



Universidade Federal de Sergipe
Departamento de Física

MODELO DE AUTÔMATOS CELULARES PARA O VÍRUS DA HERPES SIMPLEX-HSV

Luiza Mayara Santos Miranda

Orientador: Prof. Dr. André Mauricio Conceição de Souza

SÃO CRISTÓVÃO
Fevereiro de 2022

Luiza Mayara Santos Miranda

**MODELO DE AUTÔMATOS CELULARES PARA O VÍRUS DA
HERPES SIMPLEX-HSV**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Física da Universidade Federal de Sergipe para obtenção do título de Mestre em Física.

Área de concentração: Física da Matéria Condensada.

Linha de Pesquisa: Física Estatística

Orientador: Prof. Dr. André Mauricio Conceição de Souza

SÃO CRISTÓVÃO

Fevereiro de 2022

Resumo

Presente em aproximadamente dois terços da população mundial, o vírus da herpes simplex gera problemas para humanidade desde a antiguidade. No entanto, não sabemos completamente tudo sobre o vírus, apesar dos diversos tratamentos e estudos, atualmente não há cura e a possibilidade da vacina é perspectiva futura. A infecção primária acontece quando o vírus entra contato com tecido epitelial e é permanente. Utilizando regras do modelo de autômatos celulares para estudar o comportamento do vírus no organismo, foram criadas simulações no *Python* modificando parâmetros importantes para infecção como o tempo que o sistema imunológico leva para reconhecer o vírus z , a probabilidade de nascer novas células no ambiente da infecção, as reinfecções e o comportamento sem a presença de células T de defesa. Os resultados obtidos a partir dessas variações de parâmetros estão de acordo com a literatura, sem sistema imunológico o vírus no organismo se comporta de forma agressiva o que pode representar o início das infecções do vírus da herpes com os seres humanos, o sistema imune depende de z para reconhecer o vírus e a infecção é maior quando as células T demoram para reconhecer o vírus. Ao nascer células novas existe a possibilidade de serem infectadas novamente caso as suas células vizinhas estejam infectada isso interfere nos resultados das simulações. Para reativação do vírus no hospedeiro quando o sistema imunológico enfraquece existe uma probabilidade de ocorrer infecções sintomáticas novamente porém o corpo leva menos tempo para reconhecer o vírus e elimina-los.

PALAVRAS-CHAVE: autômatos celulares; Herpes Vírus; simulações.

Abstract

Present in approximately two thirds of the world's population, the herpes simplex virus has been causing problems for humanity since ancient times. However, we do not know completely everything about the virus, despite the various treatments and studies, there is currently no cure and the possibility of a vaccine is a future perspective. Primary infection happens when the virus comes into contact with epithelial tissue and is permanent. Studying the behavior of the virus in the organism using the cellular automata model, simulations were created in Python modifying important parameters for infection such as the time the immune system takes to recognize the virus z , the probability of new cells being born in the environment of infection, reinfections and behavior without the presence of defense T cells. The results obtained from these parameter variations are in good agreement with literature reports, i.e. without an immune system, the virus in the body behaves aggressively, which may represent the beginning of herpes virus infections in the human system. The immune system depends on z to recognize the virus and the infection is greater when T cells are slow to recognize the virus. When new cells are born, there is the possibility of being infected again if their neighboring cells are infected, which interferes with the results of the simulations. For reactivation of the virus in the host when the immune system is weakened, there is a likelihood of symptomatic infections reoccurring, but the body takes less time to recognize the virus and eliminate them.

Keywords: cellular automata; Herpes Virus; simulations.

Agradecimentos

Agradeço ao meu orientador Prof. André Mauricio de Souza por me orientar desde a graduação e me ensinar as maravilhas da Física Teórica. Por seu apoio acadêmico e pessoal.

Além disso, quero agradecer aos Professores Mario Everaldo, Ana Maia, Laelia Campos, Gerson Cortês e Disson dos Prazeres por acreditarem em mim e me apoiarem com conselhos, risadas, às vezes ouvindo meus choros e ajudando muito durante a minha presença na UFS. Quero agradecer a todos os professores que me ensinaram durante a graduação e no mestrado. Os funcionários da secretaria e da limpeza que também são pessoas fundamentais para o DFI.

Agradeço aos meus amigos que estavam comigo durante esse período turbulento que foi o mestrado e a pandemia: Vitória Belo, Thulio Constantino, Gabriel Hernandez, Aleff de Jesus, Lis Barreto, Uaslei Brito, Meire Martins, Michel Coutinho, John Matthias, Eugene Broni e Victor Alencar. Em especial, agradeço ao melhor amigo José Henrique Monteiro de Azevedo que está comigo desde o início da graduação me apoiando, me ajudando e me aturando.

Ao meu irmão Thalles Santos e minha avó Maria Eduvirgem dos Santos por cuidarem tão bem de mim e me ajudarem a me tornar a pessoa que eu sou hoje. Agradeço aos meus pais Nilson Miranda e Ednamar Santos pelo apoio financeiro e pela torcida por mim.

Agradeço ao CNPq pela bolsa concedida durante o meu mestrado.

*“When I’m away from you
I’m happier than ever
Wish I could explain it better
I wish it wasn’t true.”
Billie Eilish*

Sumário

Sumário	vi
Lista de Figuras	viii
1 Introdução	1
2 Revisão de Literatura	3
2.1 Herpes Vírus	3
2.2 Histórico	4
2.3 Epidemiologia	5
2.4 Como o vírus se comporta no organismo	6
2.5 Manifestações Clínicas	7
2.6 Mecanismo de Infecção Persistente	9
2.7 Mecanismo de Reativação	10
2.8 Células T	12
2.9 Sistemas Complexos	13
2.10 Autômato Celular	14
3 Metodologia	18
3.1 Modelo dos Autômatos Celulares	18
3.1.1 Regras: Infecção Primária	19
3.1.2 Regras: Infecções Posteriores	22
4 Resultados e Discussão	24
4.1 Simulações sem o Sistema Imunológico	24
4.2 Simulações com sistema imunológico e $p_{res} = 0.2$	25
4.3 Simulações com sistema imunológico e $p_{res} = 0.5$	27

<i>SUMÁRIO</i>	vii
4.4 Simulação com Reinfecções	28
5 Conclusão	30
Referências Bibliográficas	32
Appendices	35
A Programa em Python	35

Lista de Figuras

2.1	Estrutura do herpes Vírus, composta por quatro características principais: (1) DNA de fita dupla, embalado como uma "bola de lã"; (2) uma concha do capsídeo; (3) uma camada de tegumento contendo numerosas proteínas virais; e (4) um envelope de membrana lipídica cravejado com glicoproteínas virais.	4
2.2	A infecção do HSV na célula e no organismo [1]	7
2.3	Herpes Labial [13].	8
2.4	Herpes Genital[14].	8
2.5	Ceratoconjuntivite Herpética [15].	8
2.6	Infecção Neonatal [16].	9
2.7	O neurônio é composto por dendritos, corpo celular, Núcleo, Axônio e Bainha de Mielina [17].	10
2.8	Esquema da infecção persistente latente dos neurônios pelo HSV e as reinfecções. Após a infecção nas células epiteliais o vírus se estabelece a latência nos neurônios [1].	11
2.9	Sistema Nervoso [21].	12
2.10	Regra 184: $2^3 + 2^4 + 2^5 + 2^7 = 184$ [27] Regra 54: $2^1 + 2^2 + 2^4 + 2^5 = 54$ [5]	15
2.11	Esquema do automato celular, onde o vermelho é uma célula infectada na fase 1, azul escuro é a célula sadia com probabilidade p de ser infectada, azul claro é a célula com probabilidade q de ser infectada, roxo é a célula infectada fase 2, preto é a célula morta e azul mais escuro é a célula nova	16

3.1	Modelo de autômato celular composto por três camadas de redes sendo verde a rede das células epiteliais, azul a rede das células de defesa e vermelho a rede dos vírus	19
4.1	Densidade de células x Tempo, sem sistema imunológico a) Número de sítios $L=50$ e b) Número de sítios $L=100$	24
4.2	Densidade de células x Tempo, sem sistema imunológico ($p_{res} = 0.9$) c) Número de sítios $L=50$ e d) Número de sítios $L=100$	25
4.3	Densidade de células x tempo, com $L=100$, $p_{res} = 0.2$ e tempo máximo 800 a) $z = 50$ b) $z = 500$	26
4.4	Densidade de células x tempo, com $L=100$, $p_{res} = 0.2$ e tempo máximo 2000 c) $z = 1$ d) $z = 1000$	26
4.5	Densidade de células x tempo, com $L=100$, $p_{res} = 0.5$ e tempo máximo 800 a) $z = 50$ b) $z = 500$	27
4.6	Densidade de células x tempo, com $L=100$, $p_{res} = 0.5$ e tempo máximo 2000 c) $z = 1$ d) $z = 1000$	28
4.7	Densidade de células x Tempo, uma amostra com tempo máximo (30.000) com varias reinfecções.	28
4.8	Densidade de células x Tempo, a amostra anterior no intervalo de tempo 0 a 7.000	29

Lista de Abreviaturas e Siglas

DNA	Ácido desoxirribonucleico
HSV	Herpes Simplex Vírus
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana

Capítulo 1

Introdução

O vírus da herpes simples pertence a família *Herpesviridae*, subfamília *Alphaherpesvirinae*, genero *Simpexvirus*, espécies 1 e 2 (HSV-1 e HSV-2). São vírus que apresentam um processo vitalício e quase simbiótico com os seres humanos, ou seja, é uma associação, entre o vírus e o ser humano, que levam uma vida juntos. [1].

Após a infecção primária, o vírus se estabelece na maioria da população de forma assintomática. Os vírus estão distribuídos no mundo todo, a infecção acontece cerca de 33% na infância com HSV-1 ou cerca 70-80% na fase adulta com HSV-2 em países menos desenvolvidos [2].

No momento em que o vírus entra em contato com tecido epitelial do hospedeiro, nas células ocorrem a tradução e a transcrição do DNA viral formando novas proteínas virais que podem infectar as células vizinhas. Posteriormente, os vírus infectam terminações nervosas e viajam pelos axônios para os gânglios sensoriais. No corpo humano, os neurônios da face têm corpos celulares no gânglio trigeminal e os neurônios nos genitais têm corpos celulares no gânglio sacral. Sendo assim, o vírus se instala e se replica reativando uma certa quantidade viral durante toda a vida do hospedeiro. Entrando em estado de latência no qual todos os genes líticos virais são reprimidos e não ocorre a manifestação dos sintomas clínicos. Podendo ocorrer reinfecções sintomáticas caso o hospedeiro apresente o sistema imunológico enfraquecido por estresse físico ou psíquico [3].

Os sintomas da doença incluem: febre, úlceras com bolhas, coceira, formigamento. Além disso, este é o período mais transmissível da doença. Episódios recorrentes, normalmente, são menos severos do que a primeira infecção mas podem

ser agravadas caso o paciente seja imunocomprometido, ou seja, apresenta alguma doença imunossupressora como HIV, então é alvo de infecção herpética de alto risco.

Desse modo, existem estudos sobre o vírus da herpes desde 3000 a.C., esses estudos foram importantes para terapia antiviral com remédios, sorologia e epidemiologia da doença, além da demonstração das diferenças físicas, morfológicas e de genes entre variantes de HSV-1 e HSV-2. No entanto, não existe cura ou vacina para HVS-1 e HSV-2 [1].

