

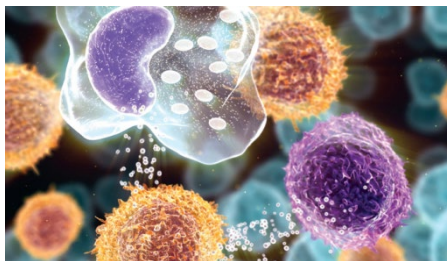
UNIVERSITATEA "ALEXANDRU IOAN CUZA" DIN IAȘI
FACULTATEA DE INFORMATICĂ



LUCRARE DE LICENȚĂ

**Modele evolutive rivale în imunologie, cu
interpretări în mediul Matlab**

propusă de



Ștefana Ciobanu

Sesiunea: *iulie, 2019*

Coordonator științific

Lect. Dr. Iacob Florin

UNIVERSITATEA “ALEXANDRU IOAN CUZA” DIN IAȘI
FACULTATEA DE INFORMATICĂ

Modele evolutive rivale în imunologie, cu interpretări în mediul Matlab

Ștefana Ciobanu

Sesiunea: iulie, 2019

Coordonator științific

Lect. Dr. Iacob Florin

Avizat,

Îndrumător Lucrare de Licență

Titlul, Numele și prenumele

Data

Semnătura

DECLARAȚIE privind originalitatea conținutului lucrării de licență

Subsemnatul(a)

domiciliul în

născut(ă) la data de, identificat prin CNP,

absolvent(a) al(a) Universității „Alexandru Ioan Cuza” din Iași, Facultatea de

specializarea, promoția, declar pe

propria răspundere, cunoscând consecințele falsului în declarații în sensul art. 326 din Noul

Cod Penal și dispozițiile Legii Educației Naționale nr. 1/2011 art.143 al. 4 și 5 referitoare la

plagiat, că lucrarea de licență cu titlul:

_____elaborată sub îndrumarea dl. / d-na

_____, pe care urmează să o susțină în fața comisiei este originală, îmi aparține și îmi asum conținutul său în întregime.

De asemenea, declar că sunt de acord ca lucrarea mea de licență să fie verificată prin orice modalitate legală pentru confirmarea originalității, consimțind inclusiv la introducerea conținutului său într-o bază de date în acest scop.

Am luat la cunoștință despre faptul că este interzisă comercializarea de lucrări științifice în vederea facilitării falsificării de către cumpărător a calității de autor al unei

lucrări de licență, de diploma sau de disertație și în acest sens, declar pe proprie răspundere
că lucrarea de față nu a fost copiată ci reprezintă rodul cercetării pe care am întreprins-o.

Data azi,

Semnătură student

DECLARAȚIE DE CONSIMȚĂMÎNT

Prin prezenta declar că sunt de acord ca Lucrarea de licență cu titlul „*Titlul complet al lucrării*”, codul sursă al programelor și celelalte conținuturi (grafice, multimedia, date de test etc.) care însoțesc această lucrare să fie utilizate în cadrul Facultății de Informatică.

De asemenea, sunt de acord ca Facultatea de Informatică de la Universitatea „Alexandru Ioan Cuza” din Iași, să utilizeze, modifice, reproducă și să distribuie în scopuri necomerciale programele-calculator, format executabil și sursă, realizate de mine în cadrul prezentei lucrări de licență.

Iași, *data*

Absolvent *Prenume Nume*

(semnătura în original)

Cuprins

<i>Introducere</i>	<i>7</i>
<i>I.Fundamente teoretice relative la tema lucrării de licență</i>	<i>8</i>
<i>I.1. Elemente teoretice de bază specifice temei</i>	<i>8</i>
<i>I.2. Rolul modelelor matematice in imunologie</i>	<i>19</i>
<i>II.Modele matematice in context</i>	<i>19</i>
<i>II.1. Importantă unui model matematic</i>	<i>19</i>
<i>II.2. Cum influențează ecuația diferențială creșterea tumorii prin modele matematice</i>	<i>20</i>
<i>II.3. Modelul virusului HIV cu prezență de infecții duble</i>	<i>24</i>
<i>II.4. Modelarea imunității la respingerea unui transplant</i>	<i>27</i>
<i>III.Implementarea in Matlab</i>	<i>30</i>
<i>III.1. Implementarea modelului virusului HIV cu prezență de infecții duble</i>	<i>31</i>
<i>III.2. Implementarea modelului imunității la respingerea unui transplant</i>	<i>33</i>
<i>III.3. Implementarea modelului de creștere a unei tumori</i>	<i>34</i>
<i>Concluzie.....</i>	<i>35</i>
<i>Bibliografie.....</i>	<i>36</i>
<i>Anexa.....</i>	<i>38</i>

Introducere

Tema prezentei lucrări de licență se intitulează “Modele evolutive rivale în imunologie, cu interpretări în mediul Matlab”, fiind rezultatul curiozității mele în domeniu și al unei provocări benefice în sensul satisfacerii respectivei curiozități. Motivul alegerii acestei teme derivă din dorința de documentare în legătură cu acest subiect, pe care îl consider unul extrem de important și care merită o atenție deosebită.

Sunt prezentate informații din literatura de specialitate cu privire la elemente ale imunologiei. Acestea sunt valorificate în secțiunile capitolului dedicat descrierii anumitor aspecte ale imunologiei. Sunt expuse, pe rând, un scurt istoric, definiții ale imunologiei și importanța sa, clasificarea tipurilor de imunologie, componența imunologiei și boli specifice imunologiei. Astfel, se realizează o imagine precisă asupra domeniului vizat, pentru a îl putea analiza și trata în secțiunile ce urmează.

Pentru a putea realiza această lucrare, m-am documentat din diferite cărți de specialitate, blog-uri, articole și site-uri, culegând diferite informații interesante și reinterpretându-le într-un mod original.

În primul capitol, sunt prezentate informații din literatură de specialitate în legătură cu elemente din imunologie. Acestea sunt utilizate în secțiunile capitolului pentru a putea înțelege procesele imunologice.

În următorul capitol, sunt descrise trei modele matematice, unde vom putea observa rolul modelelor matematice pentru o mai bună înțelegere a sistemului imunitar, cât și pentru a putea experimenta și evolua.

În ultimul capitol, sunt implementate în mediul de programare Matlab o parte dintre modelele prezentate în capitolul precedent. Implementările realizate sunt făcute din punct de vedere simbolic, grafic, cât și numeric.

La sfârșitul lucrării, se găsește o listă bibliografică, unde sunt menționate materiale consultate și folosite în vederea elaborării prezentei lucrări. De asemenea, există și secțiunea concluziilor finale.

I. Fundamente teoretice relative la tema lucrării de licență

Imunologia este o ramură a medicinei care studiază reacția organismelor la substanțe străine, precum virușii și bacteriile.

În lumea occidentală, pe la sfârșitul secolului al XVIII-lea, începutul secolului al XIX-lea, s-a dezvoltat o tratare rațională a originii bolii. Înainte de această descoperire, respectiv că boală este rezultatul unor organisme patogene, oamenii credeau că boală este o pedeapsa din partea lui Dumnezeu (sau a zeilor) sau un blestem al vrăjitoarelor. Ideea că un organism patogen a determinat o boală, nu a fost realizată în întregime până când s-au produs anumite progrese tehnologice.

Clarificarea răspunsului imunitar și a științei imunologiei nu a evoluat într-o ordine sistematică sau cronologică. Cu toate acestea, când oamenii de știință au avut o înțelegere de baza a ramurilor celulare și umorale ale sistemului imunitar, nu a mai rămas decât identificarea diferitelor componente ale acestui sistem complicat și mecanismele interacțiunii lui. Acest lucru nu ar fi putut fi realizat fără dezvoltarea, în paralel, a biologiei moleculare și a geneticii.

Imunologia ca direcție specifică de cercetare a luat naștere din necesitatea practică de combatere a bolilor infecțioase. De cele mai multe ori, imunologia este împărțită în două categorii, clasică (veche) și modernă (nouă). Această diviziune este condiționată, deoarece nouă imunologie a progresat de la cea clasică, producând vaccinări împotriva variolei, a antraxului, a rabiei etc.

