

Models computacionals en recerca biomèdica: quinze anys modelitzant per a entendre la tuberculosi

Discurs de presentació de Clara Prats Soler com
a membre numerària de la Secció de Ciències
Biològiques, llegit el dia 16 de juny de 2025



Institut
d'Estudis
Catalans

SECCIÓ
DE CIÈNCIES
BIOLÒGIQUES

Models computacionals en
recerca biomèdica: quinze
anys modelitzant per a
entendre la tuberculosi

Models computacionals en recerca biomèdica: quinze anys modelitzant per a entendre la tuberculosi

Discurs de presentació de Clara Prats Soler com a
membre numerària de la Secció de Ciències
Biològiques, llegit el dia 16 de juny de 2025

Barcelona, 2025



Institut
d'Estudis
Catalans

SECCIÓ
DE CIÈNCIES
BIOLÒGIQUES

Biblioteca de Catalunya. Dades CIP

Prats Soler, Clara, autor

Models computacionals en recerca biomèdica: quinze anys modelitzant per a entendre la tuberculosi. — Primera edició

Referències bibliogràfiques

ISBN 9788499657936

I. Institut d'Estudis Catalans. Secció de Ciències Biològiques. II. Títol

1. Tuberculosi — Investigació — Simulació per ordinador — Catalunya 2. Tuberculosi — Investigació — Models matemàtics — Catalunya

004.94:[616.24-002.5:001.891](460.23)

519.86/.87:[616.24-002.5:001.891](460.23)

Aquesta publicació ha rebut un ajut de:



Diputació de Girona

© Clara Prats Soler

© 2025, Institut d'Estudis Catalans, per a aquesta edició

Carrer del Carme, 47. 08001 Barcelona

Primera edició: juny de 2025

Disseny de la coberta: Azcunce | Ventura

Edició: Flor Edicions, SL

Imprès a Sistemes

ISBN: 978-84-9965-793-6

Dipòsit Legal: B 11076-2025

DOI: 10.2436/10.1500.23.1



Aquesta obra és d'ús lliure, però està sotmesa a les condicions de la llicència pública de Creative Commons. Es pot reproduir, distribuir i comunicar l'obra sempre que se'n reconegui l'autoria i l'entitat que la publica i no se'n faci un ús comercial ni cap obra derivada. Es pot trobar una còpia completa dels termes d'aquesta llicència a l'adreça: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/es/deed.ca>.

1. PREÀMBUL

26 d'abril de 2009. Feia gairebé un any que havia defensat la tesi doctoral a la Universitat Politècnica de Catalunya (UPC), on havia emprat models basats en l'individu per estudiar algunes propietats emergents dels cultius bacterians relacionades amb la fase de latència. Ja havia acabat els articles que quedaven pendents, i estava en aquell punt en què cal decidir cap on encaminar la carrera investigadora postdoctoral. Aquell diumenge l'estava dedicant a la meua altra gran passió: la música i, en particular, les corals infantils. Estàvem celebrant el «Juguem Cantant» a l'Escola Orlandai, a Barcelona, una activitat que el Secretariat de Corals Infantils de Catalunya dedica cada any als més petits: cantaires d'entre quatre i set anys, que es troben per jugar i cantar plegats. Jo era directora d'El Violet, la coral infantil dels Lluïsos de Gràcia, i en Pere-Joan Cardona era pare d'un dels cantaires. Aquell matí ens vam trobar parlant de la nostra feina, després del clàssic «Coneixes en...?». En Pere-Joan estava al capdavant de la Unitat de Tuberculosi Experimental (UTE) de l'Institut d'Investigació en Ciències de la Salut Germans Trias i Pujol. Ja feia un temps que treballava amb un matemàtic de Madrid, i havien desenvolupat un primer model computacional per respondre alguna pregunta relacionada amb aquesta malaltia. L'experiència havia estat positiva, i en Pere-Joan buscava algun modelitzador per seguir treballant en aquesta línia que tot just havia començat. I jo, casualitat o causalitat, era una modelitzadora que buscava un tema d'interès on poder aplicar totes les eines apreses durant el doctorat. I així va començar tot, amb una conversa postconcert al pati d'una escola...

I fins avui, que amb el permís de la pandèmia, que ens va posar alguns obstacles, hem seguit treballant plegats en un àmbit de recerca essencialment interdisciplinari. Amb la Cristina Vilaplana, radiòlegs de l'Hospital Germans Trias, en Daniel López, en Quim Valls, en Martí Català, en Nura Ahmad, la Cristina Montañola i una llarga llista d'estudiants de grau, doctorands i *postdocs* d'aquí i d'allà que han anat posant el seu petit gra de sorra en aquesta col·laboració consolidada entre la UTE i el grup de Biologia Computacional i Sistemes Complexos (BIOCOM-SC) de la UPC. En aquest escrit em proposo mirar enrere per revisar el que hem fet plegats, en un petit i humil homenatge i agraïment personal a tots ells, a les hores invertides i la feina feta en aquest món apassionant de la recerca interdisciplinària.

2. MODELS COMPUTACIONALS EN BIOMEDICINA

2.1. *La física i les matemàtiques en biomedicina*

La física i les matemàtiques mai no han estat mai disciplines alienes a la biomedicina malgrat que a primera vista pugui semblar el contrari. De fet, durant molts segles la ciència no estava tan compartimentada com ho està avui. Un exemple paradigmàtic és Daniel Bernoulli, matemàtic, estadístic, físic i metge del segle XVIII. Bernoulli va estudiar els fonaments físics per comprendre el sistema circulatori i va ser pioner en l'ús de models matemàtics en epidemiologia, aplicant-los a l'estudi de la campanya de variolització a França. Amb el temps, però, la necessitat d'incrementar progressivament el coneixement ha comportat, inevitablement, una especialització i una compartimentació més grans. A partir del segle XIX es va anar consolidant una divisió cada cop més marcada entre disciplines i subdisciplines, fins al punt de delimitar formalment les fronteres entre elles (Wagensberg, 2013). Malgrat això, la naturalesa no està compartimentada: tot i que l'especialització permet aprofundir molt més en el coneixement de cada part d'un sistema, la col·laboració entre investigadors de diferents àmbits és essencial per recuperar-ne una visió global.

Segons el diccionari de l'Institut d'Estudis Catalans (IEC), la física és la ciència que estudia «els fenòmens i els cossos de la natura, tot cercant les lleis quantitatives que els regeixen i els seus constituents fonamentals», utilitzant les eines que li aporta el llenguatge matemàtic. Per tant, ens dona eines i proporciona conceptes, lleis i teories que, inevitablement, resulten útils en els àmbits de la biologia i la medicina. En particular, el formalisme matemàtic i conceptual associat a la física permet abordar l'estudi de problemes de l'àmbit biomèdic des d'una perspectiva complementària. L'aplicació d'aquest formalisme ha estat possible, en

especial, a partir de la segona meitat del segle xx, gràcies a la revolució tecnològica i al desenvolupament d'ordinadors cada cop més potents que faciliten l'estudi de sistemes progressivament més complexos. En el segle xxi, l'explosió del *big data* i la intel·ligència artificial han suposat un nou punt d'inflexió en aquesta col·laboració interdisciplinària, impensable tot just fa cent anys.

2.2. *Models en recerca biomèdica*

Tornant al diccionari de l'IEC, trobem diverses accepcions del terme *model* que fan referència al seu ús en disciplines com la física, la química o les matemàtiques, entre d'altres: «Representació ideal d'un aspecte concret de la realitat física emprada amb finalitats d'interpretació i de quantificació dels fenòmens i dels comportaments»; «teoria o descripció matemàtica d'un objecte o fenomen real»; «simplificació de la realitat que intenta detectar els elements fonamentals d'un problema concret, eliminant-ne aspectes secundaris». Per tant, la construcció del model implica una idealització de la realitat, una simplificació que hom fa per a una finalitat concreta. Podem parlar de models conceptuals, de models físics, de models experimentals... En tots els casos es tracta de representacions simplifiades de la realitat, on s'escullen els elements i les relacions més rellevants per a allò que volem descriure o estudiar.

Quan parlem de models matemàtics, parlem de models que estan formalitzats en aquest llenguatge: identifiquem variables i paràmetres, i disposem de les equacions i els algorismes per caracteritzar o descriure les relacions entre ells. En general, parlem de models computacionals quan l'ordinador és una peça fonamental en la resolució del model o en la realització d'experiments virtuals, per exemple, un fet habitual quan s'aborden sistemes complexos com els propis de la biologia i la biomedicina.

En recerca, els models poden tenir diverses funcions. Es poden emprar per descriure i comprendre millor el sistema estudiat, per exemple, formulant hipòtesis i testejant la seva versemblança mitjançant la resolució del model o la simulació de la dinàmica que emergeix d'aquestes hipòtesis, comparant els resultats obtinguts amb allò que s'observa experimentalment o en el món real. Un cop validats i calibrats, els models es poden utilitzar per predir l'evolució del sistema donades unes condicions inicials, per realitzar experiments virtuals que són difícils de dur a terme al món real, o per buscar l'estratègia més bona per controlar l'evolució del sistema, entre d'altres (Haefner, 2005). Sigui quin sigui l'objectiu de modelitzar, però, el mateix procés de formulació, desenvolupament i implementació del model ja serveix per analitzar, discutir i entendre millor el funcionament del sistema biològic que s'està abordant; aquesta és, probablement, la seva funció més important.