Os autômatos celulares foram criados por John Von Neumann em meados de 1950. Por sugestão de Stanislaw Ulam, Neumann criou "autômato de papel bidimensional", com uma estrutura celular, auto-reprodutivo e universal para computação. Um autômato celular é uma estrutura que compreende uma rede com sítios individuais que podem ter dois ou mais estados, esses sítios evoluem em unidades de tempo discretas e são regidos por uma regra, que geralmente envolve os vizinhos de cada sítio. Cada sítio vai se comunicar com um número finito de outros sítios, que determinam sua vizinhança, geometricamente uniforme [4, 5]. Nesse Trabalho, usamos o modelo de autômatos celulares para estudar o comportamento do vírus no organismo.

Nesta dissertação, a partir de regras do autômatos celulares foi criado um programa em *python* para caracterizar e estudar como o vírus da herpes se comporta no hospedeiro em diferentes tempos e situações. No capítulo 2, fizemos a Revisão de Literatura do Vírus da Herpes simplex. No capítulo 3, apresentamos o modelo de autômatos celulares e as regras utilizadas no programa *python* para infecção primária e as posteriores. No capítulo 4, apresentamos os Resultados e Discussão das simulações. O capítulo 5, são feitas as Conclusões do nosso trabalho. No apêndice A é possível visualizar o programa utilizado nessa dissertação.

Capítulo 2

Revisão de Literatura

2.1 Herpes Vírus

O vírus da herpes consiste em uma membrana lipídica externa que envolve uma estrutura proteica amorfa conhecida como tegumento, que por sua vez envolve um nucleocapsídeo. O envelope lipídico contém cerca de oito glicoproteínas codificadas pelo vírus, que atuam como os principais componentes que estimulam as respostas. O tegumento é a porção mínima caracterizada pela estrutura do vírus, e embora tenha sido caracterizado como sendo composto de proteína pode conter potencialmente moléculas de fosfolipídios também. O tegumento contém pelo menos duas proteínas envolvidas na ativação da expressão gênica e uma envolvida no desligamento da síntese macromolecular do hospedeiro. O núcleo do vírus da herpes maduro contém o DNA viral. O DNA sozinho forma o núcleo do vírus é possivelmente organizado como uma "bola de lã" como ilustrado na figura 2.1.

No ciclo lítico o vírus incorpora o seu material genético na célula hospedeira e passa a dominar o metabolismo da célula, destruindo-a no final do processo, o ciclo do HSV tem aproximadamente 18h de duração. A infecção começa com a fusão do envelope do vírus com a membrana plasmática da célula-alvo. O capsídeo e pelo menos uma parte do tegumento são então transportados para o centro nuclear, envelope onde o DNA viral e uma ou mais das proteínas do tegumento entram no núcleo [6].

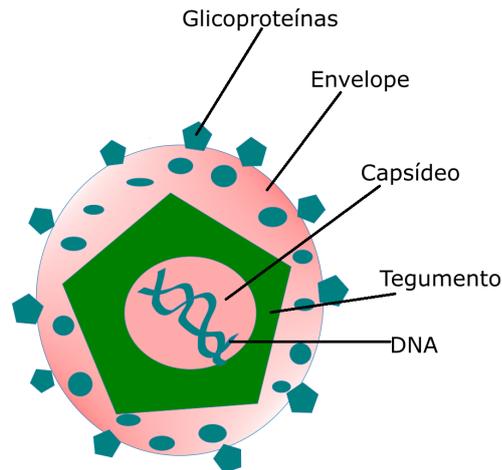


Figure 2.1: Estrutura do herpes Vírus, composta por quatro características principais: (1) DNA de fita dupla, embalado como uma "bola de lã"; (2) uma concha do capsídeo; (3) uma camada de tegumento contendo numerosas proteínas virais; e (4) um envelope de membrana lipídica cravejado com glicoproteínas virais.

2.2 Histórico

Desde o ano 3000 a.C., nas Tábuas Sumérias, já havia estudos sobre lesões genitais herpéticas. Hipócrates registrou lesões causadas por esses vírus que o denominou de *herpes* (derivado do grego *herpein* = rastejar, réptil), em referência as formas que se manifestam as vesículas na pele. O historiador grego Heródoto (484 a 425 a.C.) descreveu a doença como capaz de causar febre e pequenas vesículas na boca e ulcerações nos lábios, denominando-a *herpes febrilis*. Desde então, a palavra herpes foi usada para descrever inúmeras enfermidades da pele [1].

Em 1913, Gruter demonstrou que uma partícula do material de uma bolha herpética inoculada no olho de um coelho pode causar herpes e que, dessa forma, a doença pode ser transmitida em série de um coelho para outro, mostrando o isolamento e a transmissão do vírus porém esses resultado só foram publicados em 1924 [7]. Os experimentos de Gruter foram aperfeiçoados por Lowenstein, que inoculou material de vesículas herpéticas retiradas da pele ou da córnea humana e reproduziu a mesma lesão na córnea de coelhos, publicando seus dados em 1919. Por esse motivo, o meio científico reconhece Lowenstein como o responsável pelo primeiro isolamento do HSV [7]. Em 1939, Burnet e Williams publicaram a descrição que mais se assemelha àquela atualmente reconhecida para os HSV, o vírus da herpes é o descendente de um estoque antigo que evoluiu com seus hospedeiros mamíferos, adaptado para

uma existência quase simbiótica com seu respectivo hospedeiro [7].

Em 1968, Nahmias e Dowdle comprovaram que do gênero Simplexvirus havia 2 tipos de herpesvírus, com base em seus antígenos e suas diferenças biológicas. Associaram os HSV-1 às infecções acima da cintura, e os HSV-2 àquelas que causavam lesões abaixo da cintura e na área genital. Esses estudos foram imprescindíveis para a terapia antiviral, sorologia e epidemiologia da doença, além da demonstração das diferenças genotípicas e fenotípicas entre variantes de HSV-1 e HSV-2. Atualmente, apesar de HSV-1 ser predominantemente orofacial e o HSV-2 ser genital, existem estudos de transmissão transversal da HSV-1 para região genital, havendo um possível aumento do HSV-1 na população mundial nos próximos anos [2].

2.3 Epidemiologia

A prevalência é em torno de 90% para HSV-1 e 20% para HSV-2. Os vírus estão distribuídos em todo o mundo, por exemplo em tribos indígenas Brasileiras, EUA, Europa e Africa. O HSV deve entrar em contato com as superfícies mucosas ou pele esfolada para iniciar a infecção. O tipo de infecção HSV resultante depende do estado imunológico do hospedeiro. Indivíduos suscetíveis desenvolvem a infecção primária de HSV-1 e HSV-2 após sua primeira exposição. HSV-1 e HSV-2 são geralmente transmitidos por diferentes rotas e afetam diferentes áreas do corpo, mas os sinais e sintomas que causam sobreposição. O vírus da herpes é mais contagioso com as lesões visíveis e sintomas clínicos. No entanto, mesmo sem a presença de sintomas o vírus pode ser transmitido por saliva e secreções genitais [1].

Esse vírus está presente no mundo todo, não tem variação sazonal e a infecção por HSV raramente é fatal. Muitos fatores demográficos afetam a infecção do HSV-1. Em países menos desenvolvidos, a infecção acontece em cerca 33% nas crianças e em cerca de 70-80% nos adolescentes. Em comparação, indivíduos de classes média e alta em países mais desenvolvidos são infectados mais tarde, a infecção ocorre em cerca de 20% em crianças mais novas que 5 anos; posteriormente, nenhum aumento substancial na incidência acontece até um aumento para 40–60% na idade de 20–40 anos [2].

As infecções por HSV-2 geralmente são transmitidas sexualmente. No entanto,

um proporção crescente é atribuível ao HSV-1. As infecções por HSV-1 são geralmente menos graves e menos propensas a recorrentes do que as causadas pelo HSV-2. Soro prevalência HSV-2 aumenta de cerca de 20-30% na idade de 15-29 anos para 35-60% aos 60 anos. Esta prevalência aumentou dramaticamente do final dos anos 1970 ao final dos anos 1980. Fatores que afetam aquisição de infecção por HSV-2 inclui sexo (infecção é mais frequente em mulheres), raça (a infecção é mais frequente em afro-americanos do que em brancos), estado civil, número de parceiros sexuais e local de residência [2].

2.4 Como o vírus se comporta no organismo

Para iniciar a infecção, os HSV precisam entrar na superfície da célula, por meio da interação com receptores celulares. A entrada dos vírus nas células acontece em duas fases: 1)- infiltração das partículas virais à superfície celular; e 2)- interação irreversível entre o envelope viral e a membrana celular resultando na fusão direta do envelope com a membrana citoplasmática ou na fusão com membranas de endossomas, permitindo a penetração do nucleocapsídeo no interior da célula. A fusão do envelope viral com a membrana da célula é um evento muito rápido, logo em seguida à infiltração [1, 8].

Durante a infecção produtiva dos HSV, os genes são expressos em 3 fases: fase imediatamente inicial, fase inicial e fase tardia . A expressão gênica viral é coordenada em cascata, ativada pelo complexo de proteínas celulares, os RNA mensageiros iniciais imediatos são traduzidos nos ribossomas livres em proteínas iniciais imediatas, atingindo o pico máximo em 3 h após a entrada do vírus na célula [1].

A liberação do vírus na célula atinge seu máximo com a liberação do nucleocapsídeo no citosol junto com aproximadamente 20 proteínas do tegumento. Os nucleocapsídios e algumas proteínas, chegam ao poro nuclear sendo transportados pelos microtúbulos, logo após a penetração no núcleo o DNA de fita dupla linear é rapidamente transformado em um genoma circular que funciona como molde para a síntese de novos DNA virais. O vírus é liberado no espaço extracelular por exocitose (forma usada pelas células para libertarem para o meio externo macromoléculas) após a fusão da vesícula contendo o vírus com a membrana citoplasmática [9].

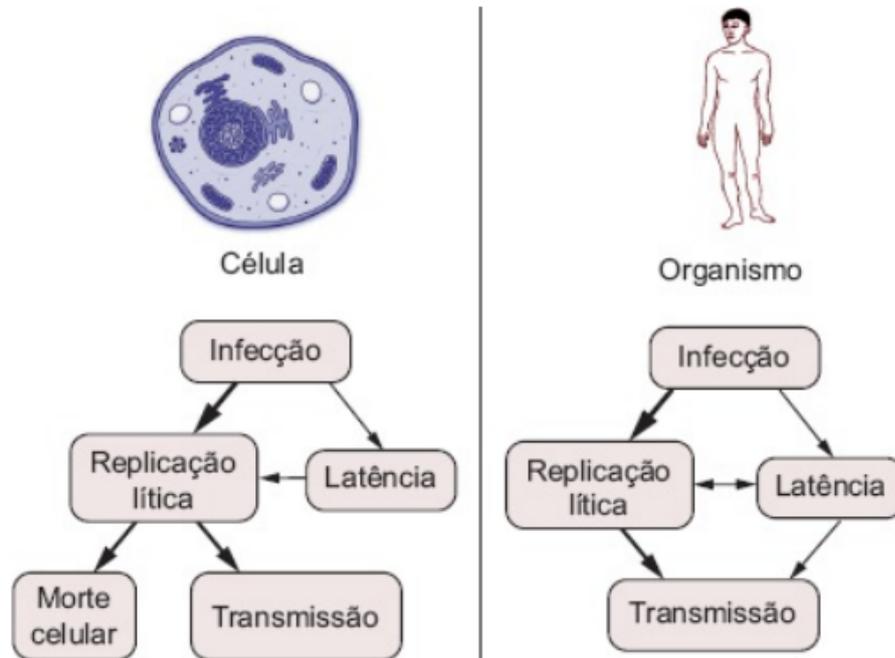


Figure 2.2: A infecção do HSV na célula e no organismo [1]

A principal rota de transmissão pela qual a infecção pelos HSV se dissemina em seres humanos é a transmissão célula a célula como ilustrado na figura 2.2, ou seja, a partícula viral passa diretamente de uma célula infectada para outra não infectada adjacente. Isso ocorre na infecção primária quando os vírus espalham-se do sítio primário da infecção nas células do tecido epitelial da mucosa para a terminação do axônio dos neurônios sensoriais [10].

