Estabilidade de modelo de infecção por HTLV-I com função resposta CTL sigmoidal de grau n

Najla Varalta[1], Marcos Silveira[2]
[1]Departamento de Engenharia Mecânica, UNESP, Bauru, SP
[2]Departamento de Engenharia Mecânica, UNESP, Bauru, SP

Introdução

Diversos modelos matemáticos foram propostos para estudar a progressão de infecções virais. Existe uma variação considerável nas estimativas de parâmetros biológicos, como taxas de transmissibilidade viral, proliferação e morte de células T. Portanto, aqui é apresentado um estudo do comportamento do sistema imunológico quando estimulado pelo HTLV-I, determinando a sensibilidade do sistema com relação a taxa de mortalidade de células infectadas e ao coeficiente de transmissibilidade [1].

Modelagem para a infecção do HTLV-I

Lang e Li (2012) estudaram os diferentes tipos de equilíbrio em um modelo de HTLV-I, associado a quando o organismo não tem infecção, é um hospedeiro assintomático, ou tem desenvolvimento de HAM/TSP. O modelo descreve a relação entre células T CD4$^+$ não-infectadas (x), células T CD4$^+$ infectadas (y) e linfócitos T citotóxicos (CTL) (z). O modelo não leva em consideração a população de vírus, pois o HTLV-I não é presente no sangue como partículas virais livres [2]. O modelo de EDOs acopladas é expresso por

$$\dot{x} = \lambda - \beta xy - dx \quad \dot{y} = \sigma\beta xy - pyz - ay \quad \dot{z} = cyf(z) - bz \tag{6.12}$$

na qual a função de resposta CTL é dada por $f(z) = z^n/(z^n + \alpha)$; λ, β e d são as taxas de produção, infecção e morte de células CD4$^+$ não-infectadas (x); σ, p e a são as taxas de sobrevivência após infecção, lise intermediada por CTL e morte de células T CD4$^+$ infectadas (y); c e b são as taxas de proliferação e morte de CTL (z); n e α são parâmetros da função resposta CTL. A capacidade de resposta do CTL depende da frequência de contato e a efetividade de ligação entre receptores de células T e as moléculas MHC-I.

[1]najlavaralta@gmail.com
[2]m.silveira@feb.unesp.br

Análise de Estabilidade

No âmbito biológico, um ponto de equilíbrio pode ser interpretado como o estado em que o paciente não apresenta infecção, ou tem uma infecção contínua [3]. Para essa análise, os pontos de equilíbrio do sistema (6.12) são dados em termos da função do CTL em relação ao parâmetro n. Assim, os pontos de equilíbrio satisfazem

$$\lambda - \beta xy - dx = 0, \quad \sigma\beta xy - pyz - ay = 0, \quad cy\left[\frac{z^n}{z^n+\alpha}\right] - bz = 0. \tag{6.13}$$

Fazendo manipulações algébricas, os pontos de equilíbrio são:

$$\frac{\lambda\sigma\beta - da}{\sigma\beta} = \frac{1}{\sigma\beta c}\left\{\beta bpz^2 + (dpc+\beta ba)z^1 + \beta b\alpha pz^{2-n} + \beta ba\alpha z^{1-n}\right\},$$

$$y = \frac{b}{c}z^{1-n}(z^n+\alpha), \qquad x = \frac{a+pz}{\sigma\beta}. \tag{6.14}$$

Note que, quando $n = 1$ na função sigmoidal da resposta do CTL, tem-se

$x = \frac{a+pz}{\sigma\beta}, \quad y = \frac{b}{c}(z+\alpha),$

$\frac{1}{\sigma\beta c}\{\lambda\sigma\beta c - a(dc+\beta b\alpha) - z[p(dc+\beta b\alpha)+\beta ba] - z^2[p\beta b]\} = 0.$

Ou seja, é um caso particular do caso generalizado proposto.

Conclusões

Neste trabalho, mostrou-se que as expressões para os pontos de equilíbrio e critérios de estabilidade são dados como função da taxa de mortalidade do CTL, a taxa de lise mediada por CTL e o expoente n da função sigmoidal da resposta do CTL. A análise de sensibilidade paramétrica mostra que há várias áreas em que mais de um estado estável é possível, e mais estudos são necessários para determinar qual estado predomina. A forma da função de resposta de CTL é visto para influenciar o valor de equilíbrio das três populações, e também a estabilidade de cada ponto.

Referências

[1] B. Asquith and C. R. M. Bangham, The Role of Cytotoxic T Lymphocytes in Human T-cell Lymphotropic Virus Type 1 Infection, *J. theor. Biol.*, volume 207, 65-79, 2000. DOI: 10.1006/jtbi.2000.2156.

[2] J. Lang and M. Y. Li, Stable and transient periodic oscillations in a mathematical model for CTL response to HTLV-I infection, *J. Math. Biol.*, volume 65, 181-199, 2012. DOI: 10.1007/s00285-011-0455-z.

[3] M. A. Nowak and R. M. May, *Virus dynamics: mathematical principles of immunology and virology*. Oxford University Press, 2000.