

Modelo matemático de la Respuesta inmune

1st Jamer Jose Rebolledo Quiroz
dept. of Sciences
Universidad EAFIT
Medellin, Colombia
jjrebolleq@eafit.edu.co

2nd Alejandra Ossa Yepes
dept. of Sciences
Universidad EAFIT
Medellin, Colombia
aossay@eafit.edu.co

Abstract—Para esta practica se utilizo un sistema de orden 2 que modela la respuesta inmune para todo tipo de objetivo, en el cual el mayor objetivo es diseñar un control del sistema lineal discreto por retroalimentación de estado y después simular el controlador en el sistema no lineal para poder observar la estabilidad del sistema a diferentes valores, por ultimo se presenta un análisis de sensibilidad e incertidumbre en los parámetros del sistema para analizar el comportamiento del controlador a parámetros sensibles.

Index Terms—

I. INTRODUCCIÓN

A. Planteamiento del problema

El sistema inmune no existe en un órgano definido. Es un conjunto de tejidos, células y moléculas que interactúan y forman un frente común para integrar una respuesta: la llamada respuesta inmune. La mayoría de las veces esta respuesta es de naturaleza defensiva y se produce ante un agente exógeno o endógeno, que resulta extraño al organismo, denominado antígeno. El sistema inmune está capacitado para reconocer lo que le es propio y así mantener la individualidad del organismo [2]. El objetivo del presente trabajo es considerar la relación entre el objetivo o agente externo y el sistema inmune como un bucle de retroalimentación por medio de un sistema dinámico sencillo que describen la relación entre estos comportamientos de defensa y ataque y aunque el modelo está fuertemente idealizado, demuestra cómo la combinación de unas pocas reglas propuestas de interacción no lineal entre el sistema inmunológico y sus objetivos son capaces de generar una considerable variedad de diferentes tipos de respuestas inmunológicas, muchas de ellas que se observan tanto experimental como clínicamente.

Se entiende como objetivo a cualquier material biológico como bacterias, virus o células tumorales inmunogénicas susceptibles a una respuesta inmunológica. El cambio temporal del objetivo como el tamaño de la población T está determinado por la diferencia entre su reproducción y su eliminación. Se supone que la tasa de reproducción es proporcional al tamaño del objetivo y la de eliminación como resultado de la interacción con componentes inmunes específicos (*efectores* E) es considerada proporcional a la tasa de contacto entre los objetivos y los efectores, por lo que se define como efectores a todo complejo celular que hace frente inmunológico.

El modelo matemático que representa este sistema es de orden 2 y esta constituido por tres términos no lineales de los cuales dos son funciones dependientes de los objetivos y de los efectores.

$$\frac{dT}{dt} = rT - kTE + u(t) \quad (1)$$

$$\frac{dE}{dt} = f(T) + g(E) - dE \quad (2)$$

Este sistema fue tomado del artículo [1] en donde el sistema de ecuaciones diferenciables ordinarias esta constituido por dos parámetros los cuales bastan para replica con éxito de los llamados modelos primario y secundario además, predice la existencia de un nivel de umbral para la cantidad de gérmenes patógenos o de células tumorales trasplantadas por las cuales el huésped es capaz de eliminar el organismo infeccioso o para rechazar el injerto del tumor.

Variables de estado	Descripción
$\frac{dT}{dt}$	Tamaño de la población de objetivos en el sistema (mol) en el tiempo t
$\frac{dE}{dt}$	Concentración de células inmunes en el sistema (mol) en el tiempo t

La ecuación (1) esta formada por la resta entre la tasa de reproducción r y la tasa de eliminación del objetivo k con respecto a la cantidad de efectores en el sistema, estas tasas son no negativas. La ecuación (2) puede medirse, por ejemplo, como la concentración de ciertas células inmunes, como las células T citotóxicas o por la concentración de ciertos anticuerpos. Se supone que la competencia inmune E está constituida por tres factores diferentes:

•

$$f(T) = p \frac{T^w}{m^v + T^v}$$

Describe la formación de celular debido a la presencia del objetivo, con las constantes positivas p , m , w y v con $w \leq v$

•

$$g(E) = s \frac{E^n}{c^n + E^n}$$

Describe un aumento autocatalítico de las células.

• $-dE$ Representa el tiempo de vida finito de la células o agentes inmunológicos competentes, con una muerte positiva constante de la tasa d .