Da mesma forma, esse fenômeno ocorre durante reativação da fase de latência, quando os vírus recentemente replicados saem dos neurônios para o tecido epitelial. Geralmente é assumido que esse mecanismo de espalhamento dos HSV represente uma estratégia de evasão dos vírus livrando-os do contato com anticorpos e células do sistema imunológico [11].

2.5 Manifestações Clínicas

A infecção herpética na maioria da população pode ser assintomática. Todavia, dependendo do hospedeiro as manifestações clínicas podem ser leves ou até mesmo fatais. Algumas destas manifestações incluem:

- Infecção Orofaringe: apresenta-se como uma gengivoestomatite oral, acompa-

nhada por ulcerações e bolha pequenas e de rápida duração na mucosa e ao redor da boca, febre, formigamento, dor e queimação (ver figura 2.3) [12].



Figure 2.3: Herpes Labial [13].

- Infecção Genital: apresenta dores nas regiões genitais e durante a micção, bolhas, erupções, sarna, vermelhidão, úlceras, coceira e sensação de formigamento (ver figura 2.4) [12].



Figure 2.4: Herpes Genital[14].

- Ceratoconjuntivite herpética: apresenta olho vermelho e lacrimejante, dor ocular, visão turva, ardência, fotofobia, edema, sensação de corpo estranho nos olhos e inflamação na córnea (ver figura 2.5) [15].



Figure 2.5: Ceratoconjuntivite Herpética [15].

- Infecção congênita ou neonatal pode ocorrer em três situações: *in utero*, durante o parto ou pós-parto. Pode ser fatal (ver figura 2.6) [1].



Figure 2.6: Infecção Neonatal [16].

- Infecção em pacientes imunocomprometidos: apresentam alto risco podem ter problemas no trato respiratório causando pneumonia e esofagite [1].
- Infecção do sistema nervoso central: podem desenvolver encefalite e meningite apresentando cefaleia, febre, rigidez na nuca, vomito e fotofobia [1].

2.6 Mecanismo de Infecção Persistente

A principal característica dos membros da subfamília *Alphaherpesvirinae* é estabelecer latência (período em que o vírus permanece "silencioso" no indivíduo) nos nervos sensoriais. O triunfo da infecção pelos HSV é atribuído ao estabelecimento da infecção persistente latente que dura por toda a vida do indivíduo. Durante a latência, ocorre a repressão de todos os genes líticos virais e não ocorre a manifestação dos sintomas clínicos. Os genes líticos virais ao ser inserido o seu material genético na célula hospedeira passa a dominar o metabolismo da célula, destruindo-a no final do processo [1].

Essa estratégia é importante para a manutenção do vírus uma vez que o hospedeiro se torna um reservatório para reativações periódicas, que é o processo em que os vírus voltam ao ciclo lítico. Após instalar infecção lítica nas células do sítio da primeira infecção, na mucosa oral ou genital, esses vírus penetram pelas terminações nervosas, infectam os dendritos neuronais e são transportados pelos microtúbulos até o gânglio sensorial em um sentido contrario ao estímulo nervoso como ilustrado na figura 2.7 [3].

Em poucos dias não se detectam partículas virais, e a latência se estabelece. Numa infecção persistente latente o genoma viral é mantido intacto em neurônios sen-

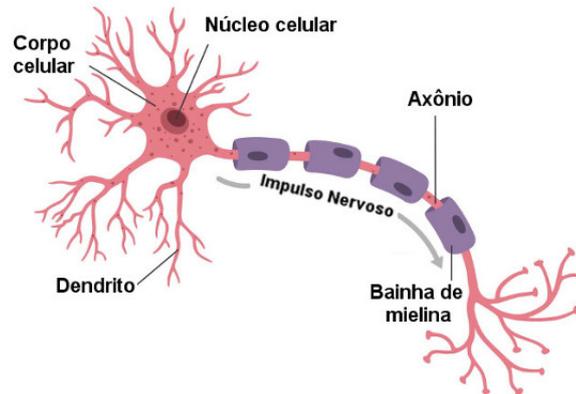


Figure 2.7: O neurônio é composto por dendritos, corpo celular, Núcleo, Axônio e Bainha de Mielina [17].

soriais ocorrendo apenas algumas transcrições de porções restritas desse genoma. A latência dos HSV pode ser classificada em 3 fases: estabelecimento, manutenção e reativação. Durante a fase intensa da infecção, o vírus replica rapidamente no sítio da infecção. A infecção diminui e os vírus são eliminados do local pelo sistema imunológico em aproximadamente 2 semanas. Durante esse período, o vírus se desloca dos axônios para o neurônio do gânglio sensorial do sítio da infecção havendo um período de infecção aguda no gânglio, no entanto, regride. Assim, é necessário que aconteça uma diminuição da expressão de genes virais para que a infecção produtiva não ocorra [1, 18].

Existem estudos que referem à inibição da replicação viral pela resposta imunológica do hospedeiro, por intermédio das células TCD8 que poderiam bloquear a expressão de genes virais e a replicação. Na infecção persistente latente nos neurônios, a ação de HSV não ocorre e a célula continua suas funções. Pesquisas têm mostrado a participação de uma subpopulação de linfócitos TCD8 pertencente à classe das células T de memória residentes nesse reconhecimento [19].

2.7 Mecanismo de Reativação

A infecção é vitalícia e é caracterizada por episódios assintomáticos e sintomáticos repetidos de liberação de vírus que é iniciado quando liberado dos neurônios no trato genital ou orofacial como ilustrado na figura 2.8. Os produtos dos genes virais que participam do ciclo lítico não são geralmente detectados nos neurônios latente-

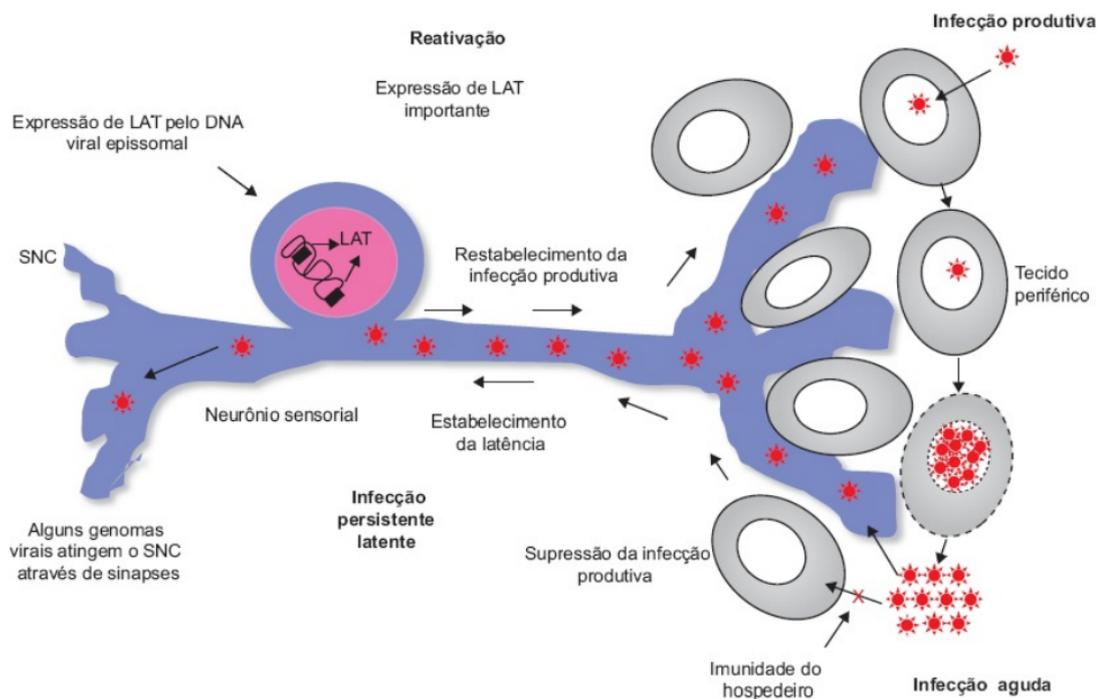


Figure 2.8: Esquema da infecção persistente latente dos neurônios pelo HSV e as reinfecções. Após a infecção nas células epiteliais o vírus se estabelece a latência nos neurônios [1].

mente infectados, o vírus não é citopático aos neurônios e coexistem nos núcleos dos dendritos do gânglios da raiz dorsal e a reativação da latência parece ocorrer na ausência de proteínas virais preexistentes por meio de mecanismos celulares [20].

A quantidade viral da primeira infecção influencia na reativação. Se um número limitado de células epiteliais for infectado, os vírus não conseguem chegar na superfície da pele porque não células suficientes para criar uma micro-ulceração. O processo de reativação da latência é desencadeado por um estímulo local, tal como inflamação ao tecido inervado por neurônios infectados pelo vírus, por estresse físico ou emocional, assim como por outros sinais que possam reativar o vírus coincidentemente em neurônios de vários gânglios (ver figura 2.9)[1]. O gânglio do nervo sensorial tem que sofrer repetidos ataques de reativação sem perder sua função. A explicação para isso é que um ou vários neurônios infectados na fase latente repliquem somente poucos genomas e gerem uma quantidade limitada de vírus infecciosos durante a reativação inicial. Isto pode acontecer com ou sem dano celular intenso, ou com a morte de poucas células [1,3].

Esse processo pode ser ampliado por genes virais que interferem com apop-

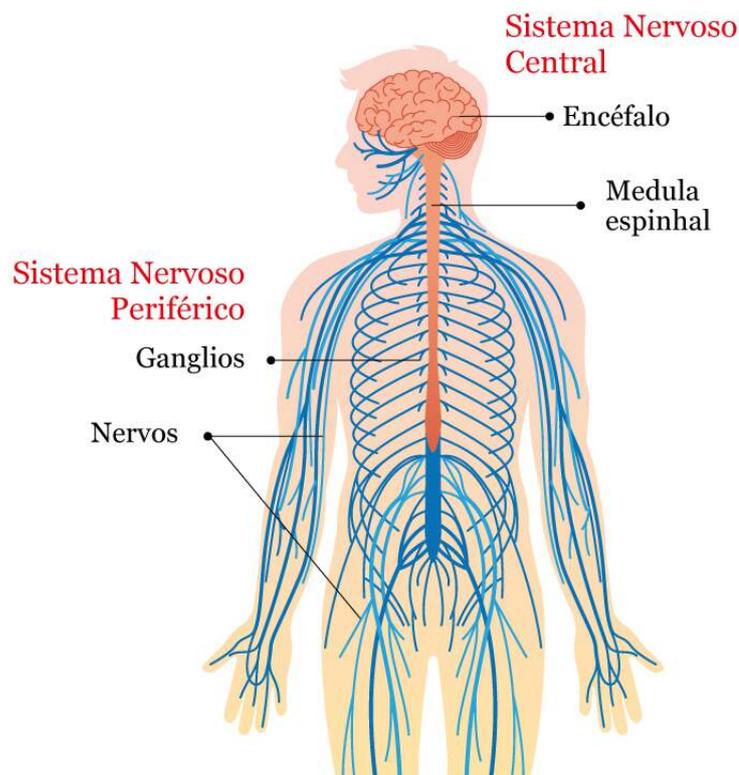


Figure 2.9: Sistema Nervoso [21].

tose, que atua para prevenir a morte neuronal durante a reativação quando limitada replicação ocorre. Para que a reativação viral tenha sucesso é necessário que a célula na fase latente infectada permita alguma replicação produtiva e o hospedeiro apresente algum grau de imunodepressão. Esse comprometimento imunológico está relacionado com os estresses físico e psicológico, que são sabidamente imunossuppressores e fortemente indutores da reativação. Além disso, foi demonstrado que a latência ocorre em neurônios dependentes do fator de crescimento dos nervos porque quando esses neurônios são privados de crescimento, ocorre rápida expressão de vírus [3].

