://doi.org/10.1146/annurev.es.02.110171.000435>
11. Ford, C., Nans, A., Boucrot, E., & Hayward, R. D. (2018). Chlamydia exploits filopodial capture and a macropinocytosis-like pathway for host cell entry. *PLOS Pathogens*, 14(5), e1007051. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1007051>
12. Fröhlich, K. M., Hua, Z., Quayle, A. J., Wang, J., Lewis, M. E., Chou, C., Luo, M., Buckner, L. R., & Shen, L. (2014). Membrane vesicle production by Chlamydia trachomatis as an adaptive response. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 4. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2014.00073>
13. Garnett, G. P., Cousens, S., Hallett, T. B., Steketee, R., & Walker, N. (2011). Mathematical models in the evaluation of health programmes. *The Lancet*, 378(9790), 515–525. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61505-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61505-X)
14. González-Parra, G. C., Arenas, A. J., Aranda, D. F., Villanueva, R. J., & Jódar, L. (2009). Dynamics of a model of Toxoplasmosis disease in human and cat populations. *Computers & Mathematics with Applications*, 57(10), 1692–1700. <https://doi.org/10.1016/j.camwa.2008.09.012>
15. Halonen, S. K., & Weidner, E. (1994). Overcoating of Toxoplasma Parasitophorous Vacuoles with Host Cell Vimentin Type Intermediate Filaments. *The Journal of Eukaryotic Microbiology*, 41(1), 65–71. <https://doi.org/10.1111/j.1550-7408.1994.tb05936.x>
16. Hybiske, K., & Stephens, R. S. (2007). Mechanisms of host cell exit by the intracellular bacterium Chlamydia. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 104(27), 11430–11435. <https://doi.org/10.1073/pnas.0703218104>

17. Jeffers, V., Tampaki, Z., Kim, K., & Sullivan, W. J. (2018). A latent ability to persist: Differentiation in *Toxoplasma gondii*. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 75(13), 2355–2373. <https://doi.org/10.1007/s00018-018-2808-x>
18. Karlne Soetaert, Thomas Petzoldt, R. Woodrow Setzer (2010). Solving Differential Equations in R: Package deSolve. *Journal of Statistical Software*, 33(9), 1–25. URL <http://www.jstatsoft.org/v33/i09/> DOI 10.18637/jss.v033.i09.
19. Khan, A., & Grigg, M. E. (2017). *Toxoplasma gondii*: Laboratory Maintenance and Growth: *Toxoplasma gondii*: Laboratory maintenance and growth. In R. Coico, A. McBride, J. M. Quarles, B. Stevenson, & R. K. Taylor (Eds.), *Current Protocols in Microbiology* (pp. 20C.1.1-20C.1.17). John Wiley & Sons, Inc. <https://doi.org/10.1002/cpmc.26>
20. Kumar, Y., & Valdivia, R. H. (2009). Leading a Sheltered Life: Intracellular Pathogens and Maintenance of Vacuolar Compartments. *Cell Host & Microbe*, 5(6), 593–601. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2009.05.014>
21. Law, G. R., Feltbower, R. G., Taylor, J. C., Parslow, R. C., Gilthorpe, M. S., Boyle, P., & McKinney, P. A. (2008). What do epidemiologists mean by 'population mixing'? *Pediatric Blood & Cancer*, 51(2), 155–160. <https://doi.org/10.1002/pbc.21570>
22. Lee, J. K., Enciso, G. A., Boassa, D., Chander, C. N., Lou, T. H., Pairawan, S. S., Guo, M. C., Wan, F. Y. M., Ellisman, M. H., Sütterlin, C., & Tan, M. (2018). Replication-dependent size reduction precedes differentiation in *Chlamydia trachomatis*. *Nature Communications*, 9(1), 45. <https://doi.org/10.1038/s41467-017-02432-0>
23. Leirião, P., Rodrigues, C. D., Albuquerque, S. S., & Mota, M. M. (2004). Survival of protozoan intracellular parasites in host cells. *EMBO Reports*, 5(12), 1142–1147. <https://doi.org/10.1038/sj.embor.7400299>
24. Mallet, D. G., Bagher-Oskouei, M., Farr, A. C., Simpson, D. P., & Sutton, K.-J. (2013). A Mathematical Model of Chlamydial Infection Incorporating Movement of Chlamydial Particles. *Bulletin of Mathematical Biology*, 75(11), 2257–2270. <https://doi.org/10.1007/s11538-013-9891-9>
25. Mendez, O. A., & Koshy, A. A. (2017). *Toxoplasma gondii*: Entry, association, and physiological influence on the central nervous system. *PLOS Pathogens*, 13(7), e1006351. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1006351>
26. Organización Mundial de la Salud (2019). TRACOMA. Consultado en <https://www.who.int/topics/trachomases/>.
27. Paredes-Santos, T. C., Martins-Duarte, E. S., de Souza, W., Attias, M., & Vommaro, R. C. (2018). *Toxoplasma gondii* reorganizes the host cell architecture during spontaneous cyst formation *in vitro*. *Parasitology*, 145(8), 1027–1038. <https://doi.org/10.1017/S0031182017002050>
28. P. van den Driessche and J. Watmough (2002). Reproduction numbers and sub-threshold endemic equilibria for compartmental models of disease transmission, *Mathematical Biosciences*, 180:29–48
29. Real, F., Mortara, R. A., & Rabinovitch, M. (2010). Fusion between *Leishmania amazonensis* and *Leishmania major* Parasitophorous Vacuoles: Live Imaging of Coinfected Macrophages. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 4(12), e905. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0000905>
30. Romano, J. D., & Coppens, I. (2013). Host Organelle Hijackers: A similar *modus operandi* for *Toxoplasma gondii* and *Chlamydia trachomatis*: co-infection model as a tool to investigate