Els humans som sistemes complexos: des dels orgànuls i les cèl·lules, formats per milers de molècules diferents, fins a milers de milions de cèl·lules que constitueixen els nostres teixits, òrgans i sistemes, o fins a la nostra societat, amb 8.000 milions d'individus únics (Sloot i Hoekstra, 2010). Tots els elements d'aquest sistema, cadascun a la seva escala, interactuen entre si seguint una sèrie de regles o a vegades afectats per esdeveniments aleatoris, que a la vegada poden afectar la resta d'elements del sistema (figura 1). Quan ens aproximem a alguna capa d'aquest sistema per respondre una certa pregunta, l'abordatge per mitjà d'un model permet seleccionar-ne aquells elements i les relacions més importants i estudiar-los. Els models computacionals són una eina clau en recerca biomèdica per descriure i comprendre millor la història natural de les malalties, o per predir i ajudar a controlar-ne o condicionar-ne l'evolució, entre d'altres.

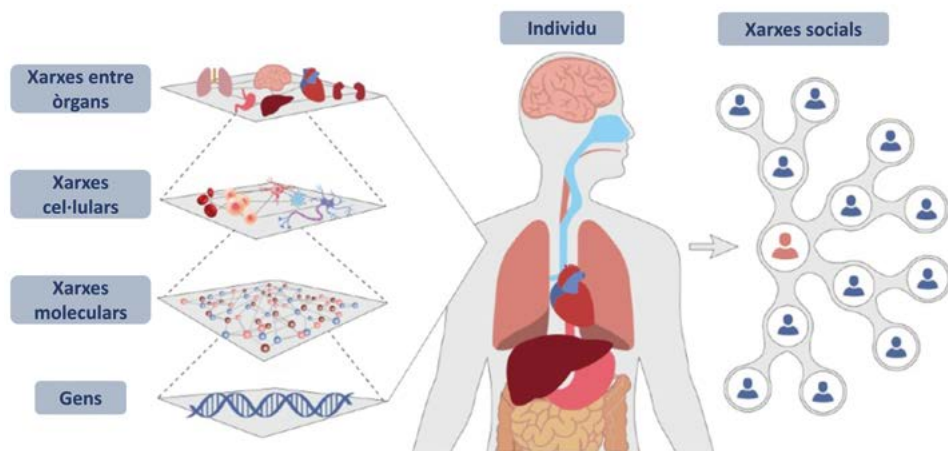


FIGURA 1. Esquema d'algunes escales on es poden utilitzar els models computacionals en l'àmbit de la biomedicina, i les relacions entre elles.

FONT: Adaptada de <<https://www.nibib.nih.gov/science-education/science-topics/computational-modeling>>.

A partir de l'any 2000, l'ús de models computacionals en biomedicina s'ha incrementat enormement. Els darrers vint anys, doncs, trobem diversos exemples de l'èxit de l'ús dels models computacionals en biomedicina, que poden aplicar-se a escales espaciotemporals molt diferents (figura 1), o que fins i tot poden concebre's des d'una perspectiva multiescala (Sloot i Hoekstra, 2010). La descripció fonamental de la funció cel·lular a nivell d'ADN, per exemple, requereix una comprensió de

la regulació gènica i la xarxa complexa d'interaccions entre proteïnes que només pot ser abordada amb una combinació de models experimentals i models computacionals (Hasty *et al.*, 2001). El mateix concepte de xarxa complexa pot ser utilitzat per abordar interaccions a altres escales com les cel·lulars, en l'estudi de les xarxes complexes al cervell (Reijneveld *et al.*, 2007), o les socials, en el context de la propagació de malalties infeccioses (Chowell *et al.*, 2012), per posar dos exemples.

Un altre àmbit en el qual s'utilitzen els models computacionals és el del *drug discovery*. En aquest cas, els models *in silico* poden emprar-se per predir l'activitat de certs compostos a partir de la seva estructura o de la dels lligands, per ajudar en l'optimització dels compostos candidats en termes d'afinitat, o per dissenyar nous compostos, entre d'altres (Sliwoski *et al.*, 2013). De fet, la modelització i simulació en farmacocinètica i farmacodinàmica (PK/PD, per les seves sigles en anglès) és una eina molt important per al desenvolupament i ús dels fàrmacs, mitjançant la qual es poden caracteritzar les tendències típiques de les concentracions i quantificar la variabilitat en les relacions entre la dosi, la concentració i els efectes desitjats i secundaris per poder ajustar les pautes terapèutiques (Nielsen i Friberg, 2013).

La llista d'àmbits d'aplicació dels models en recerca biomèdica és llarga, més enllà dels dos comentats a manera d'exemple. En aquest article ens centrarem en el seu ús en l'àmbit de la tuberculosi i les diverses qüestions que hem anat abordant al llarg de quinze anys de col·laboració entre la UTE i BIOCOT-SC. Hem utilitzat, bàsicament, models en compartiments i models basats en agents, que són els que descriurem a continuació, però també hem fet servir, puntualment, models poblacionals, autòmats cel·lulars, xarxes neuronals o eines d'intel·ligència artificial, entre d'altres.

2.2.1. Models en compartiments

Els models en compartiments són un tipus de models estructurats. En aquest tipus d'aproximació, el sistema que s'ha d'estudiar es divideix en compartiments (en sentit figurat), cadascun dels quals representa una part d'aquest sistema. Cada compartiment es considera un sistema homogeni, i s'estableixen els fluxos entre ells mitjançant equacions diferencials. Generalment s'utilitzen cinètiques de primer ordre (la variació de la concentració en un cert compartiment és proporcional a la mateixa concentració), però puntualment poden aparèixer altres tipus de cinètiques com les d'ordre zero o les d'ordre mixt, per exemple, o algunes més complexes com la de Monod o la de Ratkowsky.

Els models en compartiments tenen un component mecanicista més gran respecte als models de creixement poblacional, ja que es basen en el tipus de relació que s'estableix entre les parts del sistema, i que s'ha de fonamentar (en la mesura

que es pugui) en les seves bases biològiques. En un model poblacional, en canvi, el sistema es descriu amb variables globals que evolucionen seguint equacions com la logística o la de Gompertz, per citar-ne alguna. La figura 2 mostra tres àmbits d'aplicació dels models en compartiments, a manera d'exemple: un cultiu tancat amb tres compartiments que representen el substrat, la biomassa i el producte; una cinètica postadministració endovenosa d'una dosi d'un fàrmac, que s'injecta al torrent sanguini (compartiment central), d'on progressivament es va eliminant, però que també es filtra parcialment cap als teixits (compartiment perifèric) per després tornar a ser alliberat; la transmissió d'un virus en una població, on es distingeixen els susceptibles, els infecciosos i els recuperats, que poden perdre progressivament la immunitat i retornar a susceptibles (model SIRS).

Tots els fluxos d'un model en compartiments porten associat un paràmetre, que en alguns casos pot tenir un significat biològic important: per exemple, la constant del model SIRS representat en la figura 2 és l'invers de la durada mitjana de la infecció. La identificació del sentit biològic dels paràmetres és important per mantenir la vessant mecanicista del model, així com dotar de més versemblança i robustesa els resultats. Si es poden associar a valors coneguts, es redueix el nombre de paràmetres que cal ajustar.

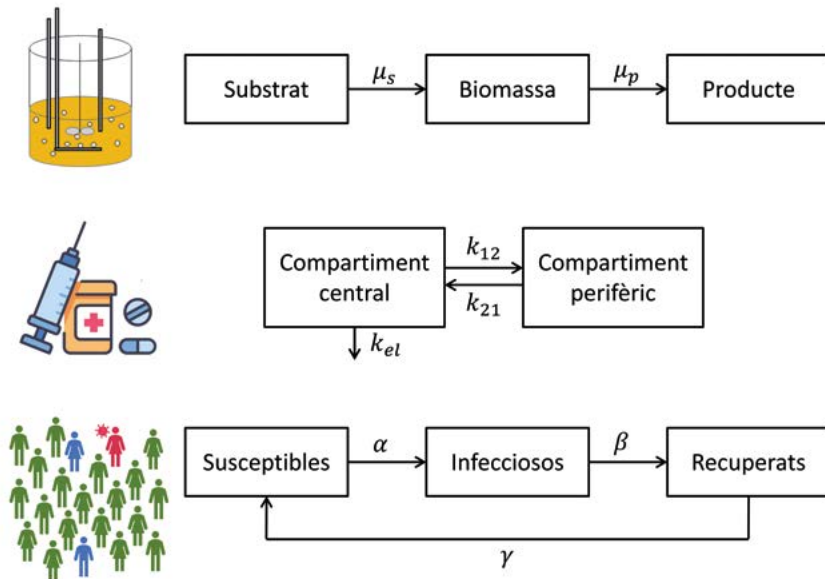


FIGURA 2. Tres exemples senzills de models estructurats en compartiments. De dalt a baix: model de cultiu tancat, model de farmacocinètica i model de transmissió d'un virus.
FONT: Elaboració pròpia.