2.8 Células T

As células T desempenham um papel importante no controle da doença pelo vírus da herpes. A atividade de linfócitos T fornece meios úteis para quantificar vírus. As células T auxiliares compreendem pelo menos duas populações principais: células Th1 promovem principalmente respostas imunes mediadas por células, e células Th2

preferencialmente conduzem a síntese de imunoglobulina. Essas duas subpopulações são células antagonistas, as células Th1 suprimem a atividade de células Th2 e vice-versa. O número relativo de células Th1 e Th2 que responder a antígenos virais deve refletir a resposta imune natural do hospedeiro a esse vírus e indicará se uma pessoa foi ou não exposta ao vírus, uma vez que as frequências de resposta de células T antivirais em indivíduos imunologicamente não expostos são normalmente bastante baixos (1/400 000 células) [22].

Embora parte desse efeito seja atribuível à atividade de genes de desligamento do hospedeiro do vírus do herpes. As células T específicas para HSV parecem responder ao vírus, independentemente de seu fenótipo de superfície, as propriedades do vírus durante a infecção ativa de tipos de células selecionados HSV-1 e HSV-2 são homólogas em aproximadamente 46% de seus genomas e exibem ampla reatividade sorológica cruzada. A infecção anterior com um tipo de HSV pode melhorar a gravidade da infecção pela outra cepa, uma observação que alimentou esperanças para a perspectiva de uma vacina do vírus herpes simplex útil [19].

2.9 Sistemas Complexos

Na natureza e na sociedade existem diversos sistemas que não são entendidos com o estudo do comportamento dos elementos constituintes vistos isoladamente, mas com a análise do comportamento global gerado pelas interações dos elementos isolados. Esses sistemas são conhecidos como Sistemas Complexos. Sistemas Complexos é a nova abordagem da ciência que estuda como as relações entre partes dão origem aos comportamentos coletivos de um sistema, e como o sistema interage e estabelece relações com o seu ambiente através da auto-organização [23].

As principais propriedades desse sistema são: unidade coletiva, organização funcional, multiescala, não linearidade e emergência. A unidade coletiva no sistema complexo é a composição de um conjunto de partes relacionadas entre elas que formam um fluxo de informações não triviais com uma série de consequências e propriedades emergentes [24].

Num Sistema Complexo cada parte possui um modo interno de processar informações, de forma que ocorre uma relação funcional entre as partes. Porém, pode

acontecer de cada parte possuir o mesmo modo de processar informações internas e, mesmo assim geram-se propriedades coletivas complexas. Esse processo ocorre tanto em escalas maiores quanto em escalas menores, de fato, acontece em multiescalas. Sistemas complexos podem ter comportamento não linear, a não linearidade descreve sistemas nos quais uma alteração na entrada não produz uma mudança proporcional na saída. Para uma dada alteração na entrada, tais sistemas podem produzir mudanças significativamente maiores, menores ou até mesmo nenhuma mudança, dependendo do estado atual do sistema ou de seus parâmetros [24].

Outra característica importante nos sistemas complexos é a emergência: esse fenômeno é traço do aparecimento do comportamento coletivo a partir da interação e relacionamento entre as partes internas do sistema. Apesar que a emergência seja constantemente usada para se referir somente ao aparecimento de um comportamento organizado não planejado em um sistema complexo, a emergência também pode se referir ao colapso de uma organização, ou seja, descreve quaisquer fenômenos que não podem ser previstos a partir dos componentes isolados que compõem o sistema. [25].

O estudo desses sistemas tornou-se reconhecido nos últimos anos devido sua ampla aplicação. Muitos dos sistemas que nos envolvem são complexos, como os ecossistemas, economias, clima, sistemas nervosos, epidemias, entre outros. Essas propriedades tornam-se extremamente difíceis de serem analisadas pelos métodos clássicos da Matemática ou da Física. Para entender melhor os Sistemas Complexos, várias ferramentas matemáticas são usadas como equações diferenciais e funções. Dentre elas encontra-se o autômato celular, que é utilizado como uma alternativa para a modelagem de sistemas [23].

2.10 Autômato Celular

Um autômato celular é um objeto abstrato, com dois componentes intrinsecamente ligados. Primeiro, um regular, discreto, rede finita, que representa a arquitetura do autômato celular. Em segundo lugar, um autômato finito, uma cópia do qual ocorrerá em cada sítio da rede. O sítio pode ser chamado de célula, cada sítio vai se comunicar com um número finito de outros sítios, que determinam sua vizinhança,

midade se uma ou mais células vizinhas infectadas A1 estiverem em seu ambiente. Caso contrario, fica saudável.

Regra 2: Uma célula resistente saudável torna-se uma célula infectada por A1 por proximidade se 2 ou mais células vizinhas infectadas com A1 estão em seu ambiente. De outra forma, fica saudável.

Regra 3: Uma célula A1 torna-se uma célula A2 na próxima etapa.

Regra 4: Uma célula A2 torna-se uma célula morta na próxima etapa.

Regra 5: Uma célula resistente torna-se uma célula infectada por A1 por proximidade se um ou mais células A2 vizinhas estão em seu ambiente.

Regra 6: Uma célula saudável nasce onde a célula morta estava na próxima etapa, a probabilidade da célula saudável ser permissiva ou resistente a P, com p sendo permissiva e $(1 - q)$ resistente.

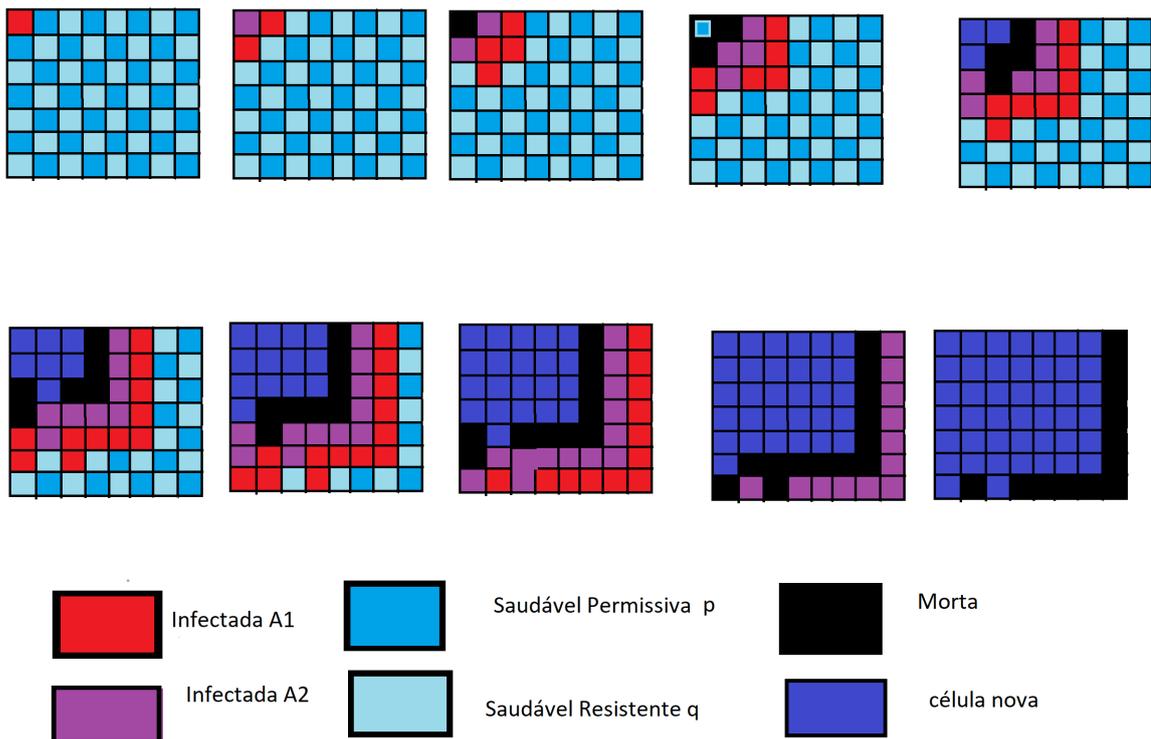


Figure 2.11: Esquema do automato celular, onde o vermelho é uma célula infectada na fase 1, azul escuro é a célula sadia com probabilidade p de ser infectada, azul claro é a célula com probabilidade q de ser infectada, roxo é a célula infectada fase 2, preto é a célula morta e azul mais escuro é a célula nova

O modelo bidimensional é baseado na referência [26] na qual o agente patogênico é o HIV e nas referências [28, 29] onde o patógeno é o HSV. Assim como a

metologia apresentada a seguir.

Capítulo 3

Metodologia

3.1 Modelo dos Autômatos Celulares

Os modelos de autômatos celulares vêm sendo utilizados por muitos trabalhos na literatura para descrever infecções de HIV como na referência [26], epidemias como na referência [30] e até HSV como as referências [28, 29].

Nos modelos das referências [28] e [29] são usados dois tipos de células saudáveis: permissivas e resistentes e um parâmetro que varia de 2 a 8 para infecção da célula resistente. No entanto, nesses modelos não é estudado o comportamento do sistema imunológico, ou seja, das células T. Na referência [26], no estudo do HIV, são utilizados dois tipos de células infectadas: infectada-A1, correspondendo a uma célula infectada que está livre para disseminar a infecção, infectado-A2, o estágio final de uma célula infectada antes morrer devido à ação do sistema imunológico. Além disso, é usado τ uma representação do tempo necessário para o sistema imunológico desenvolver uma resposta para matar uma célula infectada.

No nosso modelo, foram utilizado três camadas de rede quadrada: rede das células epiteliais, rede dos vírus e rede das células de defesa como ilustrado na figura 3.1. As simulações foram realizadas através de um código em *python* (Apêndice A) que segue as regras do autômato celular que serão apresentadas a seguir:

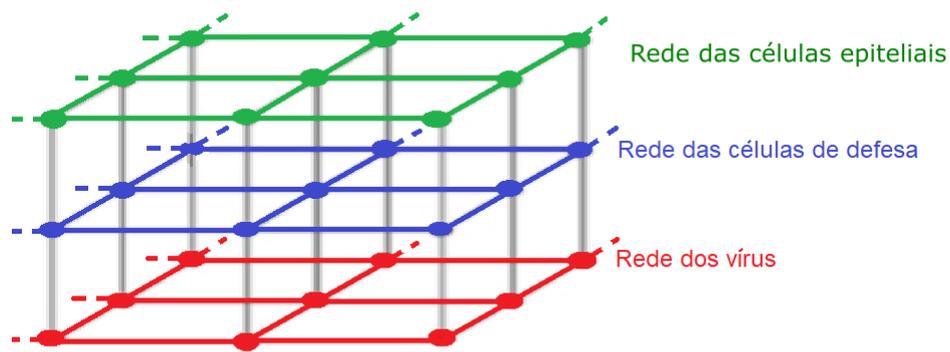


Figure 3.1: Modelo de autômato celular composto por três camadas de redes sendo verde a rede das células epiteliais, azul a rede das células de defesa e vermelho a rede dos vírus