În prezent știm un număr mare de mecanisme ale răspunsului imun. Cunoaștem baza genetică a unei mari varietăți de anticorpi și a receptorilor de antigen, ce tipuri de celule sunt responsabile pentru formele celulare și umorale ale răspunsului imun, mecanismele de reactivitate crescută și de toleranță sunt în mare parte înțelese, au fost identificați participanți moleculari ai relațiilor intercelulare (citokine).

1.1. Elemente teoretice de bază specifice temei

Imunologia este o ramură a medicinei care studiază reacția organismelor la substanțe străine, precum virușii și bacteriile.

Imunologii studiază țesuturile și organele unui sistem imun (de exemplu: măduva osoasă, splină, amigdalele, timuș, sistem limfatic), celulele sale specializate (de exemplu limfocitele B și T și anticorpii) și influență factorilor genetici, nutriționali și a altori factori asupra sistemului imunitar. De asemenea, ei investighează organisme care cauzează boli, pentru a determina modul în care acestea rănesc gazdă și ajută la dezvoltarea vaccinurilor.

În plus față de studierea funcționarii normale a sistemului imunitar, imunologii cercetează reacții imune nedorite cum ar fi alergiile, în esență răspunsuri imunologice ale organismului la substanțe sau organisme care, de regulă, nu afectează majoritatea oamenilor și boli autoimune (de exemple artrită reumatoidă, lupus eritematos) care apar atunci când organismul reacționează imunologic la unii dintre constituenții proprii.

Imunologia este unul dintre domeniile cele mai dinamice ale științelor biologice. Funcția imunitară este fundamentală pentru organismal uman și animal și de aceea, disfuncțiile imunitare severe sunt incompatibile cu supraviețuirea.

Imunologia studiază:

- *imunitatea normală: mecanismul normal de protecție imunologică a organismului față de agenții patogeni din mediu*
- *imunodeficiențele: sistemul imunitar este în incapacitatea totală sau parțială de a furniza un răspuns imunologic potrivit față de agenții patogeni*
- *hipersensibilitatea imunologică: este împărțită în două categorii:*
 - *boli auto-imune: hipersensibilitatea imunologică de tip auto-imun, față de antigene endogene numite auto-antigene, care sunt structuri proprii ale organismului, percepute în mod patologic că antigene de către sistemul imunitar*
 - *alergia: hipersensibilitatea imunologică de tip alergic, față de antigene exogene bine tolerate de subiecții normali, numite alergene*
- *fenomenul de respingere de transplant*



Sistemul imunitar este esențial pentru supraviețuirea organismelor multicelulare, datorită agresiunii permanente a agenților infecțioși (microorganisme și virusuri). Omul adult poartă pe suprafața mucoaselor și a tegumentului, un număr uriaș de celule bacteriene (circa 10^{14}), mai multe decât propriile celule, unele având potențialul de a iniția procese infecțioase.

Organismul uman posedă două tipuri de imunitate: imunitate înăscută și imunitate dobândită sau specifică.

Imunitatea înăscută este naturală și este situată mai jos pe scară evoluției față de imunitatea specifică. Compoziția imunologiei înăscute este prezența încă de la naștere și formează prima linie de apărare a organismului. Sistemul imun nespecific nu trebuie să fie stimulat anterior de un antigen pentru a răspunde și este pregătit să acționeze aproape împotriva oricărei particule ce amenință organismul.

De ce când ne lovim la un deget, prima tendință este de a-l intruce în gură? Deoarece este un mijloc de apărare nespecific, un fel de reflex transmis de-a lungul generațiilor, un răspuns al sistemului imun înăscut, deoarece salivă conține substanțe bactericide (lizozim).

Prima barieră este pielea și mucoasele, ce protejează mediul intern de pătrunderea bacteriilor. Barierele fiziologice se referă la acțiunea unor structuri ale organismului, de exemplu mișcarea cililor în căile respiratorii.

A doua barieră devine activă după ce antigenul se propagă în organism. Celulele și moleculele vor distruge bacteria, dar pe lângă asta, această trebuie să facă față unui mediu foarte ostil: pH acid în stomac, temperatură ridicată (febra) sau lizozim în salivă și lacrimi.

Imunitatea nespecifică poate fi considerată că fiind imunitatea specie, deoarece nu ține cont de tipul bacteriei și intră în acțiune într-un timp foarte scurt.

Imunitatea specifică acționează diferit în funcție de categoria antigenului. Una dintre componentele principale ale răspunsului imun specific este imunoglobulina sau anticorpul.

Imunoglobulinele sunt anticorpi și au fost descoperiți în 1939, în timpul unor experimente, în serul iepurilor testați. La om s-au descoperit 5 tipuri de anticorpi. În funcție de structura lor aceștia sunt: IgG, IgM, IgD, IgE și IgA. Pe lângă aceste 5 clase majore au fost identificate câteva subclase: IgG1, IgG2, IgG3 și IgG4, iar pentru IgA au fost descoperite două subtipuri: IgA1 și IgA2.

Anticorpul, în general, are formă literei Y. Baza este fixată de o celulă (plasmocit) sau circulă liber prin sânge, iar cele două brațe formează o cupă. În interiorul cupei se va potrivi un antigen, astfel încât acesta va fi recunoscut și, posibil, fagocitat ulterior.

Cele mai importante celule care fac parte din răspunsul imun specific sunt limfocitele. Limfocitele T se diferențiază în timuș pe tot parcursul vieții unui individ, deși timusul involuează odată cu pubertatea. Limfocitele se dezvoltă în măduva osoasă și în timuș, acestea fiind organe limfoide primare la nivelul cărora este desăvârșită formarea limfocitelor până la stadiul în care acestea sunt mature și funcționale, adică prezintă pe suprafața lor receptori pentru antigeni compleți și formați corect.

Unele persoane au o imunitate naturală, adică sunt, din naștere, rezistente la o serie de boli, în timp ce alte persoane își câștigă imunitatea, rezistența la boli, fie printr-o boală pe care a două oară nu o mai fac, fie prin vaccinarea contra anumitor boli.

Răspunsul imun înfruntă efectele nocive ale factorilor de mediu. Uneori, însuși răspunsul imun poate determina boală, fiind prea slab, excesiv de puternic sau acționează eronat.



Imunodeficienta este un răspuns imun inefficient. Sistemul imunitar are rolul de a ne proteja, dar poate fi afectat și nu va mai reacționa la contactul cu particulele străine. Imunodeficienta se împarte în două categorii: primară și dobândită.

Imunodeficiența primară sau congenitală este foarte rară, deoarece fătul nu este viabil și este expulzat. Cu toate acestea, există o mică posibilitatea ca acesta să supraviețuiască, iar atunci când acest lucru se întâmplă apar deficiențe ale anticorpilor sau a celulelor sistemului imun. Răspunsul imun inadecvat se manifestă prin infecții cronice, localizări rare ale infecțiilor sau infecții cu microorganism neobișnuite (Pneumocystis carinii). Pentru acești indivizi, tratamentul este de obicei terapia cu antibiotic.

Imunodeficiența dobândită este mult mai frecventă și ține de mai mulți factori, precum alimentația nesănătoasă, pierderea componentelor sistemului imunitar, tumori maligne, infecții virale etc.

O afecțiune particulară este sindromul de imunodeficiență dobândită, cunoscută sub denumirea de SIDA. Infecțiile cu virusul HIV 1 sau HIV 2 (un retrovirus înrudit ce produce o boală mai ușoară) duc în final la SIDA. HIV se transmite de la mama infectată la făt, contact sexual, transfuzii de sânge sau folosirea la comun a acelor în grupurile de persoane care se droghează. Virusul HIV are o afinitate crescută pentru limfocitele T, pe care le reprogramează genetic pentru replicare virală. Numărul limfocitelor scade odată cu progresia bolii. Acest lucru se manifestă clinic prin infecții acute sau limfadenopatie generalizată (replicarea virusului are loc și în ganglionii limfatici). Stadiul final al infecției virale este SIDA. În timpul progresiei bolii simptomele variază, dar în stadiul final devin comune și caracteristice.