2.2.2. Models basats en agents

Els models basats en agents (ABM, per les seves sigles en anglès) són models en què s'assumeixen unes entitats bàsiques que s'anomenen agents i que poden ser, a manera d'exemple i en funció del problema abordat, les cèl·lules d'un cultiu, les lesions de tuberculosi o les persones en un model d'epidèmies, entre d'altres. Aquests agents estan descrits per unes característiques pròpies (per exemple, l'edat, el sexe o els factors de risc de les persones, en un model epidemiològic) i un conjunt d'estats i variables individuals que poden evolucionar amb el temps (per exemple, l'estat de susceptible, infecció o recuperat en el cas d'un model epidemiològic, i el temps que ha transcorregut en cada estat). En general es formulen mitjançant algorismes amb components estocàstics (per exemple, referent a la probabilitat d'infectar-se si un agent susceptible interacciona amb un d'infecció), que poden incloure equacions, i que descriuen el comportament individual dels agents i les interaccions amb els altres agents i amb l'entorn. Són models inherentment computacionals, ja que els algorismes s'han d'implementar en un ordinador, que simularà l'evolució de cada individu en relació amb les regles individuals i d'interacció amb els altres agents i amb el medi, a partir de les condicions inicials que s'imposin, i això permetrà obtenir com a resultat l'evolució del sistema.

Els models ABM són especialment útils en tres situacions:

- (1) quan el nombre d'agents és petit i, per tant, la individualitat és rellevant;
- (2) en la comprensió del comportament d'un sistema en estats transitoris; i
- (3) quan l'heterogeneïtat de la població és important per a la dinàmica del sistema.

La figura 3 mostra un exemple d'aquest darrer cas en el context de la propagació d'una malaltia infecciosa, que en funció de quina és i de la pregunta que s'aborda presenta dos possibles enfocaments. Si es pot tractar la població de manera homogènia i aquesta té una mida prou gran per ser descrita per una variable contínua, un abordatge per compartiments tipus SIR (Susceptibles-Infecciosos-Recuperats) seria suficient i, per tant, l'adequat. Si la diversitat individual és rellevant en el procés d'infecció o de recuperació (per exemple, depèn fortament de l'edat, del sexe, de l'estat immunitari de la persona i/o de factors de risc), pot ser més indicat inclinar-se per un model ABM.

L'ús d'un model ABM s'ha de restringir a aquelles situacions en què realment és necessari, ja que presenta dues limitacions importants. La primera, a l'hora de construir el model es necessita molta informació a l'escala de l'agent, cosa que no sempre és possible; la segona, és difícil de parametritzar si no hi ha un coneixement previ d'alguns dels paràmetres més rellevants, ja que, si no és així, pot acabar esdevenint un artefacte. En contraposició, les mateixes limitacions fan que en el procés de disseny i implementació del model calgui respondre moltes preguntes

que, abordades en el context d'un equip multidisciplinari, enriqueixen molt el coneixement conjunt del sistema.

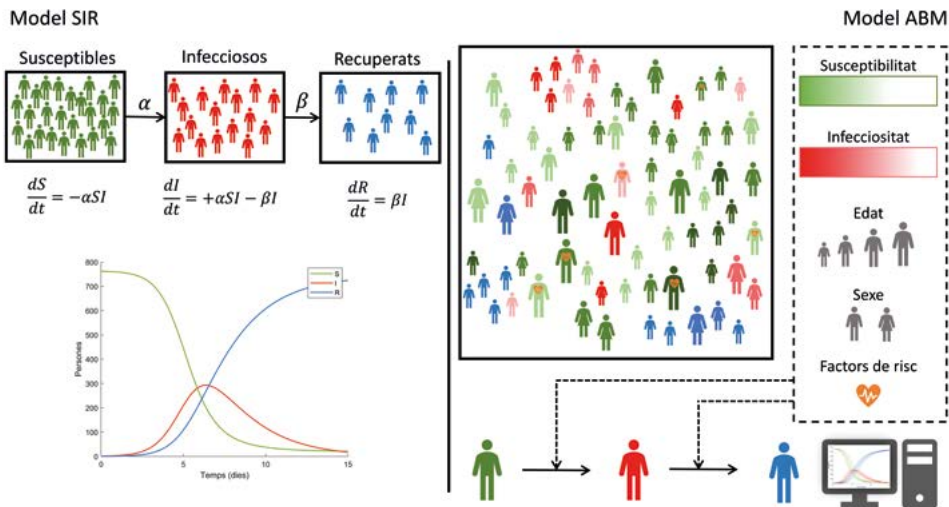


FIGURA 3. Comparació de dos possibles abordatges a l'hora de modelitzar la propagació d'una malaltia infecciosa: mitjançant un model en compartiments (SIR, esquerra), on la població es distribueix en compartiments homogenis en funció del seu estat susceptible, infecciós o recuperat, o un model basat en agents (ABM, dreta), on es poden tenir en consideració les característiques i les variables individuals.

FONT: Elaboració pròpia.

3. LA TUBERCULOSI

La tuberculosi (TB) és una malaltia infecciosa causada pel bacil de Koch, el *Mycobacterium tuberculosis* (*Mtb*), que encara avui està entre les deu causes principals de mort al planeta. Cada any afecta uns deu milions de persones i provoca entre 1 i 1,5 milions de defuncions, d'acord amb les dades de l'Organització Mundial de la Salut (OMS) (World Health Organization, 2024) (figura 4), sobretot en països del Sud Global. De fet, la TB destaca com la malaltia infecciosa que més morts ha causat al llarg de la història de la humanitat.

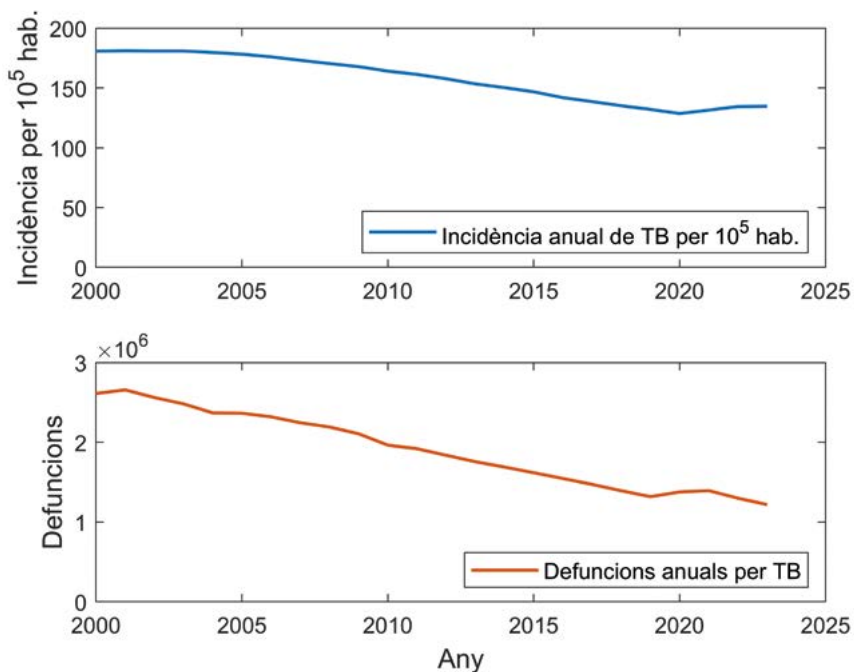


FIGURA 4. Incidència anual de tuberculosi al món, en casos per 10⁵ habitants, i defuncions totals estimades per l'Organització Mundial de la Salut.

FONT: Dades extretes de <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/data#csv_files>.

3.1. Situació de la tuberculosi al món

Malgrat els esforços globals de lluita contra aquesta xacra, la seva incidència de creix a un ritme molt lent, i fins i tot va augmentar lleugerament durant els anys en què hi va haver un impacte més gran de la pandèmia de COVID-19 (2021-2023), retornant a valors de 2018 (figura 4). Globalment, la reducció de la incidència de TB entre 2015 i 2023 ha estat del 8,3 %, lluny de l'objectiu establert per l'OMS per al 2025, que buscava una reducció del 50 % en aquest indicador. Per altra banda, una reducció de la incidència, que avalua l'afectació de la tuberculosi en termes relatius a la població, no comporta una reducció equivalent en el nombre de casos en termes absoluts, donada la situació de població mundial creixent en la qual estem. Un altre element important a tenir en compte quan es parla d'incidència de TB és la baixa taxa de diagnòstic i/o notificació que hi ha en ciutats, regions o països, en els quals aquest valor ha de ser estimat per mètodes indirectes.