3.1.1 Regras: Infecção Primária

1. O sistema é representado por três camadas de uma rede quadrada $L \times L$ (usamos condições periódicas). As camadas são interligadas.
 - (a) Cada sítio da primeira camada associamos uma célula do tecido epitelial, que corresponde aos estados da célula.
 - (b) Cada sítio da segunda camada associamos uma célula T do sistema imunológico, as células T podem ser encontradas nesse tecido para montar a resposta imune.
 - (c) Cada sítio da terceira camada associamos um conjunto de vírus. Que tem estágios de infecção.
2. Cada sítio da primeira camada epitelial está num dos seguintes estados:
 - (a) Sadio $C = 0$, uma célula saudável;
 - (b) Infectado $C = 1$, correspondendo a uma célula infectada que está livre para disseminar a infecção para as células vizinhas;
 - (c) Morto $C = 2$, uma célula infectada que foi morta pelos vírus;
3. Cada sítio da segunda camada está num dos seguintes estados:
 - (a) Vazio $D = 0$, não tem célula T de defesa;
 - (b) Ocupado com célula T que não reconhece o vírus $D = 1, 2, \dots, z - 1$;

- (c) Ocupado com célula T que reconhece o vírus $D = z$ e o combate;
4. Cada sítio da terceira camada pode está em um dos nove estados, representando 8 estágio da evolução dos vírus nas células e o caso sem vírus:
- (a) Sem vírus $V = 0$;
 - (b) Com vírus no estágio 1 $V = 1$;
 - (c) Com vírus no estágio 2 $V = 2$;
 - (d) Com vírus no estágio 3 $V = 3$;
 - (e) Com vírus no estágio 4 $V = 4$;
 - (f) Com vírus no estágio 5 $V = 5$;
 - (g) Com vírus no estágio 6 $V = 6$;
 - (h) Com vírus no estágio 7 $V = 7$;
 - (i) Com vírus no estágio 8 $V = 8$;
5. Configuração inicial:
- (a) Primeira camada das células epiteliais: Células sadias e apenas uma célula infectada associada ao sítio da terceira camada ocupado por vírus no estágio 1, representando a contaminação inicial pelo HSV.
 - (b) Segunda camada das células T: Todos os sítios vazios, o sistema imunológico não reconhece o vírus e ainda não existem células T de defesa preparadas para combater o HSV.
 - (c) Terceira camada: Apenas um sítio ocupado por vírus no estágio 1 é escolhido aleatoriamente, representa o começo da entrada do vírus no corpo do hospedeiro.
6. Cada passo de tempo a rede é toda atualizada através de uma sincronização paralela de acordo com as seguintes regras:
- Regra 1: Atualize a rede de células virais (terceira camada), a infecção viral ocorre em cascata:
 - (a) Se o sítio está num estágio i de ocupação ele passa para o estado $i + 1$ ($0 < i < 8$). O vírus entra no ciclo lítico partir de $V = 1$.

- (b) Se o sítio está num estágio 8 entra em processo de avalanche, a expressão genica viral é coordenada em cascata e passa para o estado 0 (sem vírus) e os vizinhos da rede passam para o estado $i + 1$, ou seja, infecta as células vizinhas. A principal rota de transmissão pela qual a infecção pelos HSV é a transmissão célula a célula, a partícula viral passa diretamente de uma célula infectada para outra não infectada adjacente [10, 31].
 - (c) Se um sítio vizinho ao da avalanche tiver seu correspondente da primeira camada do tecido epitelial no estado morto, o estado não passa para $i + 1$, ou seja, a célula vizinha a cascata está morta por isso não pode ser infectada.
 - (d) Se um sítio vizinho ao da avalanche tiver seu correspondente da segunda camada (defesa) no estado que a célula T reconhece o vírus, o estado não passa para $i + 1$, pois as células T que já reconhecem o vírus vão combatê-los.
- Regra 2: Atualize a rede de células epiteliais (primeira camada)
- (a) Se na terceira camada (viral) o sítio que se liga diretamente ao sítio da primeira camada está num estágio i ($0 < i < 8$) a célula torna-se infectada e entra no ciclo lítico. A infecção ocorre de célula infectada transmite para células vizinhas.
 - (b) Se na terceira camada o sítio que se liga diretamente ao sítio da primeira camada sofreu uma avalanche ($i = 8$) no passo anterior, a célula torna-se morta. O estágio 8 é quando a célula é destruída pelo vírus infectando as células vizinhas.
 - (c) Se o sítio da primeira camada está no estado morto tem uma probabilidade p_{res} de se "regenerar" e torna-se um estado sadio. No sentido biológico, nasce uma nova célula. Isso descreve o reabastecimento de células esgotadas, imitando a alta capacidade do sistema imunológico sistema para se recuperar da infecção gerada. Ao nascer a nova célula pode ser infectada novamente caso a infecção ainda esteja agressiva e as suas células vizinhas estejam infectadas [26].

- Regra 3: Atualize a rede de células T.
- (a) Se na primeira camada (epitelial) o sítio está num estado infectado se liga diretamente ao sítio da segunda camada (defesa), o sítio da segunda camada passa a está ocupado com célula T que não reconhece o vírus com um probabilidade igual a:

$$p_T = \frac{\text{Total de sítios da primeira camada no estado infectado}}{\text{Total de sítios da rede}}. \quad (3.1)$$

Ou seja, quanto maior a densidade de células infectadas maior será possivelmente a resposta imune do hospedeiro.

- (b) Após um período z que o sítio da segunda camada está ocupado com célula T que não reconhece o sítio passa para o estado que reconhece o vírus. Esse tempo é necessário para que o corpo reconheça o vírus já que é o primeiro contato do vírus com o hospedeiro.

3.1.2 Regras: Infecções Posteriores

1. Após um tempo da primeira infecção a defesa volta a ficar vazia $D = 0$. Então:
 - (a) É sorteado uma nova posição no sítio da terceira camada do vírus no estágio 1 aleatoriamente. Isso acontece quando o sistema imunológico do hospedeiro fica fraco, os vírus liberados regularmente dos neurônios atacam as células epiteliais novamente sem as células T para defender.
 - (b) Primeira camada das células epiteliais: Células sadias e apenas uma célula infectada associada ao sítio da terceira camada ocupado por vírus no estágio 1, o começo da reinfecção.
 - (c) o ciclo se repete.
 - (d) No entanto, a probabilidade de haver outras infecções depende do corpo do hospedeiro e as infecção posteriores, em geral, são menos agressivas que a primeira infecção devido ao sistema imunológico já reconhecer o vírus. As células T agem rapidamente.

Para tamanhos de rede finitos e com condições de contorno, as regras acima são repetidas até que não há mais células para infectar ou uma célula infectada atinge o limite da rede.

Capítulo 4

Resultados e Discussão

4.1 Simulações sem o Sistema Imunológico

O tempo utilizado nas simulações é adimensional. No entanto, como pode ser observado no capítulo de Revisão de Literatura, o pico máximo da expressão gênica viral é de 3 horas após a entrada do vírus na célula e a infecção diminui e os vírus são eliminados do local pelo sistema imunológico em aproximadamente 2 semanas.

Portanto, simulou-se a evolução com tempo máximo de 400, número de sítios a) $L = 50$ e b) $L = 100$, respectivamente, e com a probabilidade $p_{res} = 0$ de nascer uma nova célula. É possível observar na figura 4.1 que as células saudáveis, representada pela linha preta, decai rapidamente e as células mortas, representadas pela linha verde, cresce enquanto as células infectadas, representada pela linha vermelha, o crescimento é baixo em comparação com as células mortas.

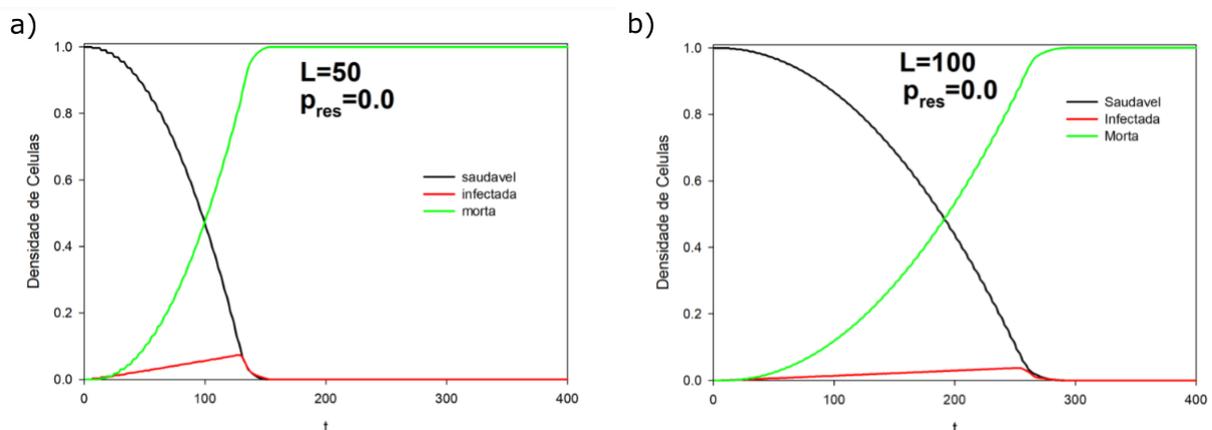


Figure 4.1: Densidade de células x Tempo, sem sistema imunológico
a) Número de sítios $L=50$ e b) Número de sítios $L=100$.

Para evolução com a probabilidade $p_{res} = 0.9$ de nascer uma nova célula com sítios a) $L = 50$ e b) $L = 100$ na figura 4.2, nota-se que a densidade células infectadas, representada pela linha vermelha, cresce rapidamente e a densidade células mortas diminuem o crescimento comparado com a figura 4.1. Porém não há crescimento na densidade das células saudáveis o que causaria possivelmente a morte do corpo hospedeiro.

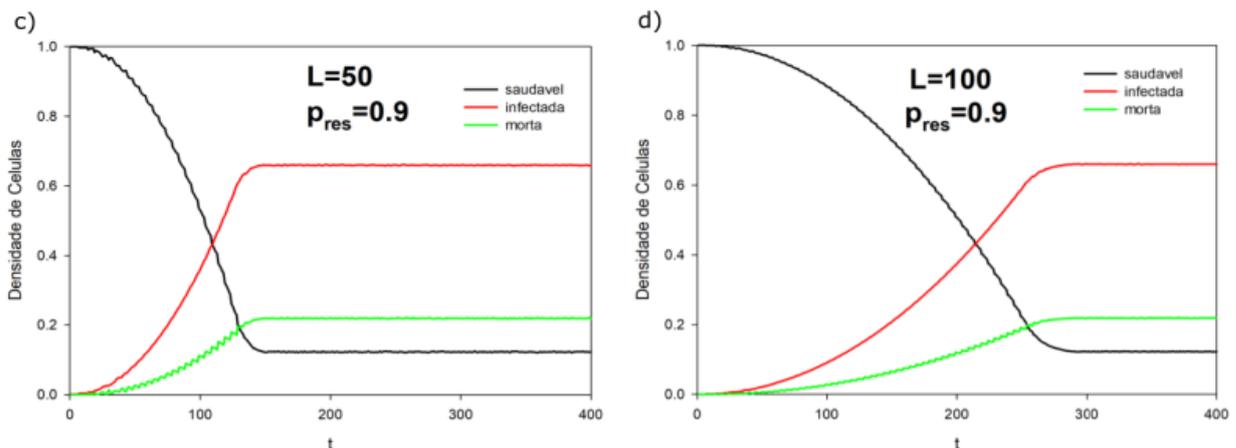


Figure 4.2: Densidade de células x Tempo, sem sistema imunológico ($p_{res} = 0.9$) c) Número de sítios $L=50$ e d) Número de sítios $L=100$.

Verificou-se diferentes valores para o número de sítios L , inclusive para L maior que 100, no entanto em $L = 100$ atinge o limite máximo do número de sítios e simulações com L maior que 100 tem o mesmo resultado do que para $L = 100$.

Essa simulação pode representar o início das infecções do vírus da herpes nos seres humanos, causando a morte do infectado devido ao sistema imunológico não reconhecer o vírus e não estar habituado com esse tipo de vírus. Contudo, vírus da herpes evoluiu com seus hospedeiros mamíferos, adaptado para uma existência quase simbiótica com seu respectivo hospedeiro [7].