Răspunsul imun excesiv poate cauza reacții de hipersensibilizare. În mod normal sistemul imunitar protejează organismul de agenți nocivi, dar uneori răspunsul imun poate fi amplificat astfel încât rezultatul va fi în detrimentul organismului.

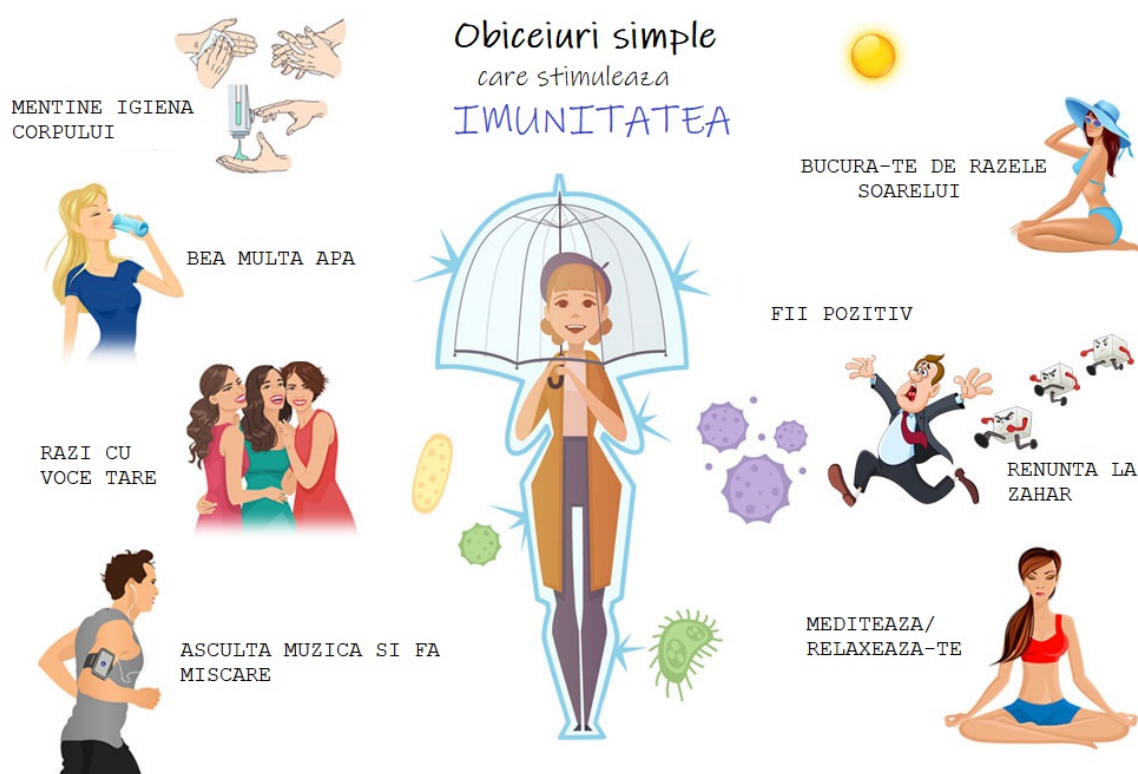
Există 4 categorii de reacții hipersensibilizare:

- *tipul I: mediat de IgE, ce poate provoca anafilaxie locală sau sistemică*
- *tipul II: mediat de anticorpii legați de celule ce activează sistemul complement sau produc citotoxicitate celulară*
- *tipul III: mediat de complexe immune anticorp-antigen, produc alterări în țesuturi*
- *tipul IV: mediat de limfocitele T, produc citotoxicitate celulară*

Răspunsul imun necorespunzător sau greșit se manifestă prin bolile autoimune. Organismul nu mai este capabil să recunoască propriile structuri și se realizează un răspuns imun la propriile componente ale corpului.

În organism există antigene proprii pe care celulele sistemului imun le cunoaște și le tolerează (prin selecția limfocitelor).

În cele mai multe cazuri organismul declanșează răspunsul imun împotriva unui organ sau împotriva unei componente ce se găsește în mai multe organe.



Tabel cu boli autoimune specifice organelor:

Organ	Afecțiunea	Auto Ac asociați	Semne și simptome
Piele	Vitiligo		Depigmentare locală
Tiroidă	Boala Graves	Ac ce stimulează tiroida	Hipertiroidism
Tiroidă	Boala Hashimoto	Ac anti-tiroidă	Hipotiroidism

Suprarenală	Boala Addison	Ac anti-adrenalieni	Hipoadrenocorticism
Stomac	Gastrită tip A	Ac anti celule parietale și anti factor intrinsec Castle	Anemie pernicioasă (deficit de vit. B12)
Insule pancreatice	Diabet zaharat de tip I	Ac anti celule insulare B (beta)	Diabet zaharat de tip I produs prin citotoxicitate celulară
Mușchi scheletic	Miastenia Gravis	Ac la acetilcolină	Oboseală musculară

Transplantul de organe este indicat în cazul unor afecțiuni incurabile ale rinichilor, inimii, plămânului, ficatului sau a măduvei osoase. Sistemul imun nu știe că transplantul este în folosul organismului și activează răspunsul imun, ceea ce poate duce la distrugerea și pierderea organului transplantat sau, altfel spus, rejecția transplantului. Pentru a fi compatibil, Ag-le donatorului trebuie să se asemene cu Ag-le primitorului.

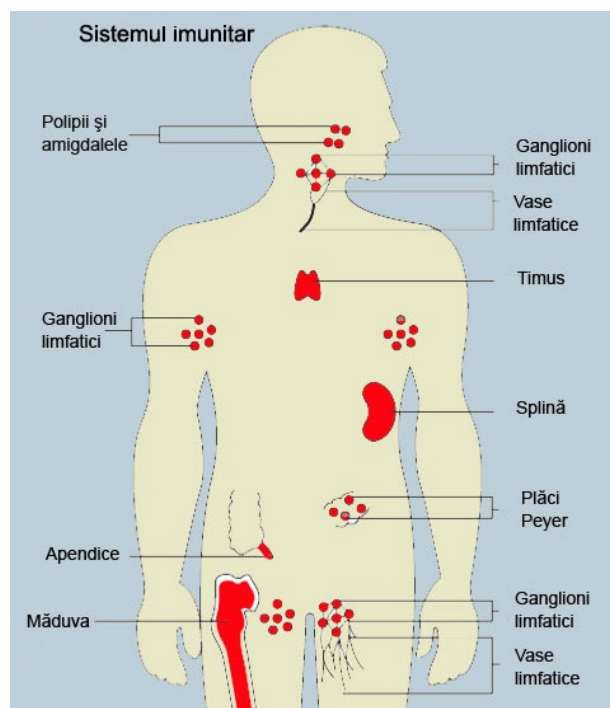
Primul pas înaintea unui transplant, constă în identificarea grupei de sânge, nu doar a sistemului ABO și Rh, ci și a celorlalte grupe de sânge, deoarece vasele de sânge sunt țintă preferată a sistemului imun din partea gazdei.

Transplantul între membrii familiei, în special între gemenii identici din punct de vedere genetic este cel mai bine tolerat (cu excepția autogrefelor). Totuși, chiar dacă cei doi indivizi nu sunt gemeni, dar sunt rude, șansele de reușită ale transplantului cresc, deoarece diferențele între moleculele MHC (diferențe determinate genetic) sunt mai mici. În cazul incompatibilității totale dintre un donator și gazdă, există o serie de medicamente ce pot produce imunosupresia. Ciclosporina A este o substanță ce poate inhiba răspunsul imun, dar dezavantajul principal este că inhibă fără discriminare sistemul imun, astfel încât organismul nu reacționează nici la transplant, nici la bacterii sau alte infecții.

Imunologia este o știință cu o istorie destul de recentă. Cele mai mari progrese s-au realizat după perfecționarea mijloacelor de cercetare din a doua jumătate a secolului XX, dar cele

mai multe descoperiri și cunoștințe adunate până astăzi sunt despre sistemul imun al șoarecilor, nu al oamenilor, din motive evidente.