Aquesta circumstància és deguda a la progressiva urbanització de la població, que en facilita la propagació, combinada amb factors socioeconòmics relacionats amb la pobresa i a la proliferació de soques resistents i multiresistents als antibiòtics de primera línia. Més del 60 % dels casos es concentren en vuit països asiàtics i africans (Índia, Indonèsia, Xina, Filipines, Pakistan, Nigèria, Bangladesh i República Democràtica del Congo), però aquesta malaltia està també present a Europa. A la regió europea, la incidència es concentra sobretot als països de l'est, amb la tuberculosi multiresistent (MDR) com a causa principal. En canvi, a l'Europa occidental la problemàtica va lligada a ciutats grans com Birmingham, Londres, Barcelona, París o Milà, on els fluxos migratoris i les condicions de vida en alguns dels seus districtes, amb una alta concentració d'habitants, fan que els nivells d'incidència siguin significativament més elevats que la mitjana dels països respectius (De Vries *et al.*, 2014). Per exemple, el 2023 la incidència per 100.000 habitants estimada per l'OMS al Regne Unit va ser de 8, i a Espanya es va situar en 6 (13,2 el 2022 a Catalunya, segons dades de l'Agència de Salut Pública de Catalunya) (World Health Organization, 2024; Espinilla *et al.*, 2024). En canvi, a Londres va assolir els 18,7 casos per 100.000 habitants i a Barcelona els 16,8 (UK Health Security Agency, 2024; Millet *et al.*, 2024).

3.1.1. Història natural i tractament

La clau perquè aquesta malaltia hagi conviscut amb l'home durant tants segles rau en el fet que la infecció inicial passa desapercebuda, ja que no comporta signes clínics. De fet, s'estima que tan sols un 10 % de les persones infectades per l'agent causant de la TB, el bacil *Mtb*, acaben desenvolupant la malaltia activa o TB. La resta romanen asimptomàtics amb el que es coneix com a infecció latent o LTBI (de l'anglès, *latent tuberculosis infection*) i, tot i que mentre romanguin en infecció latent no poden transmetre-la, durant molts anys tindran una certa probabilitat —decreixent en el temps— de desenvolupar-la, manifestar simptomatologia i contagiar-la. L'OMS estima que, actualment, entre el 25 % i el 30 % de la població mundial té una LTBI (Houben i Dodd, 2016). Això suposa un reservori de possibles nous malalts que en dificulta dramàticament el control. La detecció d'una persona amb LTBI és possible mitjançant proves diagnòstiques com el test de Mantoux (prova de la tuberculina). Quan es detecta un cas positiu d'infecció latent, si es considera necessari pot ser tractat amb isoniazida durant sis/nou mesos, o rifampicina més isoniazida durant tres mesos, per tal de prevenir el desenvolupament de la malaltia (World Health Organization, 2018).

La tuberculosi es propaga quan les persones malaltes de TB expulsen bacteris a l'aire (per exemple, en tossir). Després de la infecció, el risc de desenvolupar la

malaltia de la TB és més alt durant els dos primers anys (aproximadament un 5 %) (Menzies *et al.*, 2018), i posteriorment disminueix considerablement fins a eliminar-se aproximadament als vuit anys (Cardona i Ruiz-Manzano, 2004). Del total de persones que desenvolupen la malaltia de la TB cada any, aproximadament el 90 % són adults, amb més casos en homes que en dones (55 % homes adults, 33 % dones adultes i 12 % infants menors de 15 anys, el 2023). La malaltia afecta típicament els pulmons (TB pulmonar, la forma transmissible), on es formen els granulomes o lesions tuberculosos, però pot afectar altres òrgans del cos. Els símptomes habituals de la malaltia inclouen tos prolongada, dolor al pit, debilitat o fatiga, pèrdua de pes, febre o suors nocturnes. Aquests símptomes poden ser lleus durant molts mesos, dificultant el seu diagnòstic i, per tant, facilitant el contagi.

La tuberculosi causada per soques sensibles als antibiòtics de primera línia pot ser tractada amb una combinació de tres o quatre fàrmacs (isoniazida, rifampicina, pirazinamida i etambutol) administrats durant un període d'entre sis i nou mesos. En el cas de soques resistents a rifampicina, considerades MDR, el tractament passava per l'administració d'altres fàrmacs durant períodes que poden arribar fins als dos anys. Es parla també de tuberculosi extremadament resistent (XDR) quan la soca és resistent a les fluoroquinolones i, almenys, a un fàrmac injectable de segona línia. Afortunadament, el desenvolupament recent de pautes amb nous fàrmacs com la bedaquilina i el pretomanid permet tractaments eficaços de nou mesos, tant en MDR com en XDR. Malauradament, ja s'estan detectant resistències contra aquests fàrmacs, de manera que la incertesa en el tractament de les MDR i XDR és constant.

4. MODELS COMPUTACIONALS DE LA TUBERCULOSI A DIVERSES ESCALES

La tuberculosi, com qualsevol malaltia, pot abordar-se a moltes escales diferents en funció de la pregunta a respondre, tal com mostra la figura 5. En les primeres fases de la infecció és especialment rellevant la dinàmica que s'estableix entre els bacils i els macròfags alveolars, ja que és a l'interior d'aquestes cèl·lules on el *Mtb* pot créixer i reproduir-se; l'arribada massiva de cèl·lules del sistema immunitari facilita el creixement del granuloma al teixit; a nivell de pulmó, l'arbre bronquial i les estructures associades intervenen en el procés de proliferació i control de les lesions tuberculosos; a escala sistèmica, resulta també important la connexió amb altres òrgans que poden jugar un paper rellevant en el control o en la disseminació del bacil; més enllà de l'individu, la propagació comunitària determina la dinàmica de la incidència a nivell de veïnat, ciutat, regió i país. Tots aquests estaments juguen un paper rellevant en el control de la tuberculosi, ja sigui a nivell individual o de salut pública, i plantegen preguntes de recerca que hem anat

abondant en la col·laboració UTE-BIOCOM-SC. Ho hem fet de forma particular per a cada estament, però sense perdre la perspectiva dels nivells inferiors i superiors, transvasant els resultats que hem anat obtenint entre ells. Al llarg dels apartats següents desgranarem alguns d'aquests resultats.

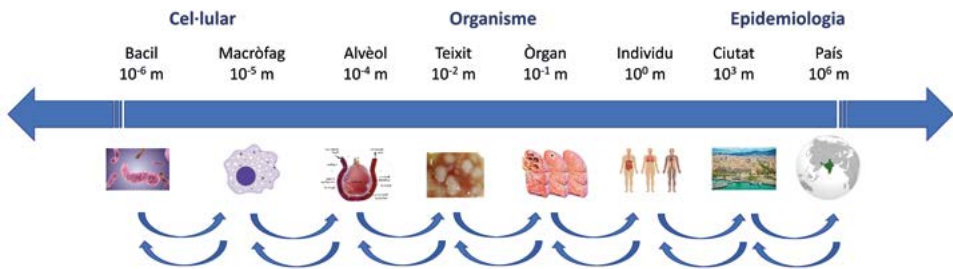


FIGURA 5. Esquema dels diversos nivells involucrats en la infecció i el control de la tuberculosi, tant a nivell individual com poblacional.

FONT: Elaboració pròpia.

4.1. El paper de l'espai local en la interacció macròfag-bacteri

De forma esquemàtica i simplificada, podem dir que la infecció tuberculosa comença quan aerosols amb *Mtb* expel·lits per una persona malalta arriben al teixit alveolar d'un nou hoste. El bacil de Koch no pot créixer en el medi extracel·lular de l'alvèol, però, quan és fagocitat per un dels macròfags alveolars presents en aquest teixit, es pot replicar. És un bacteri lent, el seu temps de duplicació és d'unes 24 hores. Quan el nombre de bacteris a l'interior del macròfag supera el seu llindar de tolerabilitat (típicament uns 32-64 bacils, que s'assoleixen als cinc o sis dies), el fagòcit lisa i els bacils són alliberats a l'espai alveolar. L'arribada de nous macròfags permetrà que, en tornar a ser fagocitats, els bacils tornin a créixer. Quan s'assoleix una població d'uns 1.000 bacils, el nivell de citocines és suficient per atraure la resposta inflammatòria local, formada per nous monòcits i/o per neutròfils. Alhora, es genera un drenatge que permet l'arribada de bacils al node limfàtic regional i, en conseqüència, l'activació de la resposta immunitària específica. Aquesta resposta evitarà el desenvolupament d'una tuberculosi activa en un 90 % dels casos mitjançant el control de la infecció, un procés que finalitza amb l'encapsulació de la lesió per part dels fibroblasts que hi ha a les membranes pulmonars, donant lloc a una infecció latent asintomàtica. La figura 6 mostra un esquema d'aquest procés, amb les quatre fases descrites (infecció inicial, resposta inflammatòria, resposta immunitària i encapsulació).