4.2 Simulações com sistema imunológico e $p_{res} = 0.2$

Sendo z o tempo de detecção do vírus pelo organismo, ou seja, quanto maior o z mais tempo o vírus não é detectado pelo sistema imunológico, mais células são infectadas e, conseqüentemente, morrem. Variando z é possível observar as mudanças nas simulações a seguir. A densidade de células T tende a aumentar, elas desempenham um papel fundamental no controle da doença pelo vírus da herpes. A atividade

das células T fornece meios úteis para quantificar vírus. As células T parecem responder ao vírus durante a infecção ativa, independentemente de seu fenótipo de superfície sendo HSV-1 ou HSV-2 [19].

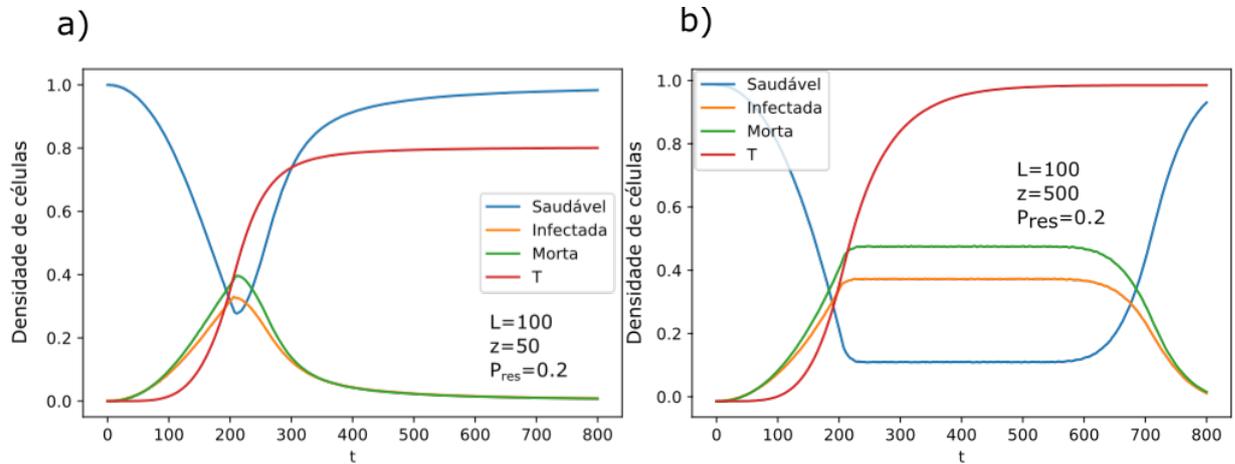


Figure 4.3: Densidade de células x tempo, com $L=100$, $p_{res} = 0.2$ e tempo máximo 800 a) $z = 50$ b) $z = 500$.

Na figura 4.3 o pico de infecção em a) é menor do que em b), a densidade de células T de defesa é maior em b) devido ao fato que o tempo de detecção é maior em b) mais células são infectadas e mortas. No entanto, tanto em a) quanto em b) a densidade de células mortas é maior que a densidade de células infectadas. Isso acontece pois ao ser infectada depois de um período de tempo a célula morre e a probabilidade de nascer outra célula no sitio é de 20%. Mas quando a infecção diminui a densidade de células saudáveis volta a crescer e o corpo já tem células T de defesa.

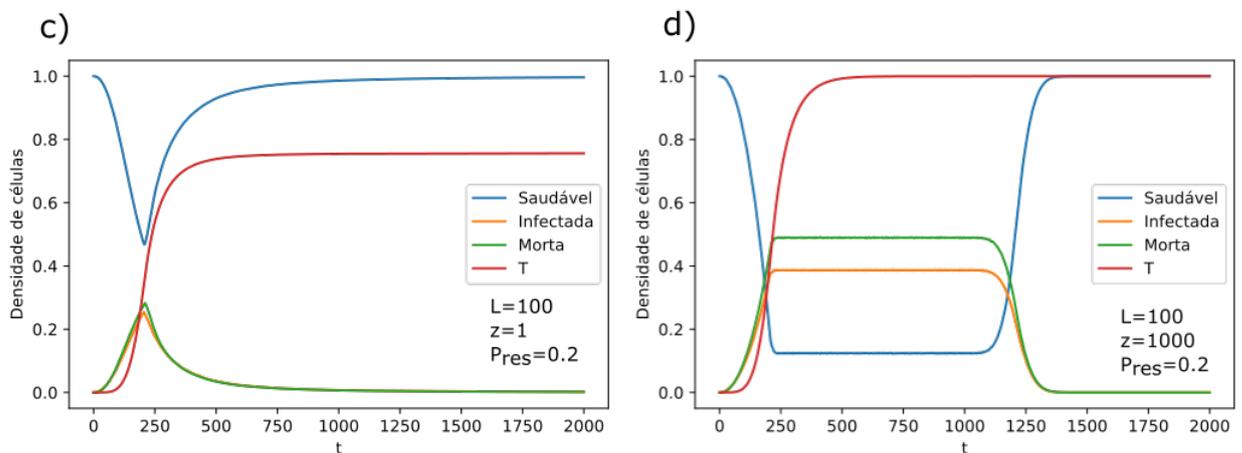


Figure 4.4: Densidade de células x tempo, com $L=100$, $p_{res} = 0.2$ e tempo máximo 2000 c) $z = 1$ d) $z = 1000$.

Na figura 4.4 em c) a densidade de células mortas e infectadas são similares. Já

em d) a densidade de células mortas sobrepõe as infectadas e densidade de células de defesa é maior em d) do que em c), pois a densidade de células infectadas é superior. Além disso, na figura 4.4 em d) a densidade células mortas estão em maior quantidade do que as infectadas.

4.3 Simulações com sistema imunológico e $p_{res} = 0.5$

A probabilidade de nascer novas células é 50% desse modo a densidade de células infectadas é maior do que a densidade de células mortas isso acontece pois ao nascer a nova célula pode ser infectada novamente caso as suas células vizinhas estejam infectadas. O tempo de detecção do vírus z interfere nitidamente na densidade de células T. A densidade de células de defesa é maior e detecta mais rápido as células infectadas.

O pico de infecção é superior em a) na figura 4.5 do que na figura 4.3.

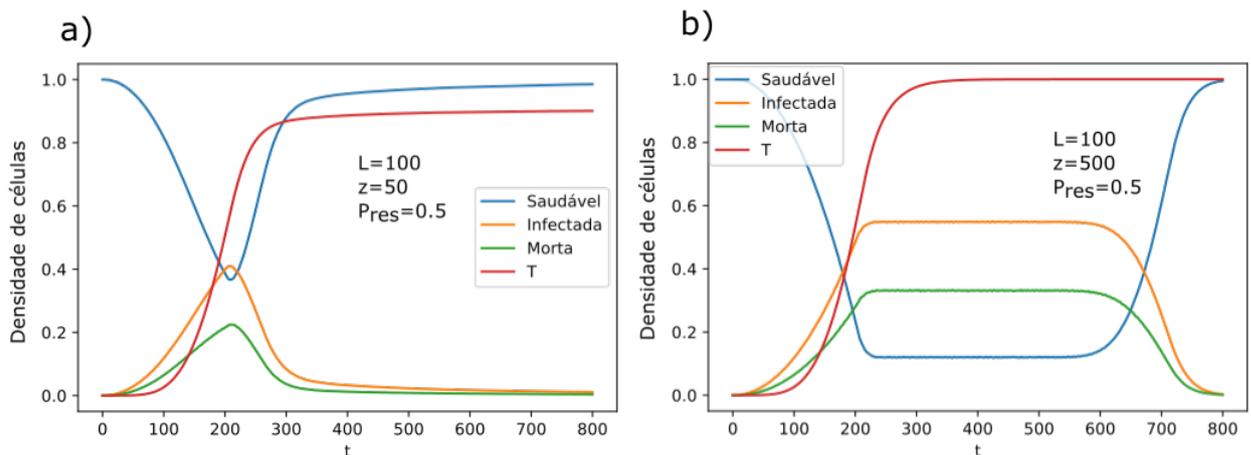


Figure 4.5: Densidade de células x tempo, com $L=100$, $p_{res} = 0.5$ e tempo máximo 800 a) $z = 50$ b) $z = 500$.

A densidade de células T em c) $z = 1$ é maior na figura 4.6 do que na figura 4.4. Na figura 4.6, é possível observar que a densidade de células infectadas é maior do que a densidade de células mortas e nota-se uma diferença na densidade de células de defesa T nos gráficos, sendo que para d) $z = 1000$ é superior.

Tanto em c) com $z = 1$ na figura 4.4 quanto na figura 4.6 apresentam os menores picos de infecção e as densidades de células saudáveis se estabilizam rapidamente. Em c) $z = 1$ da figura 4.6 a densidade de células saudáveis retorna seu crescimento mais rapidamente devido a densidade de defesas ser maior.

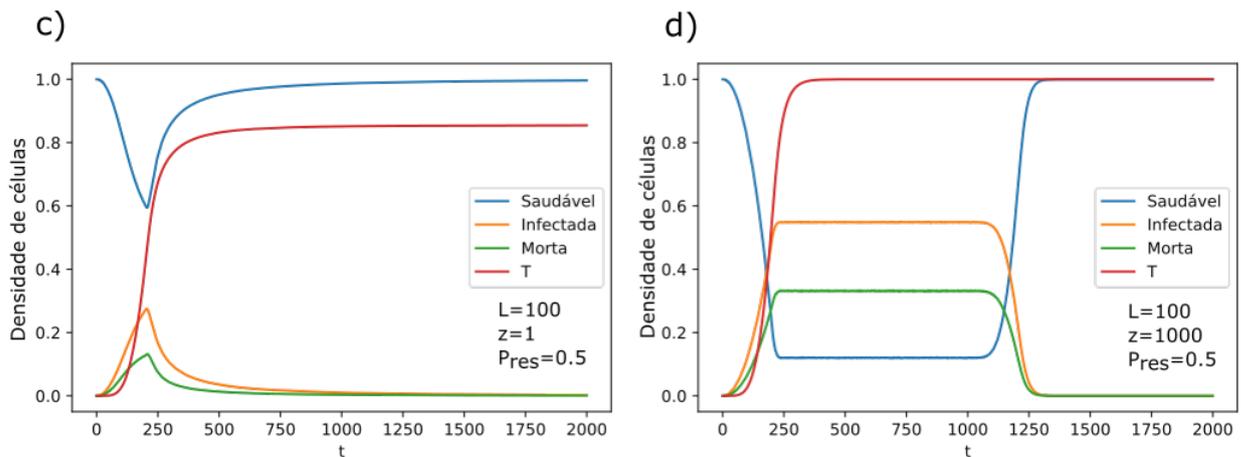


Figure 4.6: Densidade de células x tempo, com $L=100$, $p_{res} = 0.5$ e tempo máximo 2000 c) $z = 1$ d) $z = 1000$.

4.4 Simulação com Reinfecções

Simulamos uma amostra com tempo grande (30.000) com número de sítios $L=100$, com a probabilidade de 20% ($p_{res} = 0.2$) de nascer uma nova célula e com tempo de detecção do vírus $z = 500$ como ilustrado na Figura 4.7, depois de um certo tempo a densidade de células de defesas T diminui, então é sorteado novamente um vírus no sítio da rede dos vírus. Em seguida, $\tau = 1$ pois o corpo do hospedeiro já reconhece o vírus.