pathogenesis. *Pathogens and Disease*, 69(2), 72–86. <https://doi.org/10.1111/2049-632X.12057>

31. Romano, J. D., de Beaumont, C., Carrasco, J. A., Ehrenman, K., Bavoil, P. M., & Coppens, I. (2013a). Fierce Competition between *Toxoplasma* and *Chlamydia* for Host Cell Structures in Dually Infected Cells. *Eukaryotic Cell*, 12(2), 265–277. <https://doi.org/10.1128/EC.00313-12>
32. Romano, J. D., de Beaumont, C., Carrasco, J. A., Ehrenman, K., Bavoil, P. M., & Coppens, I. (2013b). A novel co-infection model with *Toxoplasma* and *Chlamydia trachomatis* highlights the importance of host cell manipulation for nutrient scavenging: Co-infection-induced persistence of *Chlamydia*. *Cellular Microbiology*, 15(4), 619–646. <https://doi.org/10.1111/cmi.12060>
33. Rönn, M. M., Wolf, E. E., Chesson, H., Menzies, N. A., Galer, K., Gorwitz, R., Gift, T., Hsu, K., & Salomon, J. A. (2017). The Use of Mathematical Models of Chlamydia Transmission to Address Public Health Policy Questions: A Systematic Review. *Sexually Transmitted Diseases*, 44(5), 278–283. <https://doi.org/10.1097/OLQ.0000000000000598>
34. Schluter, D. (n.d.). *Ecological Character Displacement in Adaptive Radiation*. 13.
35. Scidmore, M. A. (2005). Cultivation and Laboratory Maintenance of *Chlamydia trachomatis*. In R. Coico, T. Kowalik, J. Quarles, B. Stevenson, & R. Taylor (Eds.), *Current Protocols in Microbiology* (p. mc11a01s00). John Wiley & Sons, Inc. <https://doi.org/10.1002/9780471729259.mc11a01s00>
36. Sharomi, O., & Gumel, A. B. (2012). Mathematical study of in-host dynamics of Chlamydia trachomatis. *IMA Journal of Applied Mathematics*, 77(2), 109–139. <https://doi.org/10.1093/imamat/hxq057>
37. Scidmore, M. A. (2005). Cultivation and Laboratory Maintenance of *Chlamydia trachomatis*. In R. Coico, T. Kowalik, J. Quarles, B. Stevenson, & R. Taylor (Eds.), *Current Protocols in Microbiology* (p. mc11a01s00). John Wiley & Sons, Inc. <https://doi.org/10.1002/9780471729259.mc11a01s00>
38. Sibley, L. D. (2004). Intracellular Parasite Invasion Strategies. *Science*, 304(5668), 248–253. <https://doi.org/10.1126/science.1094717>
39. Sinai, A. P., Paul, S., Rabinovitch, M., Kaplan, G., & Joiner, K. A. (2000). Coinfection of fibroblasts with *Coxiella burnetii* and *Toxoplasma gondii*: To each their own. *Microbes and Infection*, 2(7), 727–736. [https://doi.org/10.1016/S1286-4579\(00\)90362-9](https://doi.org/10.1016/S1286-4579(00)90362-9)
40. Sullivan, Adam., Agosto, Bewick, Su, Lenhart. (2012). A mathematical model for within-host *Toxoplasma gondii* invasion dynamics. *Mathematical Biosciences and Engineering*, 9(3), 647–662. <https://doi.org/10.3934/mbe.2012.9.647>
41. Tenopala (2019). *Estabilidad de modelos presa-depredador con interacciones consumidor-recurso para estudiar mutualismo planta-hormiga* (Tesis de Licenciatura). Universidad Nacional Autónoma de México.
42. Triboulet, S., & Subtil, A. (2019). Make It a Sweet Home: Responses of *Chlamydia trachomatis* to the Challenges of an Intravacuolar Lifestyle. *Microbiology Spectrum*, 7(2). <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.BAI-0005-2019>
43. Torgerson, P.R. y Mastroiacovo, P. (2013). The global burden of congenital toxoplasmosis: a systematic review. *Bull. World Health Organ*. 91, 501–508.
44. Urban, J. K. (2009). Competitive exclusion: A biological model applied to the Israeli-Palestinian conflict. *Politics and the Life Sciences*, 28(2), 69–83.