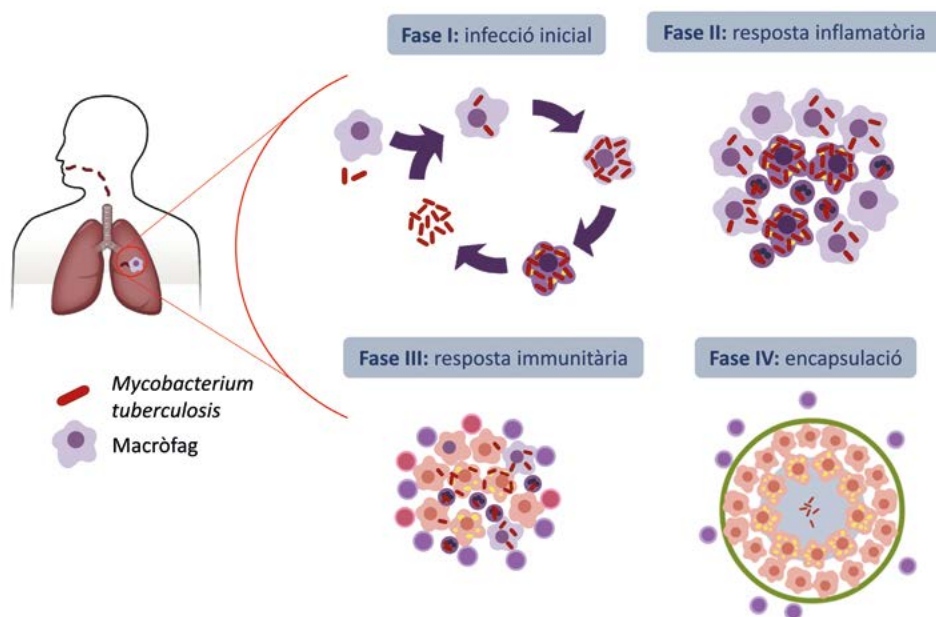


FIGURA 6. Esquema de les quatre fases elementals en una infecció tuberculosa controlada: infecció inicial, resposta inflamatòria, resposta immunitària i encapsulació.
FONT: Adaptada de Català, 2021.

En cas que les respostes inflamatòria i immunitària no estiguin ben balancejades, l'equilibri es trenca, i l'entrada massiva de neutròfils permet la destrucció del teixit i el creixement extracel·lular dels bacils. Això és freqüent en persones immunodeprimides a causa d'alguna malaltia (per exemple, VIH⁺) o d'un tractament amb immunosupressors (per exemple, persones a les quals s'ha trasplantat un òrgan o amb malalties autoimmunes), que tenen una probabilitat més alta de fer una tuberculosi activa els primers dos anys postinfecció. Aquest procés correspondria a una malaltia amb simptomatologia associada i capacitat de transmissió.

En un primer estudi, vam abordar alguns dels aspectes clau d'aquesta dinàmica local (Cardona i Prats, 2016). Es va dissenyar i implementar un model basat en agents, anomenat *TBPatch*, amb els bacils com a agents i els alvèols com a unitats espacials. Es va analitzar la influència de factors com la tolerància dels macròfags infectats, el tipus de resposta immunitària, el drenatge bacil·lar i l'encapsulació en la formació dels diversos tipus de lesions observades experimentalment. Vam constatar, per exemple, que la qualitat de la resposta immunitària és determinant per la infiltració de neutròfils en lesions tuberculoses que, en aquest cas, sí

que permeten el creixement extracel·lular del bacil i, per tant, faciliten la progressió de la infecció cap a una malaltia activa. Una presència massiva de neutròfils permet un creixement més gran de la població bacil·lar, que pot créixer a la superfície d'aquestes cèl·lules. Es va relacionar amb la resposta Th17, conclouent que una resposta Th17 intensa pot promoure lesions més exsudatives, caracteritzades per una necrosi central i un creixement extracel·lular de bacils, mentre que una modulació o inhibició d'aquesta resposta pot afavorir lesions més controlades i proliferatives. La figura 7 mostra una selecció dels diversos patrons observats en les simulacions, en funció del tipus de resposta immunitària (anti-Th17 o no), de la màxima tolerabilitat dels macròfags infectats (és a dir, si la necrosi es produeix quan tenen 16 o 64 bacils a l'interior) i de l'encapsulació (activa o inactiva).

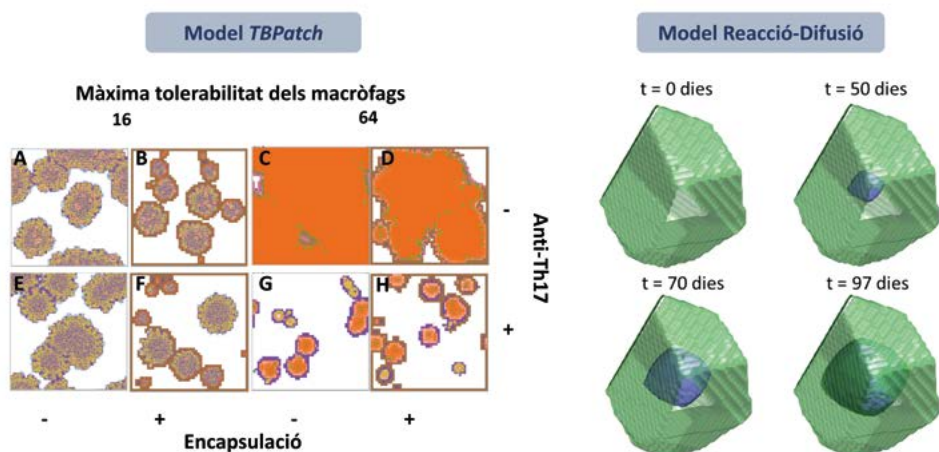


FIGURA 7. *Esquerra*: tipus de lesions observades en les simulacions del model ABM *TBPatch*, en funció de la màxima tolerabilitat dels macròfags (16 o 63 bacils), del tipus de resposta immunitària (Anti-Th17 o no), i de l'encapsulació (activada o desactivada). Els tipus observats són: proliferativa controlada (B, F), proliferativa en progressió (A, E), exsudativa controlada (G, H) i exsudativa en progressió (C, D). *Dreta*: creixement (blau) i encapsulació (verd) d'una lesió a l'interior d'un lòbul secundari, obtinguda amb el model de reacció-difusió.

FONT: Adaptades de Cardona i Prats, 2016 i Català *et al.*, 2020.

En una segona fase vam voler incrementar el nivell de complexitat del model per tenir en compte altres elements com els macròfags (no infectats, infectats, activats i escumosos), les cèl·lules T, els neutròfils i els fibroblasts, a més dels bacils. Vam construir un model en compartiments sense espai explícit, a nivell d'alvèol,

incloent les relacions d'activació, inhibició, transició i quimiotaxi entre els diversos elements (Català *et al.*, 2020a). Després vam escalar el model a nivell de lòbul secundari, incorporant els processos de difusió dels diversos elements entre alvèols veïns (model de reacció-difusió) per tal d'abordar qüestions relacionades amb l'espai local, ara ja en tres dimensions. Els resultats van mostrar que la mida i la forma dels granulomes estan fortament influenciades per la ubicació de les lesions i la velocitat de difusió dels diversos elements. L'encapsulació efectiva per fibroblasts, tal com havíem vist en el model anterior (*TBPatch*), va mostrar-se com un factor crucial per controlar el creixement de la lesió indicant, a més, que la distància de la lesió inicial a la membrana més propera podia jugar un paper important en el procés de control.

Un altre resultat important d'aquest model va ser que la dinàmica macroscòpica de creixement del radi o el volum de la lesió, resultant de la interacció complexa entre tots els elements considerats, seguia una equació logística, un model matemàtic de creixement molt senzill emprat en múltiples camps. Aquest resultat seria de gran utilitat en l'escala següent, la del pulmó, ja que permetria incorporar la dinàmica de creixement de les lesions de forma molt simple.

4.2. L'arbre bronquial i la reinfecció endògena

En la secció anterior ens hem centrat en la dinàmica local d'interacció entre bacils, macròfags i els diversos elements del sistema immunitari. A més a més, durant aquest procés es produeix un drenatge dels bacils a través del fluid alveolar cap al tracte gastrointestinal, per on els bacils seran eliminats de l'organisme. Alhora, però, aquest drenatge permetria la reinfecció endògena d'altres zones del pulmó a través de l'arbre bronquial, on el cicle infectiu comença de nou: aquest procés és el que es coneix com a *hipòtesi dinàmica*, i va ser postulada per Cardona (2009).

