Controlo ótimo de um modelo de autoimunidade

André Costa, Bruno Araújo, Filipe Castro

Junho 2023

Índice

Populações de células e a sua atividade

- **Auto-antigénios** $\rightarrow$ Estimulam e ativam células T-autoreativas.
- **Células T-autoreativas** $\rightarrow$ Produzem Citoquinas responsáveis pelo desencadear de uma cascata inflamatória autoimune.
- **Células T-reguladoras e Killer** $\rightarrow$ Suprimem a atividade e eliminam auto-antigénios e células T-autoreativas.
- **Citoquinas IL-2** $\rightarrow$ Estimulam a proliferação e a atividade das células T-reguladoras e Killer.

Interações entre células

- Auto-antigénios e T-autoreativas
- Auto-antigénios e T-reguladoras e Killer
- T-autoreativas e T-reguladoras e Killer
- T-reguladoras e Killer e Citoquinas IL-2

Atividade

Auto-antigénios $\Uparrow$

T-autoreativas $\Uparrow$

Número de células

Auto-antigénios $\Uparrow$

T-autoreativas $\Uparrow$

Interações entre células

- Auto-antigénios e T-autoreativas
- Auto-antigénios e T-reguladoras e Killer
- T-autoreativas e T-reguladoras e Killer
- T-reguladoras e Killer e Citoquinas IL-2

Atividade

Auto-antigénios $\Downarrow$

T-reguladoras e Killer $-$

Número de células

Auto-antigénios $\Downarrow$

T-reguladoras e Killer $\Uparrow$

Interações entre células

- Auto-antigénios e T-autoreativas
- Auto-antigénios e T-reguladoras e Killer
- T-autoreativas e T-reguladoras e Killer
- T-reguladoras e Killer e Citoquinas IL-2

Atividade

T-autoreativas $\Downarrow$

T-reguladoras e Killer $-$

Número de células

T-autoreativas $\Downarrow$

T-reguladoras e Killer $-$

Interações entre células

- Auto-antigénios e T-autoreativas
- Auto-antigénios e T-reguladoras e Killer
- T-autoreativas e T-reguladoras e Killer
- T-reguladoras e Killer e Citoquinas IL-2

Atividade

T-reguladoras e Killer $\Uparrow$

Citoquinas IL-2 $-$

Número de células

T-reguladoras e Killer $\Uparrow$

Citoquinas IL-2 $-$

O estado interno do sistema biológico é descrito por um conjunto de funções de distribuição, $f_i(t, u)$, $i = 1, 2, 3, 4$, que dão o número de células da população p_i com atividade $u \in [0, 1]$ no tempo $t \geq 0$.

O número de células de uma população p_i num instante de tempo $t \geq 0$ é dado por

$$n_i(t) = \int_0^1 f_i(t, u) d_u$$

Modelo Macroscópico para Autoimunidade

O modelo macroscópico que descreve as interações entre as células é o seguinte,

$$A'(t) = p_{12}A(t)R(t) - d_{13}A(t)S(t) - d_1 A(t) \tag{1a}$$

$$R'(t) = p_{21}R(t)A(t) - d_{23}R(t)S(t) - d_2 R(t) \tag{1b}$$

$$S'(t) = p_{31}S(t)A(t) + p_{34}S(t)I(t) - d_3 S(t) \tag{1c}$$

$$I'(t) = -d_4 I(t), \tag{1d}$$

onde
$A(t) = n_1(t), R(t) = n_2(t), S(t) = n_3(t), I(t) = n_4(t)$
$p_{ij} \rightarrow$ taxa de proliferação das células da população p_i por interação com células da população p_j
$d_{ij} \rightarrow$ taxa de destruição das células da população p_i por interação com células da população p_j
$d_i \rightarrow$ taxa de morte natural das células da população p_i

Resolução numérica

Usamos **odeint** de scipy.integrate para resolver o sistema de equações e **pyplot** de matplotlib para criar os gráficos de evolução das variáveis do sistema(1).

Nestas simulações consideramos as seguintes taxas

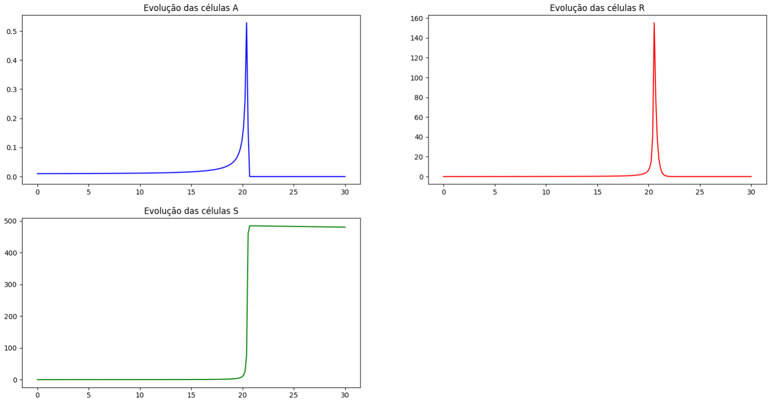
$$p_{12} = 1,\ p_{21} = 19,\ p_{31} = 20,\ p_{34} = 0,\ d_{12} = 0.45,\ d_{23} = 0.01,$$

$$d_1 = 0.001, d_2 = 0.001, d_3 = 0.001, d_4 = 0$$

e valores iniciais

$$A(0) = R(0) = S(0) = 0.01.$$

Evolução da população de células A,R e S



Modelo com imunoterapia

Introduzindo uma função de controlo x(t) no sistema macroscópico de autoimunidade obtém-se

$$A'(t) = p_{12}A(t)R(t) - d_{13}A(t)S(t) - d_1A(t) \tag{2a}$$
$$R'(t) = p_{21}R(t)A(t) - d_{23}R(t)S(t) - d_2R(t) \tag{2b}$$
$$S'(t) = p_{31}S(t)A(t) + p_{34}S(t)I(t) - d_3S(t) \tag{2c}$$
$$I'(t) = x(t) - d_4I(t), \tag{2d}$$

onde x(t) representa uma fonte externa de Citoquinas IL-2 injetada no corpo humano ao longo do tempo.