Progresele semnificative în imunologia experimentală și clinică din ultima perioadă au avut loc datorită progreselor în genetică și biochimie care au avut loc în ultimii 10 ani. La rândul său, acest lucru a condus la dezvoltarea de noi modele matematice pentru a investiga în mod calitativ și cantitativ diverse întrebări deschise în domeniul imunologiei.



În această lucrare, prezentăm o revizuire a unor domenii de cercetare în domeniul imunologiei matematice care au evoluat în ultimii 10 ani. Pentru a accentua utilizarea matematicii în modelarea în acest domeniu, analizăm și câteva dintre instrumentele matematice folosite pentru a investiga aceste modele.

După cum este prezentat mai sus, sistemul imunitar este împărțit în două subsisteme principale, sistemul înnăscut și sistemul adaptiv, care sunt conectate prin acțiunea diferitelor celule (de exemplu, celulele dendritice), citokine, anticorpi etc. (vezi fig 1).

Aceste două subsisteme cooperează în general pentru a asigura protecția gazdei. Sistemul imunitar înnăscut se concentrează asupra barierelor fizice și chimice formate din celule și molecule care recunosc agenții patogeni străini. Sistemul imunitar adaptiv se concentrează asupra acțiunii limfocitelor pentru eliminarea acestor agenți patogeni. Celulele dendritice imune

înnăscute (DCs), care leagă cele două subsisteme imune, recunosc moleculele patogene prin receptorii invariabili ai suprafeței celulare și apoi își arată antigenii pe suprafața lor pentru a fi recunoscuți de celulele T ale răspunsului imun adaptiv. În plus față de DC, cele două subsisteme pot fi de asemenea conectate prin acțiunea unui anumit tip de celulă T, numită $\gamma\delta$. Celulele T care sunt considerate atât componente ale imunității adaptive (din moment ce dezvoltă memorie), cât și imunitate înnăscută (deoarece unii dintre receptorii lor de celule T pot fi utilizați ca receptori de recunoaștere a modelului).

Se poate remarcă aici că noțiunea de memorie imună a fost asociată de mult timp numai cu răspunsul imun adaptiv (mediat de limfocite). Rezultatele experimentale recente au demonstrat existența unui tip de memorie imună înnăscută asociată cu macrofagele sau cu celulele NK (criminalul natural).

O altă deosebire între cele două imunități, respective cea înnăscută și cea adaptivă, este legată de specificitate: răspunsul imun nativ este considerat a fi nespecific (bazându-se pe o familie mare de receptori de recunoaștere a modelului), în timp ce răspunsul imunitar adaptiv este considerat foarte specific (bazându-se pe receptori distribuiți clonal pentru antigeni, care permit celulelor să facă distincția între și să răspundă la o mare varietate de antigeni). În cele din urmă, atât imunitatea înnăscută cât și cea adaptivă includ componente umorale (de exemplu, anticorpi, proteine complementare și peptide antimicrobiene) și componente mediate de celulă (care implică activarea fagocitelor și eliberarea diferitelor citokine) (vezi fig.1).

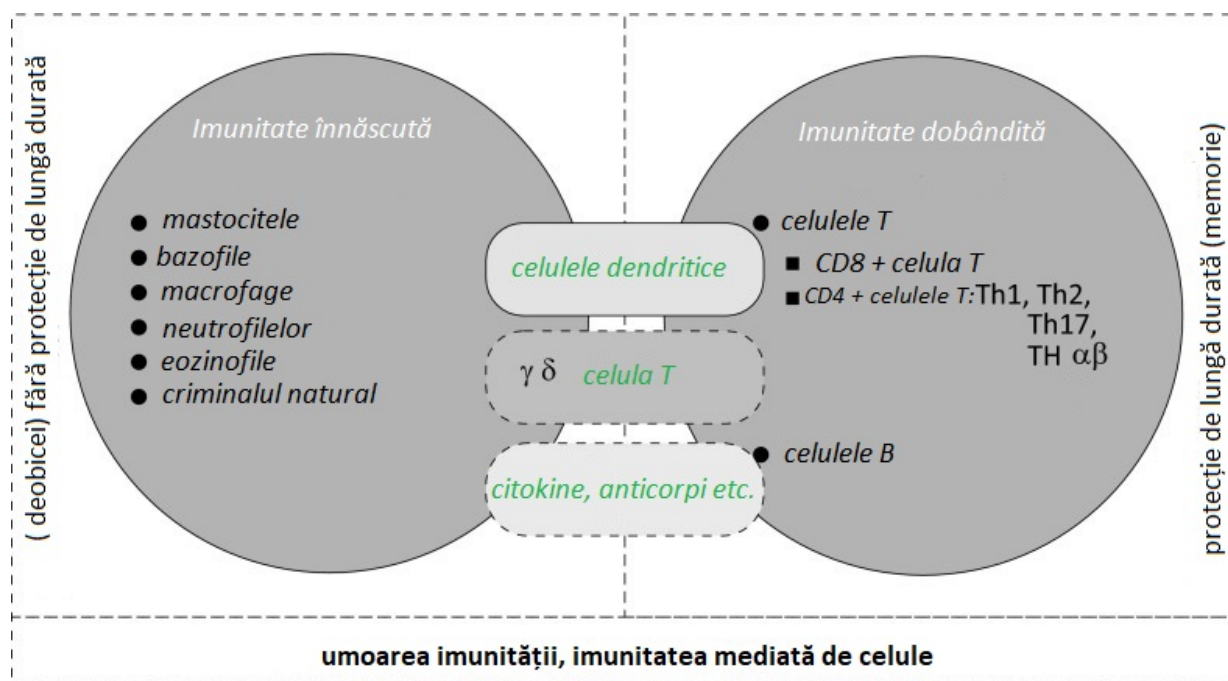


Figura 1 reprezintă o scurtă descriere a diferitelor componente ale răspunsurilor imune înnăscute și adaptive. Atât imunitatea înnăscută cât și cea adaptivă includ aspecte umorale (de exemplu, anticorpi) și aspecte mediate de celulă (de exemplu, citokine).

Datorită progreselor recente în domeniul imunologiei care au condus la dezvoltarea unui număr mare de modele matematice concepute pentru a aborda unele dintre întrebările deschise dezvoltate de aceste progrese. Un interes deosebit a fost acordat modelelor matematice pentru activarea celulelor T, modele pentru căile moleculare implicate în activarea, migrarea și moartea diferitelor celule imune (de exemplu, celule T, celule B, neutrofile), modele pentru interacțiunile cancerului-imun, precum și modele pentru răspunsul imun împotriva diferitelor boli infecțioase, cum ar fi HIV, malaria, tuberculoză etc.

În ultimii ani, o parte dintre aceste modele matematice au fost revizuite și rezumate în diferite contexte: alegerea modelelor matematice corecte pentru descrierea unei imunitar (Andrew și colab., 2007)), revizuirea modelelor de semnalizare a receptorilor de celule T (Coombs et al., 2011), modele pentru diferite rețele de semnalizare intracelulare (Janes și Lauffenburger 2013 , Cheong et al., 2008 , Kholodenko 2006), evoluția modelelor matematice pentru imunologie (Louzoun 2007) , modele non-spațiale ale interacțiunilor cancer-imune (Eftimie et al. 2010a , modele bazate pe agenți de gazdă-interacțiuni patogen (Bauer et al.) , 2009), modelele multiscale în imunologie (Kirschner et al. 2007 ; Germain și colab. 2011 , Cappuccio și colab., 2015 , Belfiore și colab., 2014).

Numarul mare de recenzii ale diferitelor tipuri de modele matematice, publicate atât în reviste de imunologie cât și în matematică, demonstrează o mărturie a interesului deosebit și a progreselor rapide în acest domeniu de cercetare.

Având în vedere că acest domeniu s-a dezvoltat foarte mult și s-a răspândit, vom oferi doar o scurtă descriere a unora dintre modelele matematice.

Pentru a asigura o suprapunere minimă cu recenziile anterioare publicate începând cu anul 2006, ne vom concentra pe cele mai recente modele, tehnicile dezvoltate pentru a investiga aceste modele și impactul potențial al rezultatelor matematice asupra proiectării unor noi studii experimentale.