B. Parámetros

Dado que el modelo es generalizado para cualquier clase de objetivo se encuentran constantes específicas para cada tipo de situación

Parámetro	Descripción	Unidades
r	Tasa de reproducción del objetivo por mol	$\frac{1}{mol \cdot sec}$
k	Tasa de eliminación del objetivo por mol	$\frac{1}{mol \cdot sec}$
p	Representa el tamaño de la piscina de precursores	<i>mol</i>
d	Representa la tasa de muerte de la célula	<i>sec</i>
s	Representa el tamaño de la piscina de precursores	<i>mol</i>
m	Constante relacionada con los efectores	Adm
c	Constante relacionada con los objetivos	Adm
w	$w \geq 1$	Adm
v	$v \geq w$	Adm
n	$n > 1$	Adm

Para la modelación del sistema se agrego una entrada $u(t)$ la cual permite generar la segunda infección en un determinado tiempo y esta fue agregada en la ecuación (1) la cual define el cambio en el tamaño de la población T con respecto al tiempo, y se define como sigue

$$u(t) = \begin{cases} 6 & \text{si } 0 \leq t \leq 1 \text{ o } 10 \leq t \leq 11 \\ 0 & \text{en otro caso} \end{cases} \quad (3)$$

II. VALIDACIÓN

Tomando los parámetros del artículo [1] para realizar una verificación del sistema se construyo un retrato de fase para la salida del sistema en la cual se evidencia similitud entre la Fig.1 y Fig.2

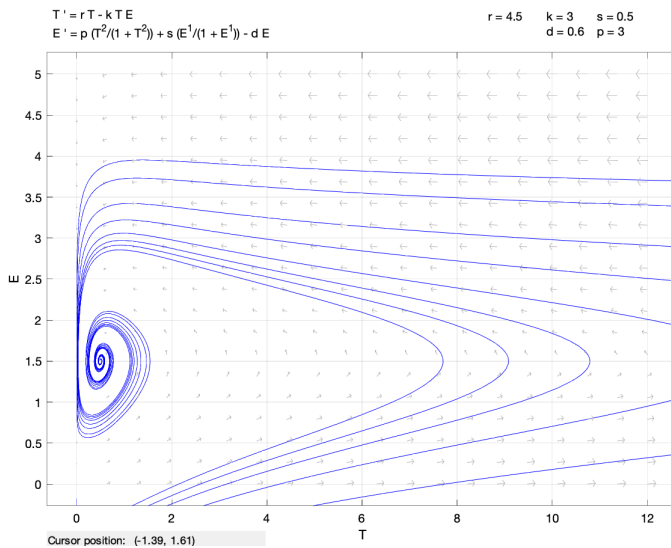


Fig. 1. Retrato de fase realizado en Matlab

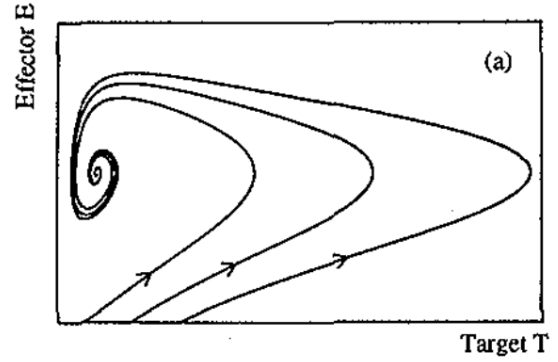


Fig. 2. Retrato de fase en el artículo [1]

A. Implementación en Simulink

Para la simulación del sistema se utilizaron los siguientes valores en los parámetros

TABLE I

Parámetros	valores
k	2
r	2.3
p	1
s	2.5
d	1
w	1
v	1
m	1
c	1
n	1

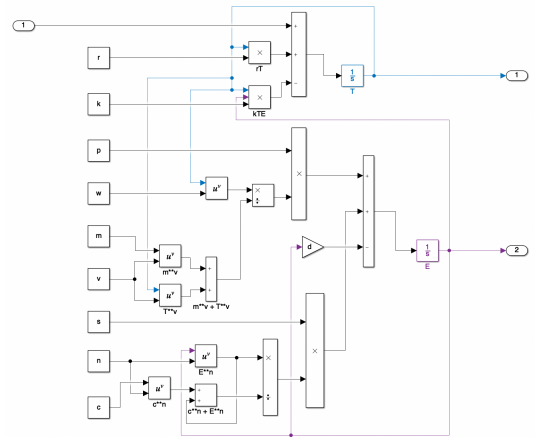


Fig. 3. Diagrama de bloques

Como el modelo de respuesta inmune normalmente tiene un comportamiento de segunda infección, se implemento una entrada que interfiere en el periodo, la cual se modela como un tren de pulsos de amplitud y periodo 10, en las figuras 4 y 6 se puede apreciar una comparación de las respuestas.

