

Universidade do Minho

Controlo ótimo de um modelo de autoimunidade

Relatório de Desenvolvimento

André Neves da Costa
(A95869)

Bruno Miguel Fernandes Araújo
(A97509)

Filipe José Silva Castro
(A96156)

1 Junho 2023

Contents

| | | |
|----------|---|----------|
| 1 | Introdução | 3 |
| 2 | Populações de células | 3 |
| 2.1 | Atividade | 3 |
| 2.2 | Interações | 3 |
| 3 | Modelo macroscópico para autoimunidade | 3 |
| 3.1 | Modelo microscópico para autoimunidade | 3 |
| 3.2 | Sistema de equações diferenciais | 4 |
| 3.3 | Resolução numérica | 4 |
| 3.4 | Gráficos | 5 |
| 4 | Controlo ótimo de um modelo de autoimunidade | 5 |
| 4.1 | Sistema de equações diferenciais | 5 |
| 4.2 | Imunoterapia e controlo ótimo | 6 |
| 4.3 | Resolução Numérica | 6 |
| 4.4 | Gráficos | 7 |
| 5 | Conclusão | 7 |
| 6 | Bibliografia | 7 |

1 Introdução

Uma doença autoimune consiste no mau funcionamento do sistema imunológico, células benignas estão a ser confundidas por células malignas e consequentemente eliminadas.

Foi nos então proposto resolver numericamente o controlo ótimo de um modelo de autoimunidade, desenvolvendo um programa numa linguagem à escolha. Optamos por python pois é a que os elementos do grupo se sentem mais confortáveis.

2 Populações de células

2.1 Atividade

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

2.2 Interações

Ao existir interação entre,

- **Auto-antígenios e T-autoreativas** Haverá aumento na atividade e do número de células de ambas as populações.
- **Auto-antígenios e T-reguladoras e Killer** Leva à diminuição da atividade e do número de células dos auto-antígenios e ao aumento do número das células T-reguladoras e Killer.
- **T-autoreativas e T-reguladoras e Killer** Vai se verificar diminuição na atividade e número de células da população de células T-autoreativas.
- **T-reguladoras e Killer e Citoquinas IL-2** Verifica-se aumento na atividade e número de células na população de células T-reguladoras e Killer.

3 Modelo macroscópico para autoimunidade

3.1 Modelo microscópico para autoimunidade

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

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

3.2 Sistema de equações diferenciais

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

$$A'(t) = p_{12}A(t)R(t) - d_{13}A(t)S(t) - d_1A(t) \quad (1a)$$

$$R'(t) = p_{21}R(t)A(t) - d_{23}R(t)S(t) - d_2R(t) \quad (1b)$$

$$S'(t) = p_{31}S(t)A(t) + p_{34}S(t)I(t) - d_3S(t) \quad (1c)$$

$$I'(t) = -d_4I(t), \quad (1d)$$

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

3.3 Resolução numérica

Para resolver o sistema (1) 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

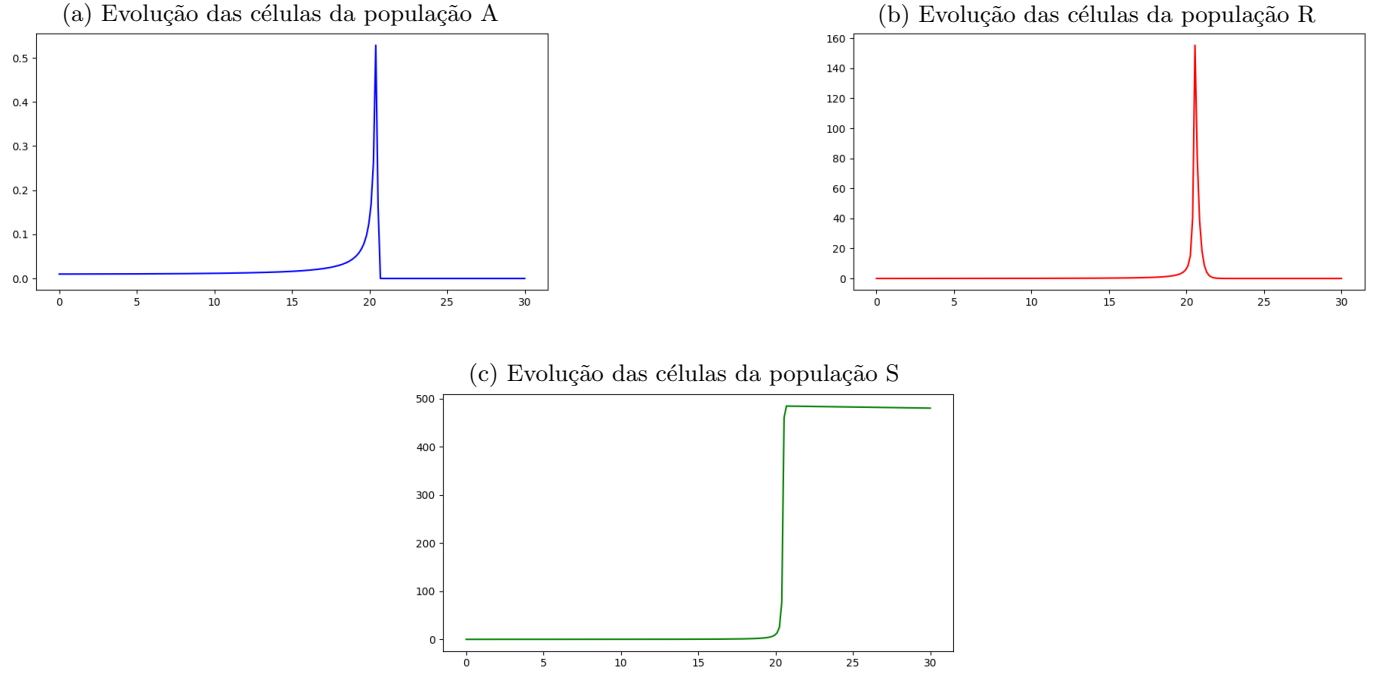
$$p_{12} = 1, p_{21} = 19, p_{31} = 20, p_{34} = 0, d_{12} = 0.45, d_{23} = 0.01,$$