O scurtă căutare PubMed a arătat că un număr relativ egal de lucrări au fost publicate în ultimii 10 ani , fie pe celule ale sistemului imunitar înnăscut sau adaptive (vezi fig. 2a), am decis

să includem în revista noastră modele matematice atât pentru răspunsurile imune înnăscute, cât și pentru cele adaptive. În plus, din moment ce cercetarea imunologică din ultimul deceniu a acoperit o varietate de răspunsuri imune asociate cu activarea imună de bază (prin intermediul celulelor T și receptorilor celulelor B), infecțiilor virale și bacteriene, răspunsului imun la cancere, inflamație, autoimunitate etc. (vezi fig. 2b) și prezentarea noastre anterioare privind progresele recente în imunologie), vom analiza modele matematice și computaționale care au fost derivate pentru a aborda aceste întrebări cu privire la diferite aspecte ale sistemului imunitar.

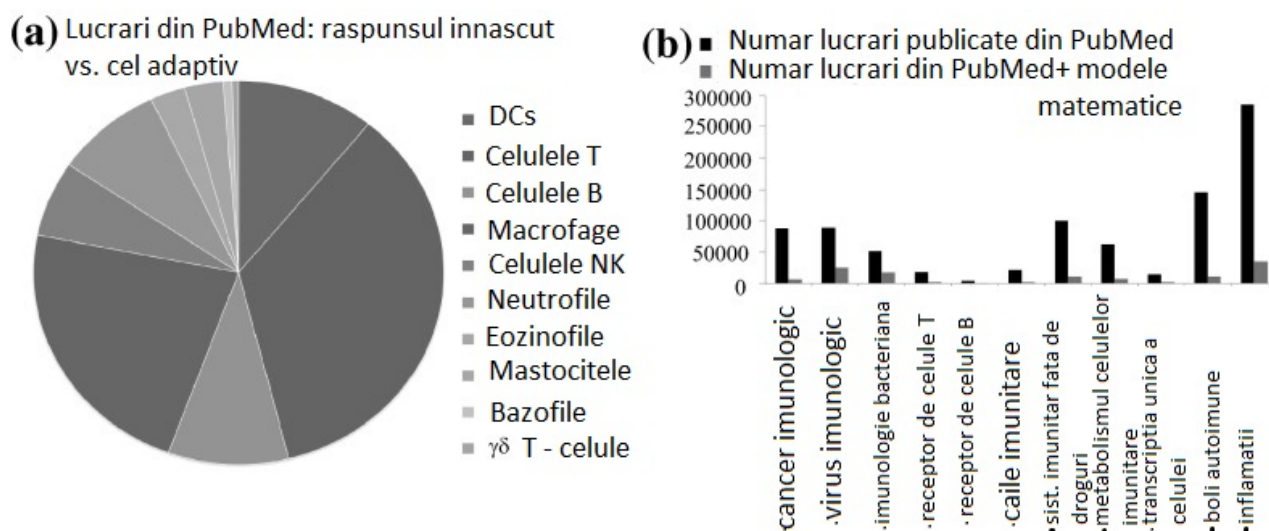


Fig. 2

În fig. 2a este prezentată o descriere a numărului de lucrări publicate pe PubMed în perioada 2006-2018, care se concentrează asupra diferitelor tipuri de celule aparținând imunității înnăscute și adaptative. În fig. 2b este reprezentat numărul de lucrări publicate între 2006 și 2018 pe PubMed, care tratează diferite aspecte ale răspunsului imun: de la imunologia cancerului până la imunologia virală și bacteriană, căile imune etc. Datele folosite pentru a crea aceste cifre au fost obținute din baza de date PubMed, folosind cuvintele care apar pe etichetele cifrelor și cuvinte de căutare.

Numărul celulelor sistemului imunitar (cu un ordin de mărime superior neuronilor) și al moleculelor sale nu reflectă fidel potențialul de apărare a organismului, deoarece în cursul răspunsului imun are loc proliferarea și amplificarea numerică a limfocitelor, precum și a potențialului de biosinteză. La aceasta se adaugă o rată înaltă de înlocuire și refacere a rezervelor sale celulare. La om se produc zilnic un miliard de limfocite ce trec în circulație. Circulând și recirculând prin rețeaua vaselor sanguine și limfatice, celulele și moleculele sistemului imunitar

asigură supravegherea organismului, recunoașterea moleculelor și a celulelor nonsell, pentru a le elimina.

1.2. Rolul modelelor matematice în imunologie

Modelele matematice din acest domeniu au apărut din diverse motive precum: explicarea observațiilor existente și generarea unor noi ipoteze care pot fi testate empiric, înțelegerea ipotezelor, organizând datele rezultate din experimente cu scopul de a descoperi mecanismele de bază care conduc la un anumit fenomen, oferind criterii de selecție pentru ideile care ar putea fi testate experimental (reducând astfel costurile și timpul asociat cu efectuarea unui număr mare de experimente) sau contribuind teoretic la cunoașterea sistemelor imunologice (prin demonstrarea posibilității unor rezultate că rezultat al interacțiunilor specifice într-un anumit tip de mediu și prin sugerarea unor probleme teoretice suplimentare).

I. Modele matematice în context

II.1. Importanța unui model matematic

Un cadru important pentru a organiza în mod sistematic concepte imunologice sunt modelele matematice, deoarece arată o gamă de rezultate ale diferitelor ipoteze imunologice care nu pot fi încă testate experimental.

Deoarece există un număr foarte mare de modele matematice dezvoltate în această perioadă și a varietății mari de aspect imunologic cercetate de aceste modele, era greu, chiar imposibil, să se furnizeze o descriere detaliată a tuturor acestor modele și a subiectelor abordate. Din acest motiv vom sublinia anumite domenii de imunologie care au fost cercetate matematic, tipurile de modele matematice dezvoltate și metodele folosite pentru a înțelege dinamica acestor modele. În ceea ce privește modelele matematice, observăm o trecere de la modele simple ODE la sisteme mai complexe ale ODE, modele stochastice care necesită simulări intensive Monte-Carlo și modele hibride și multiscale care combină ODE cu PDE- bazate pe abordări.

Dificultăți în calibrarea modelului și utilizarea modelului pentru predicții cantitative sunt din cauza complexității crescute a modelului. Cu toate acestea, remarcăm că în ultimii 10 ani s-a observat o trecere de la investigația calitativă a acestor procese imunologice la una mai cantitativă.

Deși în ultimul deceniu au fost dezvoltate multe modele matematice, există încă multe aspect imunologice care nu au fost cercetate cu ajutorul acestor modele. De exemplu, recent descoperite celulele $\gamma \delta T$ (care pot fi considerate că o componentă a imunității atât înnăscute cât și adaptive) nu au fost încă obiectul modelării și investigării matematice. Nu există, de asemenea, modele matematice care să investigheze tipul de memorie imună înnăscută asociată cu macrofagele, precum și alte câteva aspecte legate de memoria imunologică.

Cele mai multe modele matematice care cercetează procesele la nivel molecular sunt abordate cu ajutorul ecuațiilor ODE non-spațial. Prin utilizarea acestor ecuații se simplifică semnificativ problema studiată și este mai ușor de investigat modelul, în schimb există posibilitatea de a nu cuprinde toate fenomenele biologice, o parte fiind omise.

Modelele diferențiate bazate pe ecuații ale sistemului imunitar au fost recunoscute că modele eficiente care conduc la rezultate bune de simulare. Fiind populare, o mare parte din fenomenele imunologice au fost simulate cu succes cu ajutorul modelelor bazate pe ecuații diferențiale.

Comportamentul unui model matematic este comparat cu date obținute din experimentele în vivo sau vitro, în cazul în care datele coincid în mare măsură, modelul poate fi folosit pentru descrierea funcției imunitare, dar și pentru predicția comportamentului său.

II.2. Cum influențează ecuația diferențială creșterea tumorii prin modele matematice

Modelele care au la baza ecuații diferențiale sunt utilizate frecvent pentru simularea mai multor fenomene diferite, printre care modelarea patologiilor legate de sistemul imunitar și în imunologia tumorală.

