Esclerose Múltiplia

Padrões de desmielinização

Matheus Avila Moreira de Paula

UFJF

Sumário

Introdução

- É uma doença auto-imune debilitante e progressiva
- Ataca os oligodendrócitos e a bainha de mielina
    - Responsável pela formação e manutenção da bainha de mielina
    - "Encapam" o axônio, levando a um potencial de ação mais rápido
- O sistema imune produz um estado inflamatório que destrói os oligodendrócitos e a bainha de mielina
- Lesões tipo 2: Foco na destruição da mielina. Muitas placas de remielinização.
- Lesões tipo 3: Destruição de oligodendrócitos via interação com macrófagos.

Introdução

- A inflamação tem um papel chave na MS
- Os macrófagos são dirigidos pela inflamação
  - Quimiotaxia. Citocinas pró-inflamatórias.
- A microglia tem um papel fundamental na regulação de processos inflamatórios. M1 e M2

Modelo

$$
\begin{aligned}
\frac{\partial m}{\partial t} &= \Delta m + m(1-m) - \nabla\cdot(\chi(m)\nabla c) && (1)\\
\frac{\partial c}{\partial t} &= \frac{1}{\tau}\left[\epsilon\Delta c + \delta d - c + \beta m\right] && (2)\\
\frac{\partial d}{\partial t} &= rF(m)m(1-d) && (3)\\
\chi(m) &= \chi\frac{m}{1+m}\\
F(m) &= \frac{m}{1+m}\\
\frac{\partial m}{\partial \mathbf{x}} &= \frac{\partial c}{\partial \mathbf{x}} = 0,\ \mathbf{x}\in\partial\Omega\\
c(\mathbf{x},0) = d(\mathbf{x},0) &= 0\\
m(\mathbf{x},0) &= 1,\ se\ \mathbf{x}\ \in C\\
m(\mathbf{x},0) &= 0,\ caso\ contrario
\end{aligned}
$$

C : círculo de raio $\sqrt{20}$ com centro no meio da malha

Modelo

- m: Densidade relativa de macrófagos
  - $\frac{m_a}{\bar{m}} = m$
- c: Densidade relativa de citocinas
- d: Densidade relativa de oligodendrócitos destruídos
- χ: Quimioatração
- τ: Escala de tempo da dinâmica das citocinas
- ϵ: Difusão das citocinas
- β: Taxa de produção por macrófagos
- δ: Taxa de produção por oligodendrócitos destruídos
- r: Intensidade dos danos

Solução numérica

- $h_t = 0.001\, dia$
- $T_f = 7\, dias$
- Tecido de 100 x 100
- $hx = hy = h = 1$
- Método explícito.
- Diferença centrada para Δm e Δc
- Up wind e down wind para quimiotaxia. $\nabla \chi$
- Diferença centrada para ∇c
- $\nabla \cdot (\chi(m) \nabla c) \implies \nabla c \cdot \nabla \chi(m)$

Solução numérica

$$
\begin{aligned}
m_{i,j}^{n+1} &= m_{i,j}^{n} + h_t[\Delta m + m(1-m) - \nabla c \cdot \nabla \chi(m)] \\
\Delta m &= \frac{\partial^2 m}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 m}{\partial y^2} = \frac{1}{h^2}(m_{i+1,j}^n + m_{i-1,j}^n - 4m_{i,j}^n + m_{i,j+1}^n + m_{i,j-1}^n) \\
\nabla c = \left[\frac{\partial c}{\partial x}, \frac{\partial c}{\partial y}\right] &= \left[\frac{c_{i+1,j} - c_{i-1,j}}{2h}, \frac{c_{i,j+1} - c_{i,j-1}}{2h}\right] \\
\nabla \chi(m) &= \left[\frac{\partial \chi(m)}{\partial x}, \frac{\partial \chi(m)}{\partial y}\right] \\
Se\ \frac{\partial c}{\partial x} > 0 : \frac{\partial \chi(m)}{\partial x} &= \frac{\chi(m)_{i,j} - \chi(m)_{i-1,j}}{h} \\
Se\ \frac{\partial c}{\partial x} \leq 0 : \frac{\partial \chi(m)}{\partial x} &= \frac{\chi(m)_{i+1,j} - \chi(m)_{i,j}}{h} \\
Se\ \frac{\partial c}{\partial y} > 0 : \frac{\partial \chi(m)}{\partial y} &= \frac{\chi(m)_{i,j} - \chi(m)_{i,j-1}}{h} \\
Se\ \frac{\partial c}{\partial y} \leq 0 : \frac{\partial \chi(m)}{\partial y} &= \frac{\chi(m)_{i,j+1} - \chi(m)_{i,j}}{h}
\end{aligned}
$$