Problema do controlo ótimo

- A imunoterapia tem como objetivo controlar a proliferação de células da população R através da administração de IL-2.
- O objetivo do problema do controlo ótimo é reduzir o número de células R, minimizando em simultâneo a administração da injeção de IL-2.

Problema do controlo ótimo

De forma a resolver o problema do controlo ótimo define-se o funcional a minimizar como sendo

$$\int_0^{t_f} (\beta R(t) + \alpha x(t))dt,$$

onde t_f é o instante de tempo em que o tratamento acaba, $\alpha, \beta > 0$ são os pesos constantes das células R e da administração de IL-2, respetivamente.
O termo $\beta R(t)$ representa o número de células R que são eliminadas ao longo do tempo e o termo $\alpha x(t)$ reflete o efeito negativo da administração de IL-2 no paciente.

Problema do controlo ótimo

O problema do controlo ótimo tem como objetivo determinar

$$\min_{0 \leq x(t) \leq 1} \int_0^{t_f} (\beta R(t) + \alpha x(t)) dt$$

sujeito ao sistema macroscópico (2).

Sistema de equações do modelo com imunoterapia

O problema do controlo ótimo pode ser descrito pelo seguinte sistema (na forma de Mayer)

$$\min_{0 \leq x(t) \leq 1} Y(t_f) \tag{3a}$$

$$A'(t) = p_{12} A(t) R(t) - d_{13} A(t) S(t) - d_1 A(t) \tag{3b}$$

$$R'(t) = p_{21} R(t) A(t) - d_{23} R(t) S(t) - d_2 R(t) \tag{3c}$$

$$S'(t) = p_{31} S(t) A(t) + p_{34} S(t) I(t) - d_3 S(t) \tag{3d}$$

$$I'(t) = x(t) - d_4 I(t) \tag{3e}$$

$$Y'(t) = \beta R(t) + \alpha x(t) \tag{3f}$$

Resolução numérica

Para resolver o sistema (3) usamos o **minimize** de scipy.optimize para calcular o $\min\limits_{0 \leq x(t) \leq 1} Y(t_f)$ e se obter os valores de x. Para resolver o sistema (2) usamos o mesmo método mencionado no caso sem imunoterapia. Nestas simulações consideramos as seguintes taxas

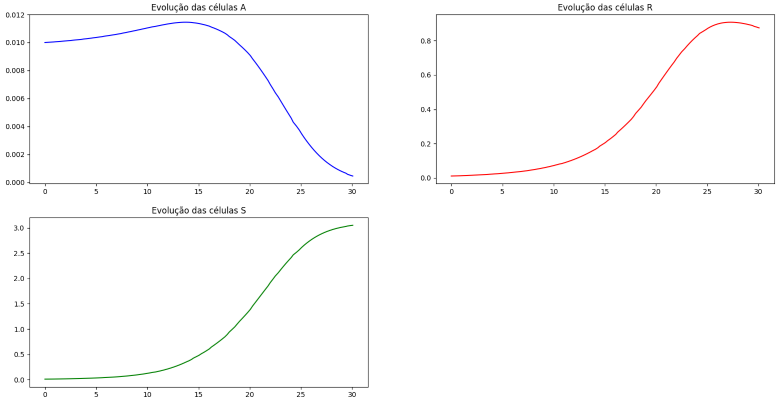
$$p_{12} = 1,\ p_{21} = 19,\ p_{31} = 20,\ p_{34} = 0.05,\ d_{12} = 0.45,\ d_{23} = 0.01,$$

$$d_1 = 0.001, d_2 = 0.001, d_3 = 0.001, d_4 = 1, \alpha = 1, \beta = 1$$

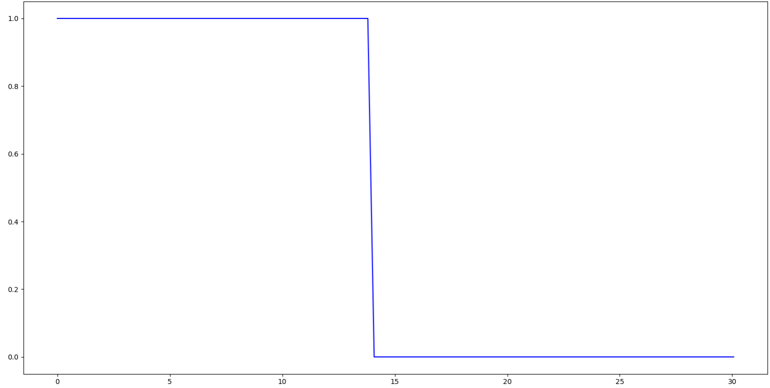
e valores iniciais

$$A(0) = R(0) = S(0) = 0.01, I(0) = 0.001, Y(0) = 0$$

Evolução da população de células A,R e S



Controlo ótimo $x'(t)$



Bibliografia

M. Fernanda P. Costa, M.P. Ramos, C. Ribeiro, A.J. Soares, Optimal control model of immunotherapy for autoimmune diseases, 2021.

Benoît Chachuat, Optimal Control, 2009.