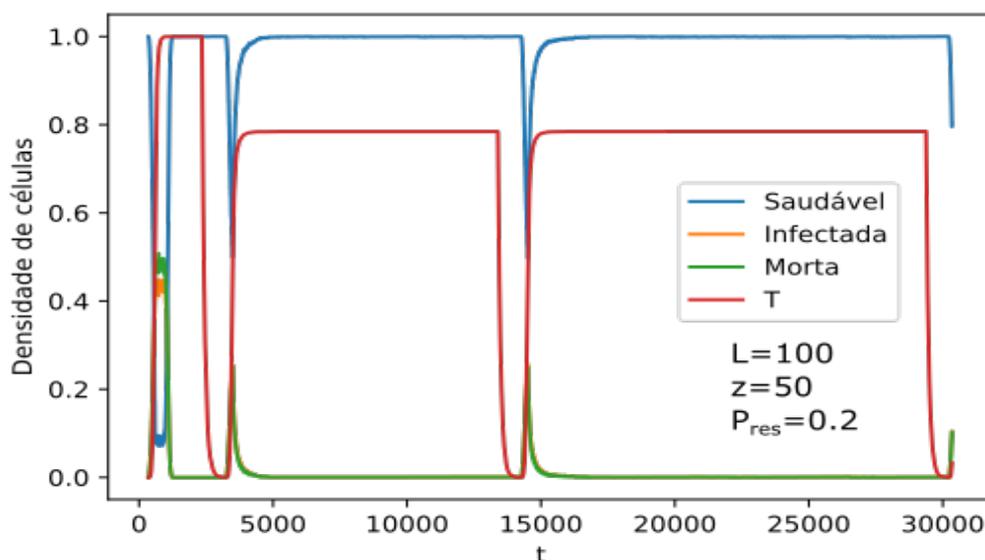


Figure 4.7: Densidade de células x Tempo, uma amostra com tempo máximo (30.000) com varias reinfecções.

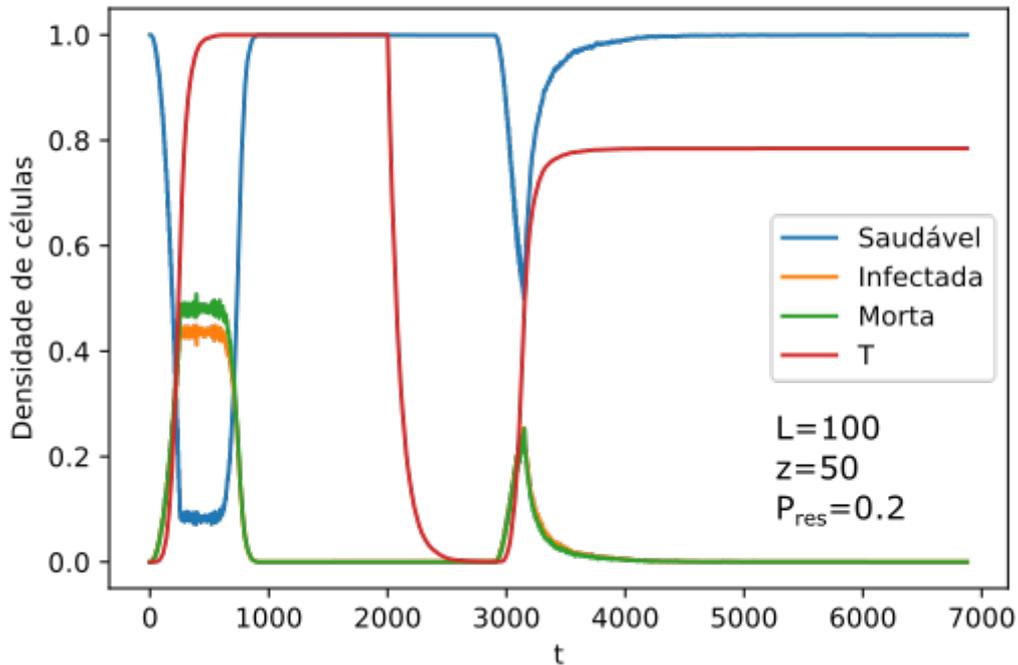


Figure 4.8: Densidade de células x Tempo, a amostra anterior no intervalo de tempo 0 a 7.000

Na figura 4.8 é a mesma simulação da figura 4.7, porém o intervalo de tempo é de 0 a 7.000 para podermos visualizar melhor o início da infecção. Essa simulação é um exemplo do que possivelmente acontece em hospedeiro que teve sua infecção primária, a quantidade viral da primeira infecção influencia na reativação. No caso do hospedeiro, houve uma quantidade considerável de células infectadas então as células de defesa T combateram os vírus, e após isso o sistema imunológico reconhece o vírus. No entanto, existem vários fatores que podem influenciar e diminuir o sistema imunológico, como por exemplo: febre, estresse físico ou emocional, alimentação, entre outros. Quando o sistema imunológico diminui o vírus pode reaparecer com as eliminações recorrentes do sistema nervoso e infectar novamente as células epiteliais. Todavia, as células T já reconhecem o vírus por isso as infecções posteriores são combatidas mais rapidamente.

Capítulo 5

Conclusão

Nesta dissertação, foram criadas regras de autômatos celulares que obedecem alguns casos do comportamento do vírus da Herpes no organismo e, a partir do programa em *python* foi possível simular para os casos: sem sistema imunológico, com sistema imunológico e com a probabilidade de 20% de nascer novas células, com sistema imunológico e com a probabilidade de 50% de nascer novas células e o caso com varias reinfecções, em diferentes tempo tanto de simulação quanto de detecção do vírus pelo organismo.

No caso sem sistema imunológico, o vírus no organismo se comporta de forma agressiva o que pode representar o inicio das infecções do vírus da herpes com os seres humanos, quando o vírus não era simbiótico com o hospedeiro causando sua morte.

Nos casos com sistema imunológico e as probabilidades de 20% e 50% de nascer novas células, é possível observar que z interfere nitidamente na densidade de células T de defesa. Quanto maior z mais o sistema imune demora para reconhecer o vírus e maior é a infecção. Contudo, maior é a resposta imunológica do hospedeiro. Além disso, é perceptível a discrepância de densidade de células mortas e infectadas com diferentes probabilidades, isso acontece pois ao nascer a nova célula pode ser infectada novamente caso as suas células vizinhas estejam infectadas.

No ultimo caso, o tempo de simulação é maior (30.000) então foi possível analisar as reativação do vírus no hospedeiro quando o sistema imunológico fica fraco a densidade de células T diminuem existe uma probabilidade de ocorrer infecções sintomáticas novamente, porém o corpo leva menos tempo para reconhecer o vírus e

elimina-los.

Diante do exposto, através do modelo de autômatos celulares construiu-se simulações ricas em detalhes e suas análises estão de acordo com o sistema biológico. Em pesquisas futuras, pode-se acrescentar a ação da terapia antiviral no organismo e estudar a criticalidade auto-organizada do sistema.

Referências Bibliográficas

- 1 ROMANOS N.S. DE O. SANTOS, M. D. W. M. T. V. *Virologia humana*. Guanabara Koogan, 2015.
- 2 ABU-RADDAD, L. Characterizing the transitioning epidemiology of herpes simplex virus type 1 in the usa: model-based predictions. *BMC medicine*, v. 17, 03 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1186/s12916-019-1285-x>>.
- 3 SCHIFFER, J. et al. Frequent release of low amounts of herpes simplex virus from neurons: Results of a mathematical model. *Science translational medicine*, v. 1, p. 7ra16, 11 2009. Disponível em: <<https://www.science.org/doi/10.1126/scitranslmed.3000193>>.
- 4 ADAMATZKY, A. *Cellular Automata A Volume in the Encyclopedia of Complexity and Systems Science, Second Edition: A Volume in the Encyclopedia of Complexity and Systems Science, Second Edition*. [S.l.: s.n.], 2018. ISBN 978-1-4939-8699-6.
- 5 DELORME, M.; MAZOYER, J. Cellular automata : a parallel model. In: . [S.l.: s.n.], 1999.
- 6 ANTINONE, S. E.; SMITH, G. A. Retrograde axon transport of herpes simplex virus and pseudorabies virus: a live-cell comparative analysis. *Journal of Virology*, v. 84, n. 3, p. 1504–1512, 2010.
- 7 BURNET, F. M.; WILLIAMS, S. W. Herpes simplex: A new point of view. *Medical Journal of Australia*, v. 1, n. 17, p. 637–642, 1939. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.5694/j.1326-5377.1939.tb114698.x>>.
- 8 SANTOS, R. M. Zorzenon dos; COUTINHO, S. Dynamics of hiv infection: A cellular automata approach. *Phys. Rev. Lett.*, American Physical Society, v. 87, p. 168102, Sep 2001. Disponível em: <<https://link.aps.org/doi/10.1103/PhysRevLett.87.168102>>.
- 9 ROUSE, B. T. *Herpes simplex virus: pathogenesis, immunobiology and control*. [S.l.]: Springer Science & Business Media, 2012. v. 179.
- 10 STANBERRY, L. R. et al. Genital Herpes in Guinea Pigs: Pathogenesis of the Primary Infection and Description of Recurrent Disease. *The Journal of Infectious Diseases*, v. 146, n. 3, p. 397–404, 09 1982. ISSN 0022-1899. Disponível em: <<https://doi.org/10.1093/infdis/146.3.397>>.
- 11 HILL, J. M.; WEN, R.; HALFORD, W. P. Pathogenesis and molecular biology of hsv latency and ocular reactivation in the rabbit. Humana Press, 1998. Disponível em: <<https://doi.org/10.1385/0-89603-347-3:291>>.

- 12 GELLER, M. et al. Herpes simples: atualização clínica, epidemiológica e terapêutica. *Jornal Brasileiro de Doenças Sexualmente Transmissíveis*, v. 24, n. 4, p. 260–266, 2012. Disponível em: <<http://www.dst.uff.br/revista24-4-2012/8-Herpes>>.
- 13 SAÚDE, A. da. Herpes labial. Disponível em: <<https://www.atlasdasaude.pt/publico/content/herpes-labial>>.
- 14 CLIQUEFARMA. *Herpes genital – O que é, qual a causa, sintomas e tratamento*. 2020.
- 15 SERGIPE, H. de Olhos de. *Herpes Ocular*. 2017. Disponível em: <<https://www.hosergipe.com.br/blog/herpes-ocular/>>.
- 16 NAVARRO, V. *Herpes neonatal: Contágio, diagnóstico, tratamento e prevenção*. 2015. Disponível em: <<https://www.mulheresgravidas.net/10933-herpes-neonatal-contagio-diagnostico-tratamento-e-prevencao/>>.
- 17 EDUCAÇÃO, M. Neurônio. 2021. Disponível em: <<https://mundoeducacao.uol.com.br/biologia/neuronios.htm>>.
- 18 HENSLEIGH, P. A.; NGUYEN, L. K. Genital herpes simplex virus. In: _____. *Viral Diseases in Pregnancy*. New York, NY: Springer New York, 1994. p. 50–68. ISBN 978-1-4612-2640-6. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/978-1-4612-2640-6_4>.
- 19 SCHMID, D. S. e. a. Characterization of t cell responses to herpes simplex virus type 1 (hsv-1) and herpes simplex virus type 2 (hsv-2) using a tnf-beta elispot cytokine assay. *Archives of virology*, v. 142,8, 1997. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s007050050187>>.
- 20 ASSOCIATION, A. M.; (U.S.), N. L. of M. *Cumulated Index Medicus*. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health, National Library of Medicine, 1983. (DHEW publication, v. 24). Disponível em: <<https://books.google.com.br/books?id=qYWfzPq5Uw4C>>.
- 21 BRASIL, E. mais. Sistema nervoso periférico. 2019. Disponível em: <<https://www.educamaisbrasil.com.br/enem/biologia/sistema-nervoso-periferico>>.
- 22 SKINNER, G.; WHITNEY, J.; HARTLEY, C. Prevalence of type-specific antibody against type 1 and type 2 herpes simplex virus in women with abnormal cervical cytology; evidence towards pre-pubertal vaccination of sero-negative female subjects. *Archives of virology*, Springer, v. 54, n. 3, p. 211–221, 1977. Disponível em: <<https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/BF02122747.pdf>>.
- 23 MELOTTI, G. *Aplicação de Autômatos Celulares em Sistemas Complexos : Um Estudo de Caso em Espalhamento de Epidemias*. 116 p. Tese (Doutorado), 02 2009.
- 24 LADYMAN, J.; LAMBERT, J.; WIESNER, K. What is a complex system? *European Journal for Philosophy of Science*, v. 3, 06 2013.
- 25 MACAU, E. E. Sistemas complexos. v. 1, p. 29–49, 2002.