III. LINEALIZACIÓN

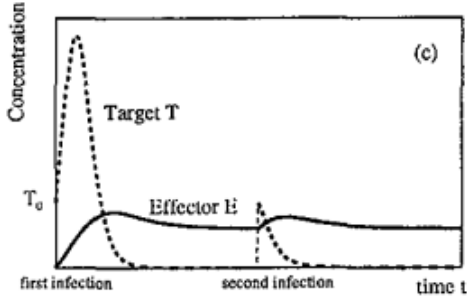


Fig. 4. Gráfica de $E(t)$ y $T(t)$

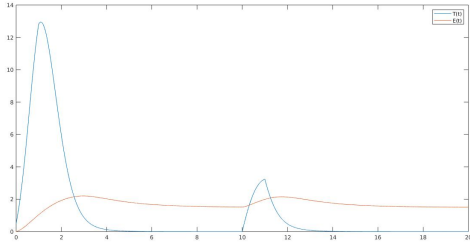


Fig. 5. Simulación de $E(t)$ y $T(t)$

la implementación de esta entrada en forma de pulso fue realizada por medio de una función de Matlab, en la cual se introduce el valor de u para cambiar amplitud de la curva y así generara la validez del modelo que se muestra en las figuras 4 y 6.

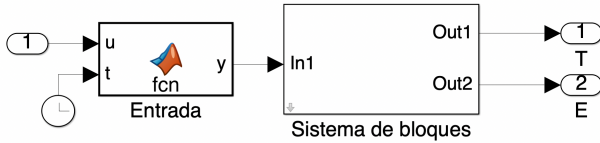


Fig. 6. Introducción del valor de u al sistema

También se realizó la comparación entre los métodos numéricos que utilizamos para realizar la simulación (Euler y Runge-Kutta 4) así como Simulink

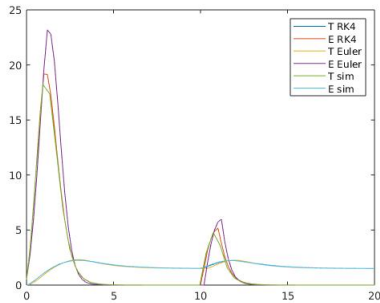


Fig. 7. Comparación entre los métodos de simulación

A. Curva de linealidad

Para hacer el análisis gráfico y tomar un valor para nuestra entrada, graficamos la curva de linealidad, donde se tomó como referencia el valor $u = 6$ para proseguir con la linealización. En la figura 8 se puede apreciar el resultado, la línea roja se traza para mostrar el intervalo sobre el que se observó un comportamiento lineal.

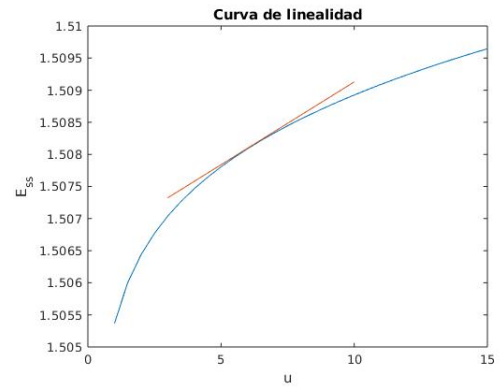
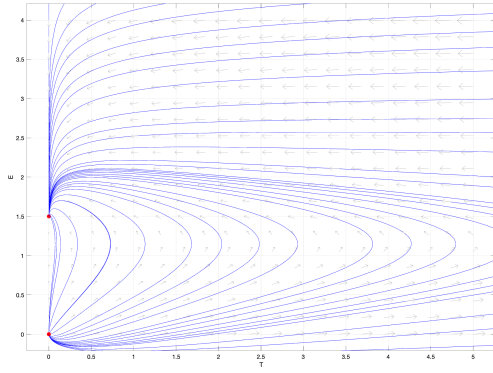


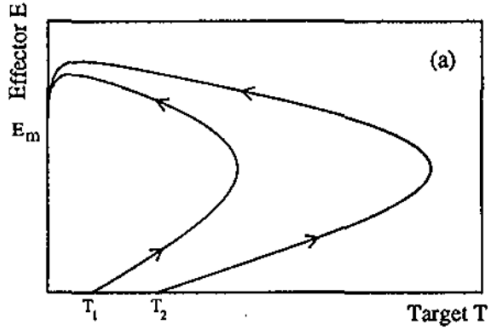
Fig. 8. Curva de linealidad

B. Puntos de equilibrio

Para la obtención de puntos de equilibrio se utilizó la función *pvasolve* y se comprobó su resultado analítico con el retrato de fase generado con *pplane8* utilizando los parámetros de la *Tabla 1*