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

e valores iniciais

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

3.4 Gráficos



4 Controlo ótimo de um modelo de autoimunidade

4.1 Sistema de equações diferenciais

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

$$A'(t) = p_{12}A(t)R(t) - d_{13}A(t)S(t) - d_1A(t) \quad (2a)$$

$$R'(t) = p_{21}R(t)A(t) - d_{23}R(t)S(t) - d_2R(t) \quad (2b)$$

$$S'(t) = p_{31}S(t)A(t) + p_{34}S(t)I(t) - d_3S(t) \quad (2c)$$

$$I'(t) = x(t) - d_4I(t), \quad (2d)$$

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

4.2 Imunoterapia e 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.

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.

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).

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

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

$$A'(t) = p_{12}A(t)R(t) - d_{13}A(t)S(t) - d_1A(t) \tag{3b}$$

$$R'(t) = p_{21}R(t)A(t) - d_{23}R(t)S(t) - d_2R(t) \tag{3c}$$

$$S'(t) = p_{31}S(t)A(t) + p_{34}S(t)I(t) - d_3S(t) \tag{3d}$$

$$I'(t) = x(t) - d_4I(t) \tag{3e}$$

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

4.3 Resolução Numérica

Para resolver o sistema (3) usamos o **minimize** de `scipy.optimize` para calcular os valores de x . Para resolver o sistema (2) usamos o mesmo método mencionado no caso sem imunoterapia. Nestas simulações consideramos as seguintes taxas

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

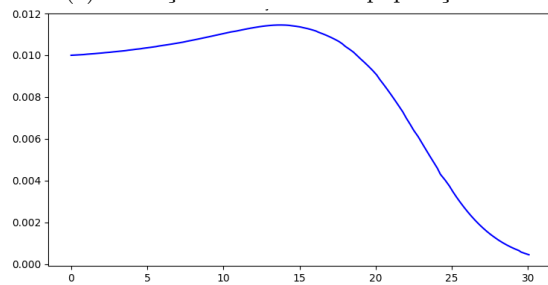
$$d_1 = 0.001, d_2 = 0.001, d_3 = 0.001, d_4 = 1, \alpha = 1, \beta = 1$$

e valores iniciais

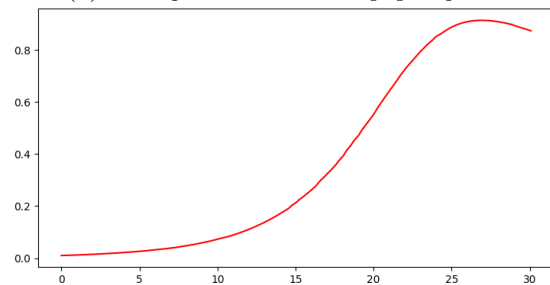
$$A(0) = R(0) = S(0) = 0.01, I(0) = 0.001, Y(0) = 0$$

4.4 Gráficos

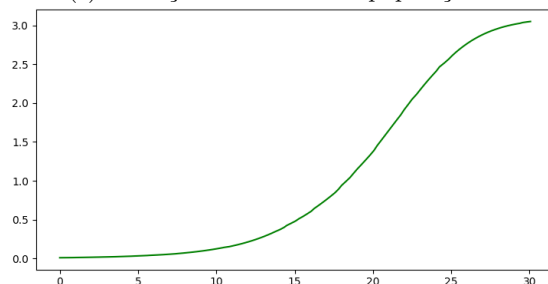
(a) Evolução das células da população A



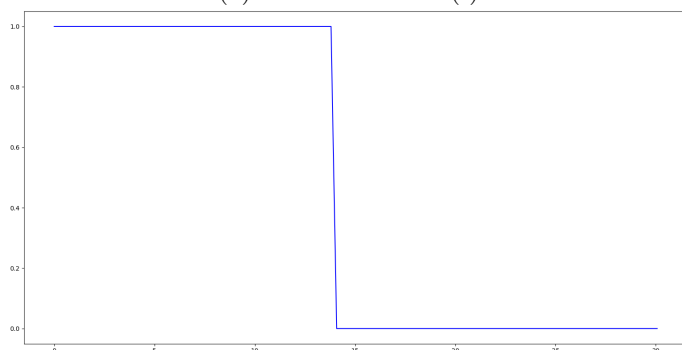
(b) Evolução das células da população R



(c) Evolução das células da população S



(d) Controle ótimo $x'(t)$



5 Conclusão

Podemos concluir que o modelo de autoimunidade estudado e o programa que codificamos vão de encontro com o suposto, pois é possível observar através dos gráficos de R que um paciente doente (com pico maior que 10, $valor_{inicial} \times 10^3$) após o tratamento reduziu o numero de células da população R para valores menores que 10, ou seja o paciente recuperou e ficou saudável.

6 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.