- 26 GONZÁLEZ, R. E. et al. Dynamics of the hiv infection under antiretroviral therapy: A cellular automata approach. *Physica A: Statistical Mechanics and its Applications*, v. 392, n. 19, p. 4701–4716, 2013. ISSN 0378-4371. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378437113005025>>.
- 27 HEALTH, U. S. D. *Herpes Infected Humans Before They Were Human*. 2014. Disponível em: <<https://health.ucsd.edu/news/releases/pages/2014-06-10-herpes-origins-in-chimpanzees.aspx#.Ye7j0DhGWfs.link>>.
- 28 CAMELO-NETO, G.; COUTINHO, S. Dynamical model for virus spread. *Fractals*, World Scientific, v. 4, n. 02, p. 113–122, 1996. Disponível em: <<https://doi.org/10.1142/S0218348X96000169>>.
- 29 FERREIRA, C. P.; FONTANARI, J. F.; SANTOS, R. M. Z. Phase transitions in a model for the formation of herpes simplex ulcers. *Phys. Rev. E*, American Physical Society, v. 64, p. 041903, Sep 2001. Disponível em: <<https://link.aps.org/doi/10.1103/PhysRevE.64.041903>>.
- 30 MELOTTI, G. Aplicação de autômatos celulares em sistemas complexos: Um estudo de caso em espalhamento de epidemias. Universidade Federal de Minas Gerais, 2009.
- 31 BAK, P. *how nature works*. [S.l.]: na, 2002.
- 32 NAHMIAS, A. J. et al. GENITAL INFECTION WITH HERPESVIRUS HOMINIS TYPES 1 AND 2 IN CHILDREN. *Pediatrics*, v. 42, n. 4, p. 659–666, 10 1968. ISSN 0031-4005. Disponível em: <<https://doi.org/10.1542/peds.42.4.659>>.
- 33 XUAN, X.; WANG, P.; CHOU, K.-C. Cellular automata and its applications in protein bioinformatics. *Current protein peptide science*, v. 12, p. 508–19, 07 2011.
- 34 NAHMIAS, A.; DOWDLE, W. Antigenic and biologic differences in herpesvirus hominis. *Progress in medical virology. Fortschritte der medizinischen Virusforschung. Progres en virologie medicale*, v. 10, p. 110—159, 1968. ISSN 0079-645X. Disponível em: <<http://europepmc.org/abstract/MED/4304588>>.
- 35 FYFE, J. A. et al. Activation and antiviral effect of acyclovir in cells infected with a varicella-like simian virus. *The American Journal of Medicine*, v. 73, n. 1, Part 1, p. 58–61, 1982. ISSN 0002-9343. Proceedings of a Symposium on ACYCLOVIR. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/000293438290064X>>.
- 36 SANTOS, F. C. et al. Seroepidemiological study of herpes simplex virus type 2 in patients with the acquired immunodeficiency syndrome in the city of niterói, rio de janeiro, brazil. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz, SciELO Brasil*, v. 101, n. 3, p. 315–319, 2006. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S0074-02762006000300016>>.
- 37 SCHIFFER, J. T. et al. Mathematical modeling of herpes simplex virus-2 suppression with pritelivir predicts trial outcomes. *Science Translational Medicine*, v. 8, n. 324, p. 324ra15–324ra15, 2016. Disponível em: <<https://www.science.org/doi/abs/10.1126/scitranslmed.aad6654>>.

Apêndice A

Programa em Python

```
1 # rede de celulas
2 #numero de sitios
3 L=100
4 #tempo maximo
5 itmax=800
6 #probablilddae
7 prep=0.2
8 #numero de amostras
9 namos=100
10 #tempo de detec o do virus
11 z=500
12 #zerar as amostras
13 m0=[]
14 m1=[]
15 m2=[]
16 m3=[]
17 m4=[]
18 mava=[]
19 #!semente para numero aleatorio
20
21 #idum=89793654 # semente
22 #evolucao temporal
23 t=0
24 while (t < itmax):
25     t=t+1
26     #zerar amostras
```

```
27 m0.append(0)
28 m1.append(0)
29 m2.append(0)
30 m3.append(0)
31 m4.append(0)
32 #####loop das amostras
33 import random
34 ia=0
35 while (ia < namos):
36     ia=ia+1
37 # ===== Condicoes iniciais =====
38     C=[]
39 #rede de celulas
40 #C=0 healthy
41 #C=1 infected
42 #C=2 dead
43     V=[]
44 # rede dos virus
45 #V=0 sem virus
46 #V=1,2,3,4,5,6,7
47 #se V=8 volta para 0 e cria uma avalanche
48     D=[]
49 #rede defesa
50 #D=0 ausente
51 #D=1,2,3,...,z-1 nao detecta o virus
52 #D=z detecta o virus
53 #z=tempo para deteccao do virus
54 #+++ sorteio uma posicao para inserir o virus na celula
55     x=0
56     while (x < L):
57         y=0
58         linhac=[]
59         linhav=[]
60         linhad=[]
61         while (y < L):
62             linhac.append(0)
63             linhav.append(0)
64             linhad.append(0)
65             y=y+1
```

```

66     C.append(linhac)
67     V.append(linhav)
68     D.append(linhad)
69     x=x+1
70     x=int(L*random.random())
71     y=int(L*random.random())
72     C[x][y]=1
73     V[x][y]=1
74 # ===== Evolucao temporal =====
75     t=0
76     while (t < itmax):
77         x=0
78         while (x < L):
79             y=0
80             while (y < L):
81 # Para cada sitio da rede se celula esta morta(C=2) entao;
82 # sitio da rede de virus fica vazio
83 # E' colocada uma rede sadia com probabilidade prep
84                 if C[x][y]==2:
85                     V[x][y]=0
86                     if (random.random() < prep):
87                         C[x][y]=0
88 #Se sitio da rede de virus esta num estagio i entre
89 #estagios 1 e 7 entao o estagio e' atualizado para i+1
90                     if ((V[x][y] > 0) and (V[x][y] < 8)):
91                         V[x][y]=V[x][y]+1
92 #Se sitio da rede de defesa esta num estagio i entre
93 #estagios 1 e z-1 entao o estagio e' atualizado para i+1
94                     if ((D[x][y] > 0) and (D[x][y] < z)):
95                         D[x][y]=D[x][y]+1
96                     y=y+1
97                 x=x+1
98             x=0
99 # Se sitio da rede de virus entra no estagio 8
100 # acontece a avalanche
101         while (x < L):
102             y=0
103             while (y < L):
104                 if V[x][y]==7:

```

```
105         e=x+1
106         a=y+1
107         d=x-1
108         b=y-1
109         if (x+1)>=L:
110             e=0
111         if (y+1)>=L:
112             a=0
113         if (x-1)<0:
114             d=L-1
115         if (y-1)<0:
116             b=L-1
117         if ((C[e][y] != 2) and (D[e][y] != z)):
118             if (V[e][y] < 7):
119                 V[e][y]=V[e][y]+1
120         if ((C[d][y] != 2) and (D[d][y] != z)):
121             if (V[d][y] < 7):
122                 V[d][y]=V[d][y]+1
123         if ((C[x][a] != 2) and (D[x][a] != z)):
124             if (V[x][a] < 7):
125                 V[x][a]=V[x][a]+1
126         if ((C[x][b] != 2) and (D[x][b] != z)):
127             if (V[x][b] < 7):
128                 V[x][b]=V[x][b]+1
129         if ((C[e][a] != 2) and (D[e][a] != z)):
130             if (V[e][a] < 7):
131                 V[e][a]=V[e][a]+1
132         if ((C[d][a] != 2) and (D[d][a] != z)):
133             if (V[d][a] < 7):
134                 V[d][a]=V[d][a]+1
135         if ((C[e][b] != 2) and (D[e][b] != z)):
136             if (V[e][b] < 7):
137                 V[e][b]=V[e][b]+1
138         if ((C[d][b] != 2) and (D[d][b] != z)):
139             if (V[d][b] < 7):
140                 V[d][b]=V[d][b]+1
141         V[x][y]=0
142         C[x][y]=2
143     y=y+1
```

```
144     x=x+1
145     x=0
146     while (x < L):
147         y=0
148         while (y < L):
149             if ((V[x][y] > 0) and (D[x][y] != z)):
150                 C[x][y]=1
151                 if (V[x][y] > 7):
152                     C[x][y]=2
153                 y=y+1
154             x=x+1
155 #contagens
156     i0=0
157     i1=0
158     i2=0
159     i3=0
160     x=0
161     while (x < L):
162         y=0
163         while (y < L):
164             if C[x][y]==0:
165                 i0=i0+1
166             elif C[x][y]==1:
167                 i1=i1+1
168             elif C[x][y]==2:
169                 i2=i2+1
170
171             if V[x][y]!=0:
172                 i3=i3+2**(V[x][y]-1)
173
174             y=y+1
175         x=x+1
176     m0[t]=m0[t]+1.0*i0/(1.0*L*L)
177     m1[t]=m1[t]+1.0*i1/(1.0*L*L)
178     m2[t]=m2[t]+1.0*i2/(1.0*L*L)
179
180     m3[t]=m3[t]+1.0*i3/(1.0*L*L)
181 #####
182     id1=0
```

```

183     x=0
184     while (x < L):
185         y=0
186         while (y < L):
187             if (D[x][y] > 0):
188                 id1=id1+1
189 #Se sitio da rede de celulas esta infectado entao
190 #o sitio da rede de defesa passa a ter uma celula
191 # de defesa na fase de nao deteccao com probabilidade pt
192 # pt e' proporcional a densidade de celulas infectadas
193         if ((C[x][y] == 1) and (D[x][y] == 0)):
194             pt=1.0*i1/(1.0*L*L)
195             if (random.random() < (0.1*pt)):
196                 D[x][y]=1
197                 id1=id1+1
198             y=y+1
199         x=x+1
200     m4[t]=m4[t]+1.0*id1/(1.0*L*L)
201 ##=====Depois que t    quatro vezes maior que z    sorteado uma nova
    infec    o
202
203     if ((t>(4*z))and(i0==(L*L))):
204         z=1
205 ##manda as celulas de defesa embora e passa a tempo de deteccaoz=1
206         while (x <L ):
207             while (y < L):
208                 if ((random.random())<0.01):
209                     D(x,y)==0
210                     if ((id1==0) and (random.random()<0.05)):
211 #! Sorteia uma posicao para inserir o virus na celula
212                         x=L*random.random()+1
213                         y=L*random.random()+1
214                         while ((x >L) and (y >L)):
215                             V[x][y]=1
216                             C[x][y]=1
217         t=t+1
218
219 arquivo = open("saida.txt", "w")
220 arquivo.close()

```

```
221 arquivo = open("saida.txt", "w")
222 t=0
223 while (t < itmax):
224     r0=str(m0[t]/namos)
225     r1=str(m1[t]/namos)
226     r2=str(m2[t]/namos)
227     r3=str(m3[t]/namos)
228     r4=str(m4[t]/namos)
229     arquivo.write(r0+' '+r1+' '+r2+' '+r4+'\n')
230     t=t+1
231 arquivo.close()
```

Listing A.1: Código em Python