(a) Retrato de fase con los parámetros de la Tabla 1



(b) Retrato de fase del artículo [1]

IV. CONTROL LINEAL DISCRETO DE REALIMENTACIÓN DEL ESTADO

Para la construcción de este control se discretizo el sistema continuo por medio de la función `c2d(S)` la cual arrojo las siguientes matrices

$$A = \begin{bmatrix} 0.4966 & 0 \\ 0.5223 & 0.5488 \end{bmatrix} \quad B = \begin{bmatrix} 0.7192 \\ 0.3282 \end{bmatrix}$$

$$C = \begin{bmatrix} 1 & 0 \\ 0 & 1 \end{bmatrix} \quad D = \begin{bmatrix} 0 \\ 0 \end{bmatrix}$$

Fig. 9. Control de retroalimentación del estado para el sistema continuo y discreto lineal

C. *Linmod*

Para linealizar nuestro modelo implementado en Simulink, usamos la función `linmod`, con los puntos de equilibrio calculados anteriormente $[0, 1.5]$ y es importante resaltar que para los próximos modelos no se considero la entrada mencionada anteriormente.

$$A = \begin{bmatrix} -0.7 & 0 \\ 1 & 0.5488 \end{bmatrix} \quad B = \begin{bmatrix} 1 \\ 0 \end{bmatrix}$$

$$C = \begin{bmatrix} 1 & 0 \\ 0 & 1 \end{bmatrix} \quad D = \begin{bmatrix} 0 \\ 0 \end{bmatrix}$$

D. Requerimientos de control

Dado que la matriz $M_c = [B \quad A*B \quad A^2*B]$ es invertible, el sistema es controlable.

$$M_c = \begin{bmatrix} 1 & -0.7 & 0.49 \\ 0 & 1 & -1.3 \end{bmatrix}$$

$\text{rank}(M_c) = 2$; es decir que el numero de variables que se pueden controlar es 2.

$\text{cond}(M_c) = 2.1444$; Como $k \geq 1$ la matriz esta bien condicionada.

Después de realizar este proceso se calculo K con el comando `acker` el cual nos da el controlador para nuestras dos variables de estado

$$K = [1.1037 \quad 0.7669]$$

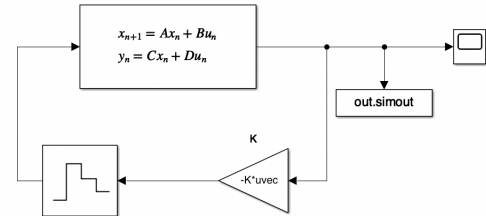
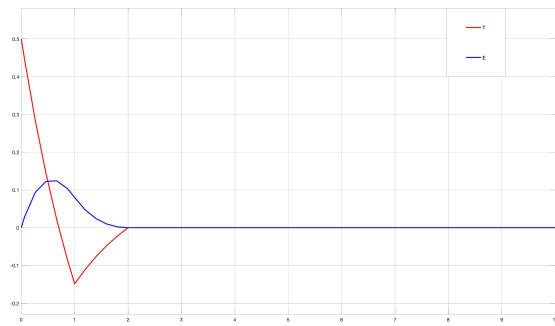
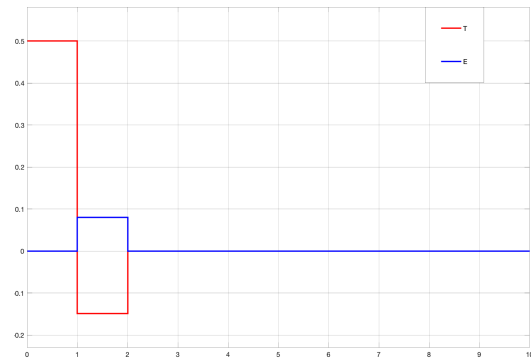


Fig. 10. Control lineal discreto por realimentación de estado



(a) Control de retroalimentación de estado en un sistema continuo



(b) Control de retroalimentación de estado en un sistema discreto

Fig. 11. Control de retroalimentación del estado para el sistema continuo y discreto lineal

V. SIMULACIÓN DE UN CONTROLADOR CON ADICIÓN DE UNA PERTURBACIONES EN UN SISTEMA NO LINEAL

La estructura del controlador se presenta en la figura 12 en donde se muestra el pulso, la saturación y la suma del punto de operaciones encontrado en la curva de linealidad con todos estos elementos se construyo el control para el sistema no lineal. Primero se comprobó el comportamiento del controlador en el sistema lineal y evidentemente en la figura 11 se observa la estabilidad tanto en el sistema lineal continuo como en el discreto.