En el cas d'una infecció latent, la hipòtesi dinàmica estableix que les diverses lesions generades successivament en diverses zones del pulmó van essent controlades pel sistema immunitari i encapsulades pels fibroblasts, per finalment calcificar-se. D'aquesta manera, no hi ha simptomatologia i s'evita també la formació d'aerosols amb presència de *Mtb* que puguin infectar terceres persones. Aquest procés es pot allargar durant anys, ja que la reinfecció endògena va permetent l'aparició de noves lesions que, si tot va bé, seran controlades. La càrrega bacil·lar anirà disminuint progressivament a mesura que els bacils són drenats cap al tracte intestinal, però no es pot assegurar que arribin a eliminar-se del tot. En general, la probabilitat que la infecció derivi en una TB activa va disminuint progressivament amb el temps.

En el cas de persones immunocompetents és habitual que la malaltia es desenvolupi quan, en el procés de reinfecció endògena, s'afecta el lòbul superior del pulmó, cosa que pot ocórrer fins i tot uns quants anys després d'haver estat infectat. En aquest espai les condicions físiques afavoreixen l'acumulació de macròfags, que atrauen una resposta inflamatòria per neutròfils, permetent el creixement extracel·lular dels bacils sobre els detritus dels neutròfils i la generació de lesions més grans i difícilment controlables. En aquests casos el teixit s'acaba destruint, donant lloc a la líquefacció de la zona afectada.

En una nova línia de treball, vam voler implementar la hipòtesi dinàmica en un model computacional per tal de testar-ne la versemblança i les implicacions. Per fer-ho, vam construir un model basat en agents molt simple per descriure el creixement de les lesions, on aquestes eren considerades les entitats fonamentals (és a dir, sense entrar en la seva morfologia i composició). La dinàmica de les lesions està governada per tres regles bàsiques, basades en observacions experimentals prèvies de l'equip de la UTE i dels resultats dels models previs: (1) el seu creixement, que es modelitza amb una funció logística; (2) la fusió de lesions properes que entren en contacte, donant lloc a una nova lesió resultant més gran; i (3) la proliferació de noves lesions filles a partir d'una lesió mare, de forma proporcional a la mida i inversament proporcional a l'edat de la mare (figura 8). Aquest model el vam anomenar *bubble model*, ja que estava inspirat en la dinàmica de coalescència de les bombolles de sabó. Els primers resultats van aconseguir explicar la dinàmica que s'havia observat en un model animal de ratolí, constatant que l'aparició de lesions grans com a resultat de la fusió de lesions més petites era un mecanisme essencial de progressió de la malaltia (Marzo *et al.*, 2014; Prats *et al.*, 2016a).

Per poder abordar la reinfecció endògena necessitàvem implementar aquest *bubble model* en un pulmó virtual, de manera que la proliferació de noves lesions pogués donar-se a través del seu arbre bronquial (figura 8). En aquest cas vam poder comptar amb dades de *minipigs* obtingudes per l'equip de la UTE (figura 9), en un model experimental d'infecció latent. Es tractava d'imatges de TAC de diversos *minipigs*, que havien estat prèviament analitzades per l'equip de radiòlegs (Bechini, 2016). A partir de les imatges vam generar les superfícies pulmonars exteriors, i a l'interior hi vam fer construir un arbre bronquial a partir d'un model iteratiu de bifurcacions successives (Català *et al.*, 2020b). Finalment, vam implementar el *bubble model* en aquest pulmó virtual i, després de calibrar-lo amb les dades experimentals, vam fer diversos experiments *in silico* per explorar el pas d'infecció latent a malaltia activa. Els resultats van mostrar que la reinfecció endògena a través de l'arbre bronquial podia explicar les observacions experimentals i, per tant, la hipòtesi dinàmica era possible en el sentit que la reinfecció endògena pot explicar el manteniment en el temps d'una infecció latent. Al seu torn, els experiments virtuals van mostrar que una resposta inflamatòria exagerada o bé una resposta moderada combinada amb

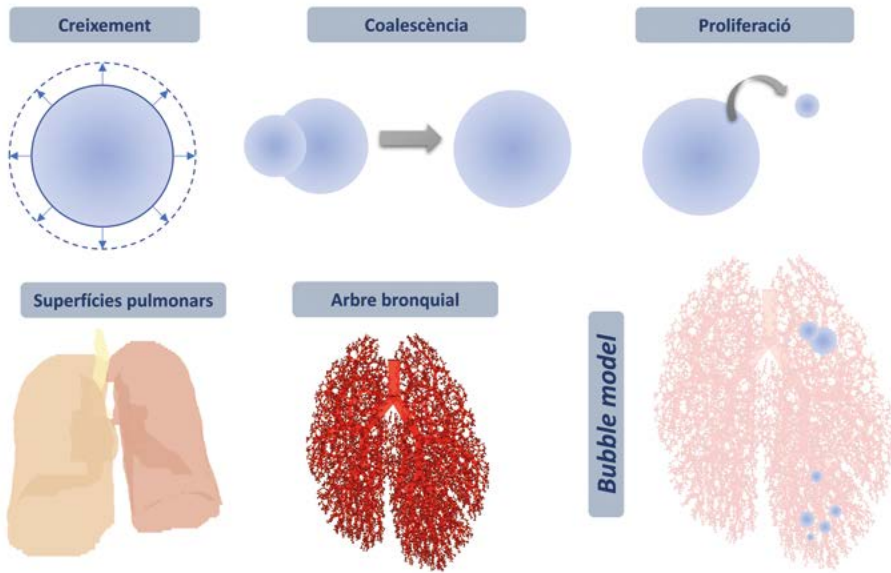


FIGURA 8. Elements bàsics del *bubble model*. En la part superior, dinàmica de les lesions com a agents bàsics del model: creixement, coalescència i proliferació. A baix, pulmó virtual de *minipig* on s'implementa, consistent en les superfícies pulmonars obtingudes d'imatges de TAC i l'arbre bronquial. Finalment, representació del model de lesions implementat en el pulmó virtual.
FONT: Elaboració pròpia.

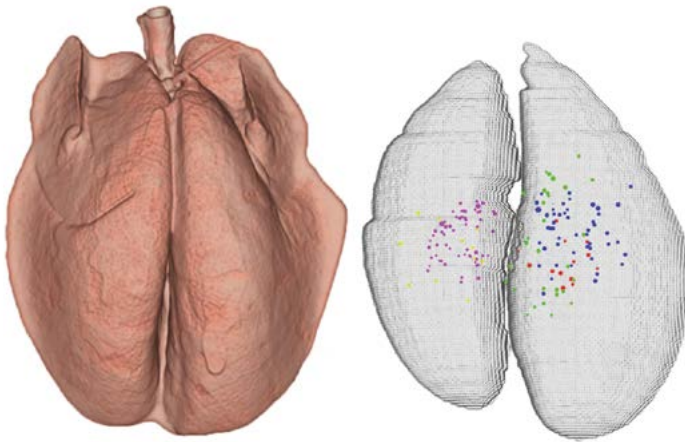


FIGURA 9. *Esquerra*: imatge de la superfície d'uns pulmons de *minipig* obtinguda per TAC. *Dreta*: localització i mida de les lesions obtingudes de l'anàlisi per TAC de cinc pulmons de *minipig* amb infecció tuberculosa latent.
FONT: Adaptada de Català, 2021.

un menor drenatge poden ser desencadenants de la malaltia activa. En relació amb el darrer factor, el menor drenatge, podria ser un dels elements que explicaria la major prevalença de la malaltia en els lòbuls superiors.

4.3. Més enllà de la biologia: factors socioeconòmics

A nivell epidemiològic, els principals reptes per al control de la TB inclouen la detecció precoç, el control de la transmissió en entorns de gran densitat de població i la lluita contra la resistència als antibiòtics. A més, el gran nombre d'infeccions latents que poden reactivar-se en condicions desfavorables dificulta detectar-les i prevenir la seva progressió cap a formes actives de la malaltia. En aquest àmbit, els factors socioeconòmics hi tenen un paper crucial, tal com mostra el fet que la incidència de TB és més gran en països del Sud global. De fet, s'ha vist que una estratègia important per reduir l'impacte de la tuberculosi és, precisament, la lluita contra la pobresa (Jesus *et al.*, 2025).

La pobresa, l'accés limitat a serveis de salut i condicions de vida precàries com l'amuntegament o la mala ventilació augmenten significativament el risc de transmissió de la malaltia. A més, les desigualtats en l'accés a diagnòstics i tractaments eficaços contribueixen a la perpetuació de la infecció, especialment en comunitats o països amb sistemes de salut fràgils. La inseguretat alimentària i la mala nutrició debiliten el sistema immunitari, afavorint la progressió de les infeccions latents cap a formes actives de TB. A través de models computacionals, és possible analitzar l'impacte d'aquests factors socioeconòmics sobre les dinàmiques de la malaltia, identificant àrees vulnerables i poblacions en risc. Això permet ajudar en el disseny d'estratègies d'intervenció ajustades a cada context socioeconòmic, contribuint a la millora de la planificació d'iniciatives de salut pública i oferint eines per avançar cap a una resposta sanitària més equitativa i eficaç.