A fost creată o problema matematică de baza pentru populațiile care interacționează la interfață tumoare-gazdă, care este o structura foarte complexă și dinamică, fiind dominată de procese neliniare pentru care nu există un suport teoretic clar de înțelegere. Un cadru matematic simplu care cuprinde comportamentul critic al acestei interfețe, adică creșterea țesutului tumoral în țesutul gazdă din jur, descoperindu-se astfel, parametrii biologici cheie controlând acest comportament.

Creșterea tumorilor reprezintă o problema importantă în modelarea imunologiei tumorale, în special în creșterea tumorilor vasculare. Este nevoie de rezerve de sânge și adaptarea

structurală a vasculaturii, transportul oxigenului, interacțiunea dintre un țesut sănătos și unul canceros, diviziunea celulară, apoptoza, eliberare a factorului de creștere endotelial vascular și cuplarea dintre aceste procese.

Teoria cinetică matematică a particulelor active poate fi aplicată modelării stadiului foarte timpuriu a fenomenelor de cancer, în special mutații, debut, progresia celulelor canceroase și concurența acestora cu sistemul imunitar. Tehnicile analitice permit modelelor să definească comportamentul sistemului și parametrii lor asociați și condiții inițiale.

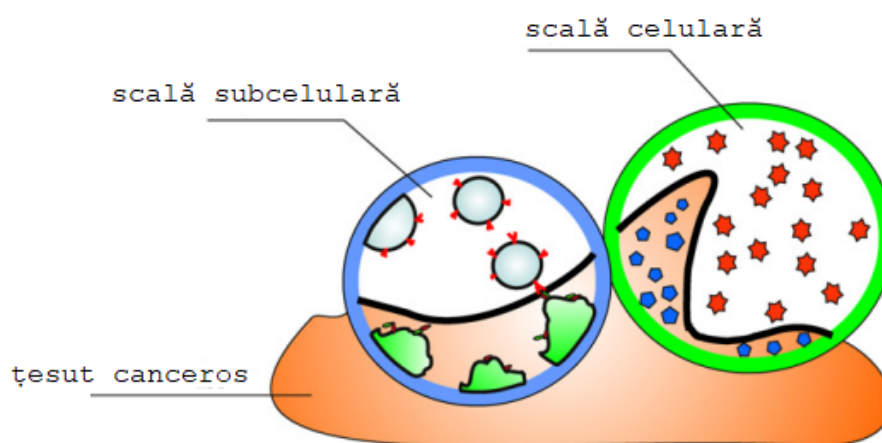


Fig. 3

Fig. 3 vizualizează unele dintre aspectele multiple ale fenomenelor avute în vedere. Merită subliniat acest lucru: toate evenimentele la nivelul scării celulare și ale țesuturilor sunt guvernate de dinamica la scară genetică. Prin urmare, modelarea la scări mai mari trebuie să se facă referire în mod constant la cea mai mică scară.

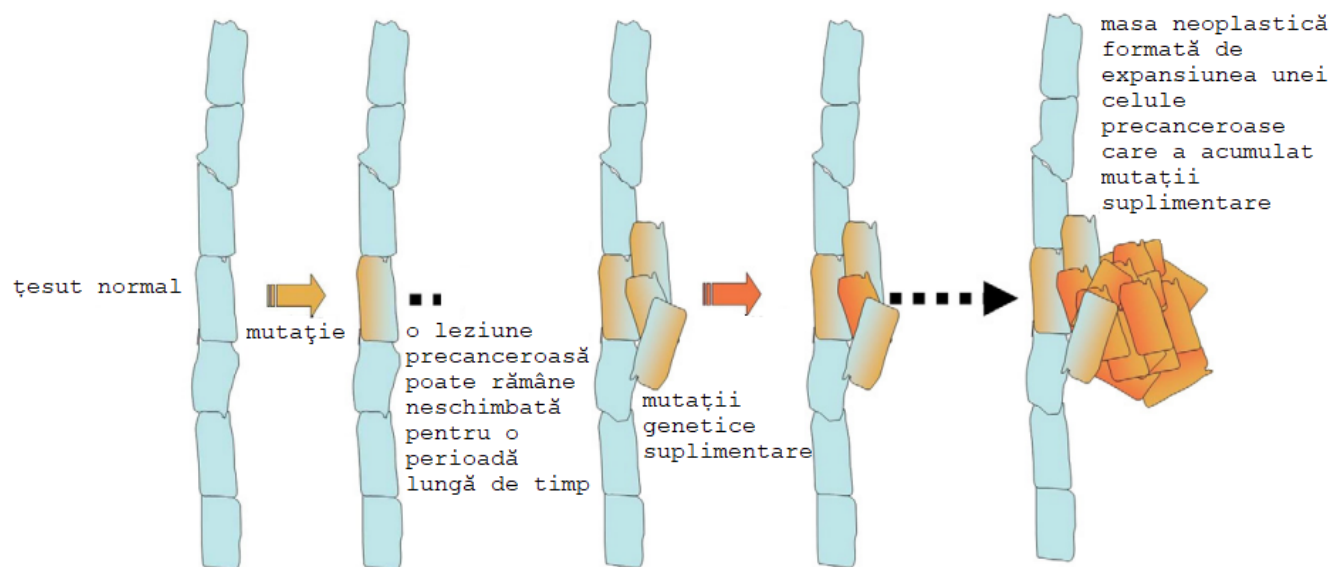


Fig. 4

Fig. 4 vizualizează mutațiile progresive ale unei celule de la stadiul diferențiat la starea progresivă.

Modelarea matematică este un instrument esențial care oferă modalitatea de înțelegere a creșterii și a răspunsului tumoral la chimioterapie, deoarece întregul proces implică mai multe etape diferite. Legea malthusiană: Acest model nu se ocupă cu celule individuale, ci cu populația tumorală. Este luată în considerare creșterea populației în funcție de timp. Când nu există tratamentul tumorii, populația tinde să crească discontinuu. Cu toate acestea, atunci când populația este foarte mare, creșterile individuale, sunt neglijabile, în comparație cu întreaga populație.

Având în vedere populația tumorală, x este numărul de celule individuale la momentul t . Dacă presupunem că rată de schimbare a populației este proporțional cu numărul de indivizi din el în orice moment avem o ecuație diferențială.

$$\frac{dx}{dt} = Kx$$

Populația x este pozitivă și în creștere din cauza diferitor factori biologici, mutații și așa mai departe. $\frac{dx}{dt} > 0$ și din ecuația de mai sus, avem $K > 0$ cu următoarea condiție inițială : $x(t_0) = x_0$.

Ecuația poate fi rezolvată prin metodă variabile separabile și soluția este:

$$x = x_0 e^{y(t-t_0)}$$

Această lege a creșterii populației de tumori se numește legea malthusiană. Ecuația de mai sus este ecuația pentru creșterea exponențială. Variabilă y este legată de timpul de dublare a tumorii. Această ecuație este un model bun pentru prima etapă de creștere.

Creșterea populației de celule tumorale este reprezentată mai realist în cazuri mai mici, presupunând că numărul $x(t)$ a celulei individuale a populației la momentul t este descrisă printr-o ecuație diferențială (ecuația Bernoulli) de formă:

$$\frac{dx}{dt} = \alpha x - \beta x^2, \text{ unde } \alpha > 0 \text{ și } \beta > 0 \text{ sunt constante}$$

$-\beta x^2$ este adăugată din pricina cauzei care tinde să minimizeze creșterea ulterioară a populației . O astfel de cauză ar putea să fie radioterapia, chimioterapia sau terapia biologică atunci când populația devine suficient de mare ca să dezvolte tumoarea care are un efect quadratic asupra celulei individuale.

Să presupunem că populația de celule tumorale este descrisă printr-o ecuație diferențială de formă $\frac{dx}{dt} = \alpha x - \beta x^2$ cu constantele $\alpha > 0$ și $\beta > 0$ și condiția inițială de formă $x = x_0 e^{y(t-t_0)}$. În unele cazuri, β este foarte mică în comparație cu α . Prin urmare, pentru un număr suficient de mic x , termenul αx predomină și astfel populația de celule tumorale crește foarte mult și rapid pentru acea perioadă.