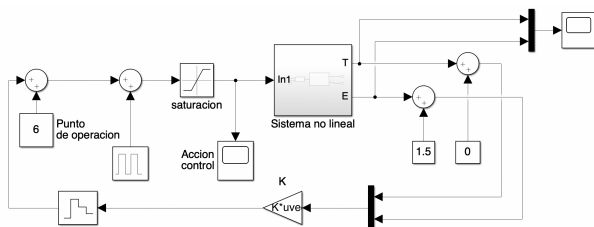


Fig. 12. Control de un sistema no lineal con perturbaciones

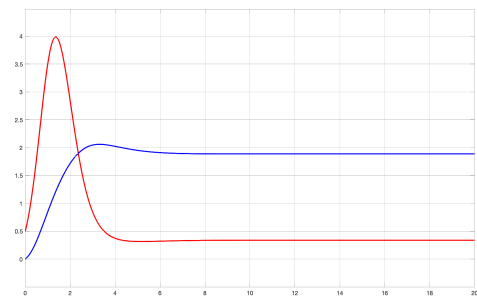


Fig. 13. Salidas del controlador para el sistema no lineal

VI. SIMULACIÓN DEL CONTROLADOR CON UNA ENTRADA DE TIPO ESCALÓN

Se probó el controlador usando un pulso con diferentes amplitudes, los valores tomados están dentro del rango de linealidad, los valores de la altura, así como los valores en estado estacionario de las variables se registran en la siguiente tabla:

Escalón unitario		
Altura	T_{ss}	E_{ss}
5	0.3390	1.8874
6	0.3390	1.8874
7	0.3390	1.8874

Pulso		
Periodos	T_{ss}	E_{ss}
5%	0.3390	1.8874
6%	0.3390	1.8874
7%	0.3390	1.8874

VII. ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD E INCERTIDUMBRE

Se variaron tanto las tasas de reproducción como de muerte, aumentando sus valores en 10, 20 y 30%, los resultados son presentados en las gráficas 14 y 15.

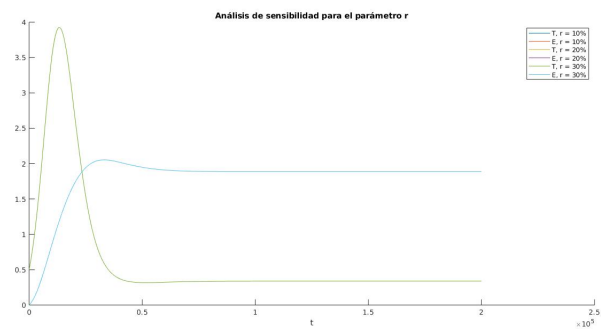


Fig. 14. Resultados al variar r

Como se pudo observar, estos parámetros no influyen de manera significativa sobre el control ni el sistema en las variaciones que se les hacen.

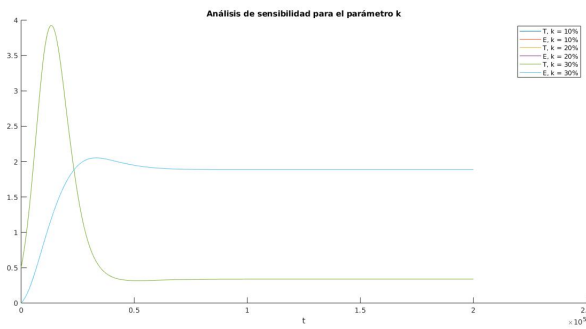


Fig. 15. Resultados al variar k

VIII. DISCUSIÓN

Dada la naturaleza del modelo se estableció la entrada $u(t)$ para generar la validación del modelo por medio de una función de Matlab generada dentro de Simulink, sin embargo para el diseño del controlador se utilizó solo la primera infección y se usó la entrada como cero. El controlador lineal obtenido funciona muy bien tanto para el sistema lineal continuo como el discreto por lo que al emplearlo en el sistema no lineal se evidencia una estabilidad en las dos variables de salida, siendo controlado el sistema. En el análisis de sensibilidad se evidencia muy poco cambio en perturbaciones en los parámetros en específico en la tasa de reproducción del objetivo (r) y la tasa de eliminación (k)

REFERENCES

- [1] U. an der Heiden H. Mayer, K. S. Zaenker. A basic mathematical model of the immune response, 1994.
- [2] Gloria Bertha Vega Robledo. Inmunología para el médico general la respuesta inmune, 2008. Recovered the day 30/05/2020 of <https://www.medigraphic.com/pdfs/facmed/un-2008/un083j.pdf>.