Segons les dades de l'Agència de Salut Pública de Barcelona (Millet *et al.*, 2024), la incidència al districte de Ciutat Vella és significativament més elevada que la incidència global de la ciutat (per exemple, 37,4 *versus* 16,8 per 100.000 habitants el 2022). De fet, la incidència entre la població nascuda fora d'Espanya és, sistemàticament, més elevada que la incidència entre la població nascuda a l'estat (un factor 4, els darrers deu anys). El diagnòstic precoç és la millor eina per al control de la TB en un entorn on es disposa d'atenció sanitària i d'accés al tractament per a tots els ciutadans: en primer lloc, per controlar el progrés de la malaltia en el pacient; en segon lloc, perquè amb un estudi de contactes eficient es poden tallar cadenes de contagi i prevenir la transmissió.

En aquest context, vam desenvolupar un model basat en agents (model *EpiTB*, esquematitzat en la figura 10) per estudiar la propagació i el control de la TB al

districte de Ciutat Vella on, entre altres factors, es tenia en compte l'origen autòcton o immigrant de les persones (Prats *et al.*, 2016b). L'any 2012, el govern estatal havia aprovat una reforma del sistema de salut en què s'excloïa de l'atenció sanitària els immigrants adults indocumentats (BOE-A-2012-10477). Malgrat que a Barcelona no es va arribar a implementar aquesta mesura, vam utilitzar el simulador per explorar, mitjançant experiments virtuals, els efectes sobre la incidència poblacional de TB a llarg termini d'una reforma transitòria (dos o cinc anys) o permanent. Els resultats van mostrar que, fins i tot en el cas que la reforma estigués vigent durant un període de dos anys, els efectes a escala poblacional es prolongarien més enllà de deu anys (figura 10).

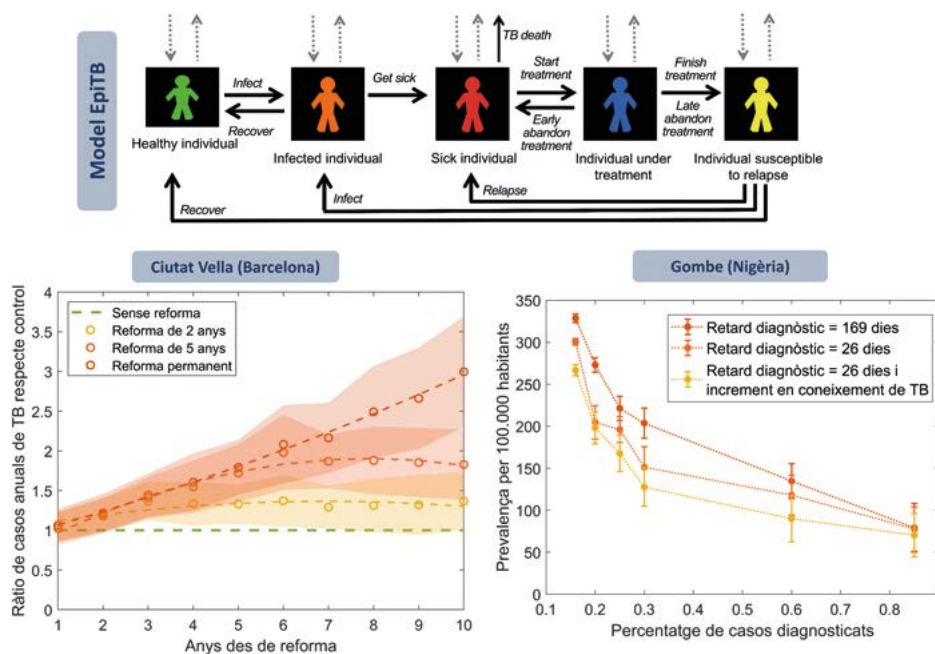


FIGURA 10. *Superior*: model ABM *EpiTB* per a l'estudi de la transmissió de la tuberculosi en una comunitat. Experiments virtuals. *Esquerra*: impacte d'una reforma del sistema sanitari que deixés fora els immigrants de forma transitòria o permanent en la incidència anual de TB a Ciutat Vella (Barcelona). *Dreta*: reducció de la prevalença amb un increment de diagnòstic a Gombe (Nigèria), combinat amb una reducció del retard diagnòstic i amb un augment del coneixement per part de la població.

FONT: Adaptades de Prats *et al.*, 2016b, Ahmad, 2020.

En un treball posterior, vam adaptar el simulador *EpiTB* per estudiar la situació de la tuberculosi a l'estat de Gombe (Nigèria) (Ahmad, 2020). Nigèria, amb una població de més de 220 milions d'habitants, és el país més poblat d'Àfrica, amb més d'un 50 % de la població en situació de pobresa, i un dels vuit països amb més gran presència de TB. La seva incidència estimada, al voltant dels 220 casos anuals per 100.000 habitants, s'ha mantingut estable durant la darrera dècada. El programa nigerià de control de la TB ofereix tractament gratuït, però l'accés als serveis de salut es veu complicat per la coexistència de pràctiques mèdiques tradicionals i espirituals, així com per la distància i l'accessibilitat dels serveis sanitaris, que sovint no són la primera opció per a les persones que busquen atenció mèdica. Es va realitzar un treball de camp previ per analitzar la casuística a la regió de Gombe, on vam constatar el baix percentatge de casos diagnosticats, les dificultats d'accés al diagnòstic i tractament i la manca de coneixement en la població sobre les vies de transmissió i simptomatologia de la TB. Amb les dades del treball de camp i els resultats d'un model en compartiments que havíem ajustat a escala de país (Ahmad *et al.*, 2018), es va poder parametritzar el simulador *EpiTB* per a la regió de Gombe, i es va analitzar una combinació de tres estratègies per valorar-ne l'impacte poblacional: un increment del percentatge de casos diagnosticats, una reducció del retard diagnòstic i un augment del coneixement de la TB per part de la població. La figura 10 mostra un resum dels resultats obtinguts, on es pot apreciar l'impacte potencial de les diverses mesures en la prevalença de la TB a Gombe.

5. CONCLUSIONS I TRES AFORISMES DE WAGENSBERG

Els resultats presentats en aquest text són només alguns exemples de la col·laboració entre la UTE i BIOCOM-SC. El treball conjunt ha passat també per l'aplicació de models en l'estudi dels cultius *in vitro* de *Mtb* (Cáceres *et al.*, 2012 i 2013), el desenvolupament d'un model en compartiments a nivell sistèmic (pulmons-melsa-nodes limfàtics) per entendre certs aspectes de la dinàmica de la resposta immunitària (Vilaplana *et al.*, 2014), o la formulació d'un model epidemiològic en compartiments per donar explicació a l'evolució de la tuberculosi durant el Paleolític i el Neolític (Cardona *et al.*, 2022), entre d'altres. La col·laboració estable i prolongada al llarg dels anys ha fet possible trencar barreres conceptuais i de llenguatge i, per tant, plantejar nous reptes que no haurien sorgit si l'entorn de treball no hagués estat realment interdisciplinari.

El fet que els clínics i els experimentals estiguin familiaritzats amb les possibilitats i, sobretot, amb les limitacions de la modelització computacional, conjuntament amb el fet que els modelitzadors coneguem de primera mà la casuística,

les dificultats i els condicionants del treball experimental, permet que es puguin difuminar els límits entre disciplines i que emergeixin aquestes noves preguntes que, en paraules del gran Jorge Wagensberg, són revolució («Canviar de resposta és evolució. Canviar de pregunta és revolució»). Al llarg d'aquests anys hem tingut el privilegi d'experimentar com la conversa entre investigadors de disciplines diferents és un motor excel·lent per fer avançar el coneixement, com també deia el mateix Wagensberg («Conversar és una bona idea perquè, en general, no ignorem el mateix»). I és que aquesta conversa sostinguda en el temps, aquest treball conjunt des de la base, des de les idees nues, és l'essència del treball interdisciplinari («La interdisciplinarietat no consisteix a creuar resultats finals, sinó idees nues»).

En la mateixa línia, des de BIOCOM-SC hem treballat amb especialistes d'altres entorns i institucions per abordar qüestions relacionades amb altres malalties infeccioses: malària, malaltia de Chagas, grip, COVID-19, leishmaniosi, VIH i infeccions en població pediàtrica com el virus respiratori sincicial, l'escarlatina, la boca-mà-peu o l'herpangina. Hi hem treballat amb equips de l'entorn de l'atenció primària i hospitalària, de laboratoris clínics, de salut pública, de cooperació, de farmacèutiques, d'altres centres de recerca i universitats o de l'àmbit de la computació d'altres prestacions, entre d'altres. De fet, si el treball interdisciplinari ja és interessant *per se*, quan aquest té impacte i transcendència social, tant en l'entorn més proper com en el més llunyà i, sovint, més desafavorit o oblidat, el seu interès s'amplifica. Perquè una recerca interdisciplinària resulti transdisciplinària i acabi tenint aquest impacte, cal que també sigui intersectorial: ha d'involucrar professionals de l'àmbit de la recerca i l'atenció sanitària, però també de l'àmbit social i polític, en el sentit més ampli.