45. Wan, F. Y. M., & Enciso, G. A. (2017). Optimal Proliferation and Differentiation of *Chlamydia Trachomatis*: F. Y. M. Wan and G. A. Enciso. *Studies in Applied Mathematics*, 139(1), 129–178. <https://doi.org/10.1111/sapm.12175>
46. Wesolowski, J., & Paumet, F. (2017). Taking control: Reorganization of the host cytoskeleton by Chlamydia. *F1000Research*, 6, 2058. <https://doi.org/10.12688/f1000research.12316.1>
47. Wolfram Research, Inc., Mathematica, Version 11.3, Champaign, IL (2018).
48. Witkin, S. S., Minis, E., Athanasiou, A., Leizer, J., & Linhares, I. M. (2017). Chlamydia trachomatis: The Persistent Pathogen. *Clinical and Vaccine Immunology*, 24(10), e00203-17, e00203-17. <https://doi.org/10.1128/CVI.00203-17>
49. Xiao, J., & Yolken, R. H. (2015). Strain hypothesis of *Toxoplasma gondii* infection on the outcome of human diseases. *Acta Physiologica*, 213(4), 828–845. <https://doi.org/10.1111/apha.12458>.

## ANEXO

### Anexo 1. POSITIVIDAD

#### Positividad de las soluciones

Consideremos que las condiciones iniciales son no negativas, es decir  $H_0(0) \geq 0$ ,  $P(0) \geq 0$  y  $H_t(0) \geq 0$  y además todos los parámetros son positivos.

La ecuación se puede reescribir como  $\dot{H}_0 + \phi H_0 + \beta_p H_0 P = \iota$

Si factorizamos  $H_0$  y definimos como  $\hat{D} = \frac{d}{dt}$  como el operador derivada la ecuación anterior queda como

$$(\hat{D} + \phi + \beta_p P) H_0 = \iota$$

Si multiplicamos ambos lados de la ecuación anterior por el factor  $\exp\left[-\beta_p \int_0^t P(u) du + \phi t\right]$

Entonces la ecuación anterior se puede escribir como

$$\frac{d}{dt} \left( H_0 \exp\left[-\beta_p \int_0^t P(u) du + \phi t\right] \right) = \iota \exp\left[-\beta_p \int_0^t P(u) du + \phi t\right]$$