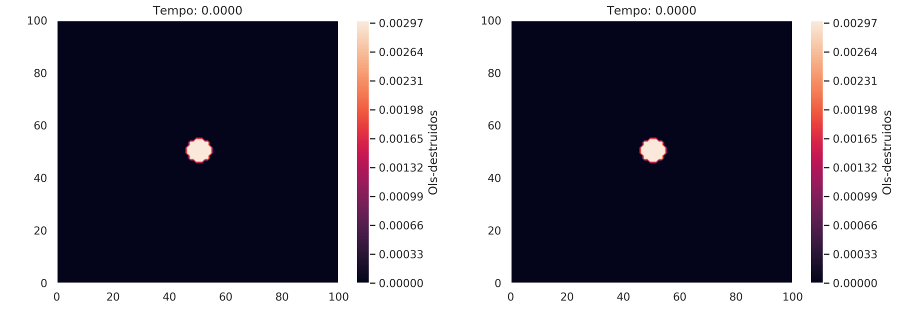
Solução numérica

$$
\begin{aligned}
c_{i,j}^{n+1} &= c_{i,j}^{n} + \frac{h_t}{\tau}\left[\epsilon \Delta c + \delta d - c + \beta m\right] \\
\Delta c &= \frac{\partial^2 c}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 c}{\partial y^2} = \frac{1}{h^2}(c_{i+1,j}^{n} + c_{i-1,j}^{n} - 4c_{i,j}^{n} + c_{i,j+1}^{n} + c_{i,j-1}^{n}) \\
d_{i,j}^{n+1} &= d_{i,j}^{n} + h_t(rF(m)(1-d))
\end{aligned}
$$

Table: Valores dos parâmetros utilizados no trabalho.

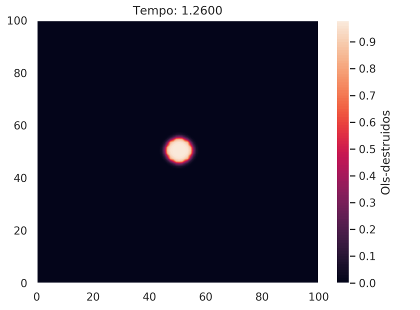
Nome	1° conjunto	2° conjunto	interpretação física
τ	1	1	Tempo da dinâmica das citocinas
ϵ	0.5	0.5	Difusão das citocinas
β	1	1	Produção de citocinas por magrófagos
δ	1	1	Liberação de citocinas por OL
χ	4	15	Quimioatração
r	6	6	Agressividade dos macrófagos