6. EPÍLEG

Tal com mencionava a l'inici, en aquest treball hi ha participat, en un moment o altre, una llarga llista d'estudiants de grau, doctorands i *postdocs*. Aquests són alguns als quals m'agradaria reconèixer i agrair, com a part imprescindible d'aquest projecte: Marta Alcalde, Carles Barril, Laura Bonachi, Júlia Cabrera, Neus Cáceres, Beatriz Eguzkitzka, Joan Francesc Gilabert, Ferran González, Miguel Luengo, Sergi Macià, Elena Marzo, Núria Mercadé, Fernando Muñoz, Aida Perramon, Bernat Puig, Edgar Sánchez, Marina Vegué, Júlia Vila i Inmaculada Villanueva.

REFERÈNCIES BIBLIOGRÀFIQUES

- AHMAD M. R. (2020). «Multiapproach computational modelling of tuberculosis. Understanding its epidemiological dynamics for improving its control in Nigeria». Universitat Politècnica de Catalunya [tesi doctoral]. En línia: <<https://upcommons.upc.edu/handle/2117/328427>>.
- AHMAD, N. [et al.] (2018). «Analyzing Policymaking for Tuberculosis Control in Nigeria». *Complexity*: 9253846. DOI: 10.1155/2018/9253846.
- BECHINI, J. (2016). «Estudio de la tuberculosis pulmonar mediante Tomografía Computarizada Multidetector en un modelo experimental de minipig». Universitat Autònoma de Barcelona [tesi doctoral]. En línia: <https://ddd.uab.cat/pub/tesis/2017/hdl_10803_400765/jbb1de1.pdf>.
- CACERES, N. [et al.] (2012). «Low dose aerosol fitness at the innate phase of murine infection better predicts virulence amongst clinical strains of *Mycobacterium tuberculosis*». *PLoS One* 7(1):e29010. DOI: 10.1371/journal.pone.0029010. [Versió en Epub: 3 gener 2012. Erratum in: *PLoS One*. 2019 Sep 17;14(9):e0222794. DOI: 10.1371/journal.pone.0222794.]
- CACERES, N. [et al.] (2013). «Evolution and role of corded cell aggregation in *Mycobacterium tuberculosis* cultures». *Tuberculosis* (Edimburg) 93(6):690-8. DOI: 10.1016/j.tube.2013.08.003.
- CARDONA, P. J. (2009). «A Dynamic Reinfection Hypothesis of Latent Tuberculosis Infection». *Infection* (abril); 37(2):80-6. DOI: 10.1007/s15010-008-8087-y. [Versió en Epub: 23 març 2009.]
- CARDONA, P. J.; CATALÀ, M.; PRATS, C. (2022). «The Origin and Maintenance of Tuberculosis Is Explained by the Induction of Smear-Negative Disease in the Paleolithic». *Pathogens* 11(3):366. DOI: 10.3390/pathogens11030366.
- CARDONA, P. J.; PRATS, C. (2016). «The Small Breathing Amplitude at the Upper Lobes Favors the Attraction of Polymorphonuclear Neutrophils to *Mycobacterium tuberculosis* Lesions and Helps to Understand the Evolution toward Active Disease in An Individual-Based Model». *Front Microbiol* 7:354. DOI: 10.3389/fmicb.2016.00354.
- CARDONA, P. J.; RUIZ-MANZANO, J. (2004). «On the nature of *Mycobacterium tuberculosis*-latent bacilli». *Eur Respir J*. 24(6):1044-51. DOI: 10.1183/09031936.04.00072604.
- CATALÀ, M. [et al.] (2020a). «A reaction-diffusion model to understand granulomas formation inside secondary lobule during tuberculosis infection». *PLoS One* 15(9):e0239289. DOI: 10.1371/journal.pone.0239289.
- (2020b). «Modelling the dynamics of tuberculosis lesions in a virtual lung: Role of the bronchial tree in endogenous reinfection». *PLoS Comput Biol* 16(5):e1007772. DOI: 10.1371/journal.pcbi.1007772.
- CATALÀ, M. (2021). «Mathematical modelling to study infectious diseases: from understanding to prediction». Universitat Politècnica de Catalunya [tesi doctoral]. En línia: <<https://upcommons.upc.edu/handle/2117/358138>>.
- CHOWELL, G.; NISHIURA, H.; VIBOUD, C. (2012). «Modeling rapidly disseminating infectious disease during mass gatherings». *BMC Med* 10:159. DOI: 10.1186/1741-7015-10-159.
- DE VRIES, G. [et al.] (2014). «Tuberculosis in European Union Big Cities Working Group. Epidemiology of tuberculosis in big cities of the European Union and European Economic Area countries». *Euro Surveill* 19(9):20726. DOI: 10.2807/1560-7917.es2014.19.9.20726.

- HAEFNER J. W. (2005). *Modeling biological systems. Principles and Applications*. Nova York: Springer.
- HASTY, J. [et al.] (2001). «Computational studies of gene regulatory networks: in numero molecular biology». *Nat Rev Genet* 2(4):268-79. DOI: 10.1038/35066056.
- HOUBEN R. M.; DODD, P. J. (2016). «The global burden of latent tuberculosis infection: a re-estimation using mathematical modelling». *PLoS Med* 13:e1002152. DOI: 10.1371/journal.pmed.1002152.
- JESUS, G. S. [et al.] (2025). «Effects of conditional cash transfers on tuberculosis incidence and mortality according to race, ethnicity and socioeconomic factors in the 100 Million Brazilian Cohort». *Nat Med* (3 gener). DOI: 10.1038/s41591-024-03381-0.
- LÓPEZ, M. [et al.] (2024). *Informe anual 2022 Situació epidemiològica i tendència de l'endèmia tuberculosa a Catalunya*. Barcelona: Xarxa de Vigilància Epidemiològica de Catalunya, Agència de Salut Pública de Catalunya, Departament de Salut, Generalitat de Catalunya. En línia: <https://scientiasalut.gencat.cat/bitstream/handle/11351/11216/tuberculosi_catalunya_2022.pdf?sequence=2&isAllowed=y>.
- MARZO, E. [et al.] (2014). «Damaging role of neutrophilic infiltration in a mouse model of progressive tuberculosis». *Tuberculosis* (Edimburg) (gener);94(1):55-64. DOI: 10.1016/j.tube.2013.09.004.
- MENZIES, N. A. [et al.] (2018). «Progression from latent infection to active disease in dynamic tuberculosis transmission models: a systematic review of the validity of modelling assumptions». *Lancet Infect Dis* 18:e228-e38. DOI: 10.1016/S1473-3099(18)30134-8.
- MILLET, J. P. [et al.] (2024). *La Tuberculosi a Barcelona. Informe 2022*. Barcelona: Agència de Salut Pública de Barcelona.
- NIELSEN, E. I.; FRIBERG, L. E. (2013). «Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of antibacterial drugs». *Pharmacol Rev* 65(3):1053-90. DOI: 10.1124/pr.111.005769.
- PRATS, C. [et al.] (2016a). «Local Inflammation, Dissemination and Coalescence of Lesions Are Key for the Progression toward Active Tuberculosis: The Bubble Model». *Front Microbiol* (febrer) 2;7:33. DOI: 10.3389/fmicb.2016.00033.
- (2016b). «Individual-Based Modeling of Tuberculosis in a User-Friendly Interface: Understanding the Epidemiological Role of Population Heterogeneity in a City». *Front Microbiol* 6:1564. DOI: 10.3389/fmicb.2015.01564.
- REIJNEVELD, J. C. [et al.] (2007). «The application of graph theoretical analysis to complex networks in the brain». *Clin Neurophysiol* 118(11):2317-31. DOI: 10.1016/j.clinph.2007.08.010.
- SLIWOSKI, G. [et al.] (2013). «Computational methods in drug discovery». *Pharmacol Rev* 66(1):334-95. DOI: 10.1124/pr.112.007336.
- SLOOT, P. M.; HOEKSTRA, A. G. (2010). «Multi-scale modelling in computational biomedicine». *Brief Bioinform* 11(1):142-52. DOI: 10.1093/bib/bbp038.
- UK HEALTH SECURITY AGENCY (2024). *Tuberculosis in England, 2024 report*. En línia: <<https://www.gov.uk/government/publications/tuberculosis-in-england-2024-report>> (data d'accés: 11/01/2025).
- VILAPLANA, C. [et al.] (2014). «To achieve an earlier IFN- γ response is not sufficient to control *Mycobacterium tuberculosis* infection in mice». *PLoS One* 9(6):e100830. DOI: 10.1371/journal.pone.0100830.

- WAGENSBERG, J. (2013). «El pensament interdisciplinari». *Mètode* 78. València: Universitat de València.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION (2018). *Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management*. Ginebra: World Health Organization. En línia: <<https://www.who.int/publications/i/item/9789241550239>>.
- (2024). *Global tuberculosis report*. Ginebra: World Health Organization. En línia: <<https://www.who.int/publications/i/item/9789240101531>>.