Al integrar la ecuación anterior en el intervalo,  $0 \leq t \leq t_1$ , se llega a la siguiente expresión.

$$H_0(t_1) \left[ \beta_p \int_0^{t_1} P(u) du + \phi t_1 \right] - H_0(0) = \int_0^{t_1} \iota \exp\left[-\beta_p \int_0^t P(u) du + \phi t\right] dt$$

Si despejamos para dejar la expresión  $H_0(t_1)$

$$H_0(t_1) = H_0(0) \exp\left[-\beta_p \int_0^{t_1} P(u) du + \phi t_1\right] + \exp\left[-\beta_p \int_0^{t_1} P(u) du + \phi t_1\right] \times \int_0^{t_1} \iota \exp\left[\beta_p \int_0^x P(u) du + \phi t\right] dt > 0; \forall t_1 > 0$$

La expresión anterior son productos y sumas de elementos no negativos por lo que,  $H_0(t > 0)$  es no negativo.

Para el resto de las ecuaciones la demostración es análoga y por lo tanto, las ecuaciones para *Toxoplasma* en mono infección son no negativas para todo valor  $t > 0$ .

## Anexo 2. Obtención de puntos fijos mediante *software* Mathematica.

### Método analítico

#### Soluciones de *Toxoplasma*

La solución obtenida sin *T. gondii*  $H_0 = \frac{\iota}{\phi}, H_p = 0, P = 0$

La solución obtenida con *T. gondii*

$$H_0 = \frac{\mu_p}{\beta_p(N_p - 1)}$$

$$H_p = \frac{-\beta_p \iota - \mu_p \phi + \beta_p \iota N_p}{\beta_p \delta (N_p - 1)} = \frac{\beta_p \iota (N_p - 1) - \mu_p \phi}{\beta_p \delta (N_p - 1)}$$

$$P = \frac{-\beta_p \iota - \mu_p \phi + \beta_p \iota N_p}{\beta_p \mu} = \frac{\beta_p \iota (N_p - 1) - \mu_p \phi}{\beta_p \mu}$$

La condición de positividad de las ecuaciones de punto de equilibrio para las variables P y Ht son la misma e implica que

$$\beta_p \iota N_p - (\beta_p \iota + \mu_p \phi) \geq 0$$

$$\beta_p \iota N_p \geq (\beta_p \iota + \mu_p \phi)$$

si

$$\beta_p \iota + \mu_p \phi > 1$$

entonces

$$\frac{\beta_p \iota N_p}{\beta_p \iota + \mu_p \phi} > 1$$

para que tanto H<sub>p</sub> y P sean positivos.

#### Soluciones de *C. trachomatis*

La solución con *C. trachomatis*

$$H_0 = \frac{\mu_e}{(N_1 - 1) \beta_c}$$

$$H_{eb} = \frac{-\iota \beta_c + \iota N_1 \beta_c - \phi \mu_e}{\delta (N_1 - 1) \beta_c} = \frac{\beta_c \iota (N_1 - 1) - \phi \mu_e}{\delta (N_1 - 1) \beta_c}$$

$$E_b = \frac{-\iota \beta_c + \iota N_1 \beta_c - \phi \mu_e}{\beta_c \mu_e} = \frac{\beta_c \iota (N_1 - 1) - \phi \mu_e}{\beta_c \mu_e}$$

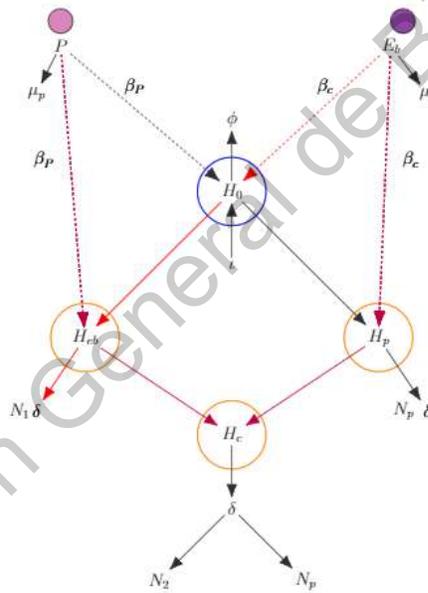
**Anexo 3. Estabilidad del punto de equilibrio**

$$\begin{pmatrix} -\phi - \beta_p P & 0 & -\beta_p H_0 \\ \beta_p P & -\delta & \beta_p H_0 \\ -\beta_p P & N_p \delta & -\beta H_0 - \mu_p \end{pmatrix}$$