Cu toate acestea, pe măsură ce tumoarea crește prin difuzie și x devine suficient de mare, termenul βx^2 are o influență mai mare și rezultatul este o scădere a ritmului de creștere rapidă.

Legea în ceea ce privește dezvoltarea (creșterea) populației descrisă anterior, se numește legea logistică a creșterii tumorilor de cancer.

$$\frac{dx}{dt} = \alpha x - \beta x^2, \quad \frac{dx}{\alpha x - \beta x^2} = dt; \text{ unde } \alpha \text{ și } \beta \text{ sunt constante pozitive}$$

Folosind fracțiunea parțială și aplicând condițiile inițiale, ajungem la :

$$x = \frac{\alpha y_0 e^{y(t-t_0)}}{1 + \beta y_0 e^{y(t-t_0)}}, \text{ unde } y_0 = \frac{x_0}{\alpha - \beta x_0}.$$

Acum, pentru a vedea cât de mare va fi ultima instanță a populației de celule canceroase, să presupunem că ecuația diferențială $\frac{dx}{dt} = \alpha x - \beta x^2$ se aplică timpul $t \rightarrow \alpha$ și apoi ca $t \rightarrow \alpha$ print

$$\text{utilizarea } \frac{dx}{dt} = \alpha x - \beta x^2 \text{ și a } x = \frac{\alpha y_0 e^{y(t-t_0)}}{1 + \beta y_0 e^{y(t-t_0)}}, \quad x \rightarrow \frac{\alpha}{\beta}.$$

II.3. Modelul virusului HIV cu prezență de infecții duble

HIV înseamnă virusul imunodeficienței umane. Este un virus care atacă sistemul imunitar al organismului.

De fapt, acest termen denumește două virusuri înrudite, din categoria retrovirusurilor, HIV-1 și HIV-2, care cauzează la om sindromul imunodeficienței dobândite (SIDA). Aparținând retrovirusurilor, nu poate fi îndepărtat complet din organism pentru că acest tip de virusuri are capacitatea de a-și înscrie codul în codul genetic al celulei gazdă. O infectare cu HIV duce după o perioadă lungă de incubare, de ani, chiar zeci de ani, la declanșarea bolii SIDA.

Sîmptomele infecției acute cu HIV

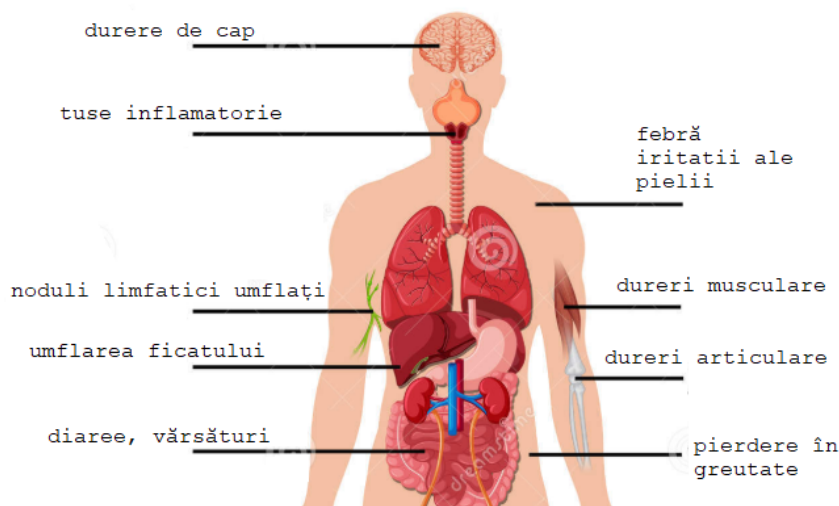


Fig. 4b

Capacitatea virală reprezintă un grup de viruși diferiți de a replica într-un mediu înconjurător dat. Mai exact, diferite variante ale virușilor HIV-1 vor concura între ele pentru resurse limitate (un exemplu ar fi celulele vizate) în același mediu pentru a supraviețui. Pentru o mai bună înțelegere a capacității virale HIV-1 în vitro și în vivo este esențială pentru proiectarea strategiei de tratament, astfel încât virusul dominant în timpul unei perioade de timp să poate fi identificat și medicamente specifice pot fi selectate pentru a viza acest virus.

Testele de fitness pentru replicarea HIV-1 pot utiliza metode foarte diferite (de exemplu, ciclul multiplu față de ciclul unic, concurența de creștere față de infecția paralelă); totuși, toți aceștia compară virusul mutant ("test") cu tulpină de referință (tulpină "de tip sălbatic", de obicei sensibilă la medicament). Deși testele de creștere a competiției în vitro sunt, de obicei, mai intensive, sunt supuse unei variații mai puțin experimentale și sunt mai sensibile la diferențe subtile de fitness comparativ cu testele paralele.

Dezvoltarea modelelor matematice și a metodelor statistice este esențială pentru a explora analizele de fitness virale și pentru a estima parametrii de fitness virale.

Literatura statistică cu privire la deducția pentru modelele de ecuații diferențiale obișnuite neliniar (ODE) este foarte redusă. Pentru modelul de fitness viral HIV (ODE neliniar), obiectivul nostru este de a estima parametrii cinetici și capacitatea virală relativă corespunzătoare (funcție de parametrii cinetici).

Atât pentru analiza virusului recombinant, cât și pentru analiza întregului virus, nu putem exclude complet prezența celulelor infectate dublu. Uneori rata dublă de infectare este foarte mică și o putem ignora. Dar, în alte cazuri, poate fi prea mare pentru a ignora. Astfel, am dezvoltat un model matematic pentru situația infecției duble nonignorabile.

Dacă presupunem că densitățile populației virale sunt proporționale cu densitățile de celule infectate corespunzătoare, modelul poate fi simplificat ca și în cazul:

$$\frac{dT}{dT} = (\rho - k_m T_m - k_w T_w - k_R T_{mw})T$$

$$\frac{dT_m}{dT} = (\rho_m + k_m T - q_m T_w)T_m + 0,25k_R T_{mw} T$$

$$\frac{dT_w}{dT} = (\rho_w + k_w T - q_w T_m)T_w + 0,25k_R T_{mw} T$$

$$\frac{dT_{mw}}{dT} = (\rho_{mw} + 0,5k_R T)T_{mw} + (q_m + q_w)T_w T_m,$$

unde T , T_m , T_w , T_{mw} sunt numărul de celule neinfectate, celule infectate cu virusul mutant, celule infectate cu virusul de tip sălbatic și celule infectate atât cu virusuri mutante, cât și cu specii de tip sălbatic (adică infecție dublă);

$(P, \rho_m, \rho_w, \rho_{mw})$ rata de creștere netă de T , T_m , T_w , T_{mw} , respectiv (k_m, k_w, k_R) sunt ratele de infecție a virusului mutant, a virusului de tip sălbatic și a virusului din celulele infectate; q_m și q_w sunt ratele de infectare dublă.

Pe baza acestui model, RF-ul (fitness-ului relativ) virusului HIV poate varia în timp. Pentru virusul mutant versus tipul de tip sălbatic, fitness-ul relativ la log (LRF) este definit ca:

$$d_{mw}(t) = g_m - g_w = (\rho_m - \rho_w) + (k_m - k_w)T(t) + q_w T_m(t) - q_m T_w(t),$$

unde g_m și g_w sunt ratele de reproducere nete ale virusului mutant și de tip sălbatic.