Resultados

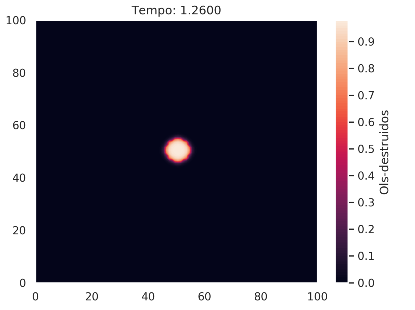


(a) $\chi = 4$ (b) $\chi = 15$

Figure: Densidade relativa dos oligodendrócitos destruídos t = 0dia

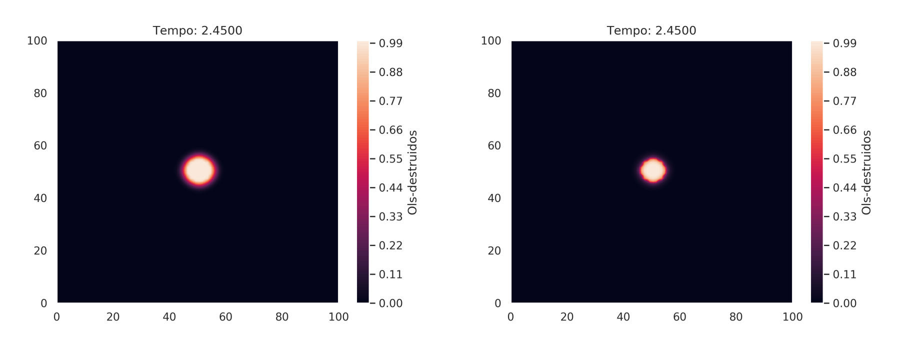


(a) $\chi = 4$



(b) $\chi = 15$

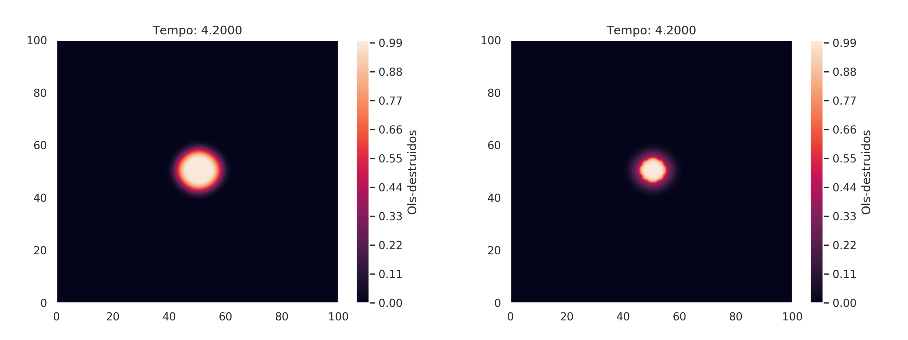
Figure: Densidade relativa dos oligodendrócitos destruídos t = 1.26 dia



(a) $\chi = 4$

(b) $\chi = 15$

Figure: Densidade relativa dos oligodendrócitos destruídos t= 2.45 dias

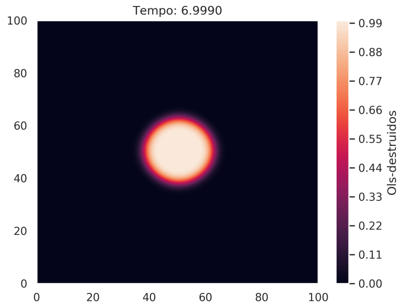


(a) $\chi = 4$

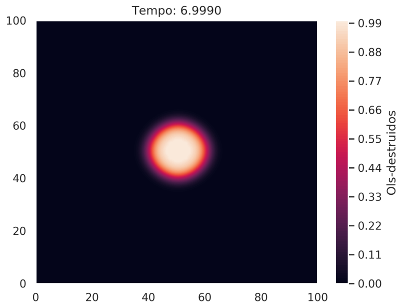
(b) $\chi = 15$

Figure: Densidade relativa dos oligodendrócitos destruídos t= 4.2 dias

Resultados



(a) $\chi = 4$



(b) $\chi = 15$

Figure: Densidade relativa dos oligodendrócitos destruídos t= 7 dias

Conclusão

- Com 1 dia de simulação ambos os casos não aumentaram muito de tamanho, mas destruíram muitos oligodendrócitos
- Conforme o tempo de simulação avança, a placa da simulação com $\chi = 15$ cresce pouco. Já a placa do $\chi = 4$ cresce bastante.

Dificuldades

- A condição inical, no artigo, estava confusa.
- Tratar a quimiotaxia(fluidos imcompressíveis).
- Definir quando usar up wind e quando usar down wind na advecção.

Referências

- Demyelination patterns in a mathematical model of multiple sclerosis 10.1007/s00285-016-1087-0
- https://doi.org/10.3389/fncel.2018.00488