Si sustituimos los valores de las variables en equilibrio

$$\begin{pmatrix} \frac{\beta_p(1-N_p)}{\mu_p} & 0 & \frac{\mu_p}{1-N_p} \\ \frac{\beta_p \iota(N_p-1) - \phi \mu_p}{\mu_p} & -\delta & \frac{\mu_p}{N_p-1} \\ \frac{\phi \mu_p + \beta_p \iota(N_p-1)}{\mu_p} & N_p \delta & \frac{\mu_p}{1-N_p} - \mu_p \end{pmatrix}$$

**Anexo 4. Modelo propuesto considerando la posibilidad de que una célula sana pueda ser infectada por uno de los patógenos y de ambos.**



**Figura 18.** Diagrama del modelo propuesto considerando la posibilidad de que una célula sana se pueda infectar ya sea por *T. gondii* o por *C. trachomatis* o de ambos.

En este modelo se establecen las variables correspondientes a la población de células no infectadas ( $H_0$ ), la población de células infectadas únicamente por *T. gondii* ( $H_p$ ), la población de células infectadas únicamente por *C. trachomatis* ( $H_{Eb}$ ) y la población de células coinfectadas por ambos parásitos ( $H_c$ ). La tasa de producción para las células no infectadas, así como el promedio de vida propuesto anteriormente para estas células se conserva. En cuanto a las tasas de infección para ambos parásitos se mantienen como las propuestas en los modelos de mono infección, es decir para dar origen a una célula únicamente infectada por *T. gondii* debe haber una interacción ( $\beta_p$ ) entre la célula no infectada y el taquizoito, mientras que para ser posible la infección únicamente de *C. trachomatis*, la interacción ( $\beta_c$ ) debe darse entre el cuerpo elemental y la célula no infectada. Para dar origen a una célula coinfectada, se establecen dos términos de ingreso: 1. Ambos parásitos deben interactuar a sus respectivas tasas ( $\beta_p$ ,  $\beta_c$ ) con las células no infectadas o 2. Para el caso de *T. gondii* debe haber una interacción ( $\beta_p$ ) entre la célula infectada con *C. trachomatis* y el taquizoito mientras que para *C. trachomatis*, la interacción ( $\beta_c$ ) debe darse entre el cuerpo elemental y una célula infectada con *T. gondii*.

La población de taquizoitos libres, se compone por aquella resultante tanto de lisis de las células únicamente infectadas por *T. gondii* como por la lisis de las células coinfectadas ( $N_p$ ), así mismo, la población de cuerpos elementales se compone por aquella de origen de la lisis de células infectadas únicamente *C. trachomatis* ( $N_1$ ) y por la población resultante de la lisis de las células coinfectadas ( $N_2$ ). El periodo de lisis de las células monoinfectadas también es considerado ( $\delta$ ) como en los modelos previos así como la tasa de degradación de los parásitos libres ( $\mu_p$ ,  $\mu_e$ ), en caso de no lograr ingresar a otra célula.

El sistema de ecuaciones acopladas de este modelo toma la siguiente forma:

$$\dot{H}_0 = \phi(H - H_0) - \beta_p H_0 P - \beta_c H_0 E_b$$

$$\dot{H}_p = \beta_p H_0 P - \delta H_p - \beta_c E_b H_p$$

$$\dot{H}_{Eb} = \beta_c H_0 E_b - \delta H_{Eb} - \beta_p P H_{Eb}$$

$$\dot{H}_c = \beta_c E_b H_p + \beta_p P H_{Eb} - \delta H_c$$

$$\dot{P} = \delta N_p H_c + \delta N_p H_p - \beta_p H_0 P - \mu_p P$$

$$\dot{E}_b = \delta N_2 H_c + \delta N_1 H_{Eb} - \beta_c H_0 E_b - \mu_e E_b$$