RF-ul mutantului față de virusul de tip sălbatic:

$$RF_{mw}(t) = 1 + s = \exp\{d(t)\} = \exp\{(\rho_m - \rho_w) + (k_m - k_w)T(t) + q_w T_m(t) - q_m T_w(t)\}$$

În mod similar, pentru virusul heterozygos versus tipul sălbatic, LRF și RF sunt definite ca:

$$d_{hw}(t) = g_{mw} - g_w = \{\rho_{mw} + 0,5k_R T(t)\} - \{\rho_w + k_w T(t) + k_R T(t) - q_w T_m(t)\}$$

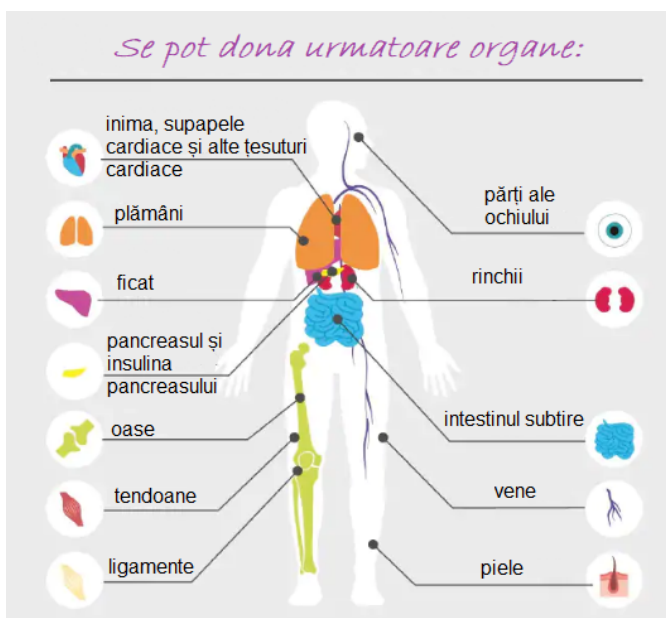
$$RF_{hw}(t) = 1 + s = \exp\{d(t)\} = \exp(g_{mw} - g_w),$$

unde g_{mw} este rata netă de reproducere a virusurilor heterozygioase.

II.4. Modelarea imunității la respingerea unui transplant

Transplantul este adesea singură modalitate de a trata numeroase boli care duc la insuficiență de organe. Pentru a depăși respingerea față de organul transplantat (grefă), se utilizează terapii de imunosupresie, care au efecte secundare considerabile și expun pacienții la infecții oportuniste. Este deci de dorit dezvoltarea unui model care să completeze experiența medicului în specificarea regimurilor terapeutice.

Din păcate, nu este rară în practica medicală că unele boli conduc la insuficiență de organ, care poate necesita transplant de organe. Ficatul, rinichii și inima sunt organele cele mai frecvent transplantate. Boli care duc la transplant de organe acoperă un spectru larg de afecțiuni medicale: cancer, infecții, boli autoimune și degenerative. Transplantul în recipientul unui organ străin (grefă), chiar și de la un individ al aceleiași specii (alogrefă), dacă este lăsat la sine provoacă respingerea, un răspuns puternic din partea sistemului imunitar al destinatarului care dăunează leziunilor ireversibile ale grefei. În funcție de intervalul de timp în care se produce respingerea, respingerile "acute" sunt diferențiate de cele "cronice".



indicații utile pentru optimizarea protocoalelor de terapie la pacientul transplantat.

Medicamentele disponibile în prezent aparțin mai multor clase (inhibitori de calcineurină (CNI), antimetaboliți, țință de inhibitori ai rapamicinei (TOR), steroizi și anticorpi monoclonali).

Răspunsul de respingere acută a fost extensiv studiat în vivo și în vitro . Din studiile disponibile, au fost obținute indicații privind acțiunea mai multor medicamente în controlul respingerii acute și al menținerii vitalității grefei. Cu toate acestea, chiar dacă beneficiarul acceptă inițial grefă, apare adesea fenomenul mai insidios și mai lent al respingerii cronice. Patogeneza respingerii cronice este mai puțin cunoscută și poate depinde nu numai de un set diferit de mecanisme de răspuns imunitar, ci și de toxicitatea efectivă a medicamentului, recomandând utilizarea unei doze minime eficiente din punct de vedere clinic.

În lucrarea de față propunem un model matematic tentativ al respingerii către un transplant de organ solid (rinichi, ficat, pancreas, inimă). Acest model descrie evoluția răspunsului imun celular principal, precum și cinetica și acțiunea unui medicament reprezentativ unic (de exemplu, ciclosporină).

Principalele molecule donatoare care induc răspunsul imunitar sunt cele codificate din locusul genomic al complexului histocompatibilității majore (MHC), care este cel mai polimorfic al genomului uman (în esență este imposibil să se găsească două persoane cu același grup de gene, cu excepția gemenilor monoziгоți). Proteinele codificate de MHC sunt localizate pe suprafața celulară și leagă epitopii antigenului, creând un complex care este recunoscut de către receptorul

Succesul unui transplant de organ solid se bazează, în egală măsură, pe aspectele tehnice ale implantului și pe acceptarea sau toleranța recipientului la grefa implantată.

Modelul introdus este compatibil matematic cu fiziologia cunoscută și poate reproduce variații în statusul imunitar și supraviețuirea alogrefei după transplant. Modelul poate fi adaptat pentru a reprezenta diferite scheme terapeutice și poate oferi

T-celule (TCR) pe limfocitele T, inducând răspunsul imun. Celulele care poartă complexe MHC / epitop sunt numite Celule prezentatoare de antigen (APCs).

E este un antigen generic de mediu: presupunem că individul este expus constant la bacterii, viruși etc. și că sistemul imunitar este stimulat în mod continuu de antigene exogene corespunzătoare. S reprezintă de fapt formă neacoperită, în timp ce L este formă prelucrată a aceluiași antigen.

Modelul este detaliat în următoarele ecuații:

$$\frac{dE}{dt} = k_e - k_{XEC}C_eE - k_{xe}E, E(0) = E_0$$

$$\frac{dC_e}{dt} = k_c + k_{CAC}(F)C_eE - k_{XCE}EC_e - k_{XC}C_e, C_e(0) = C_{e0}$$

$$\frac{dS}{dt} = k_{ST} + k_S S \left(1 - \frac{S}{S^*}\right) - k_{XSC}C_L S, S(0) = 0$$

$$\frac{dL}{dt} = k_{ls}S - k_{xlc}CL - k_{xl}L, L(0) = L_0$$

În ecuația 1, care descrie dinamica antigenului E, rata k_e reprezintă intrarea antigenilor de mediu în organism, presupusă a fi constantă pe durata perioadei examinate (înainte și după transplant). Termenii de eliminare k_{XEC} și k_{xe} descriu neutralizarea antigenului datorată, respectiv, acțiunii celulelor T și eliminării antigenului independent de celula T (așa cum se întâmplă de exemplu prin mecanisme de eliminare chimică și fizică, cum ar fi lipazele, mucusul secretat de respirație și tracturi gastro-intestinale etc.).

Ecuația 2 reprezintă dinamica limfocitelor T care reacționează față de antigenul E : k_c indică producerea limfocitelor T fiziologice constante din organele limfoide, $k_{CAC}(F)EC_e$ reprezintă expansiunea clonală a celulelor T după contactul antigenic, care este inhibată de acțiunea medicamentului, prin stabilirea ratei $k_{CAC}F$ ca o funcție corespunzătoare a concentrației medicamentului F. T-limfocitele sunt, de asemenea, "consumate" de antigen, în sensul că, la interacțiunea celulelor T cu antigenul, limfocitele suferă în cele din urmă apoptoză (moartea

programată a celulelor): aceasta este descrisă de termenul de eliminare $k_{XCE}EC_e$. Am introdus un alt termen de eliminare, $k_{XC}C_e$: limfocitele mor pentru apoptoză chiar dacă nu întâlnesc nici un antigen după o anumită perioadă și presupunem că acest mecanism este proporțional cu concentrația de celule T.

Antigenul regenerant este descris prin ecuația 3. Odată ce organul este transplantat, celulele sale se regenerează: se presupune că viteza de creștere este logistică a parametrului k_S , limitată de o capacitate de transport S^* , astfel încât concentrația S tinde către S^* , fie că este mai sus, fie mai jos. Termenul de eliminare $k_{XSC}C_I S$, depinde de S concentrație și asupra celulelor T primite din forma prelucrată a antigenului. Forma non-prelucrată nu este pregătită să activeze limfocitele T, dar este distrusă de celulele T activate din forma prelucrată. De fapt, celulele T activate de antigenul prelucrat (C_I) sunt amorstate să reacționeze împotriva celulelor care transportă aceiași epitopi (celule grefare). Refuzul de organ este astfel reprezentat de S eliminarea antigenului, aceasta fiind legată de masa organelor.

Forma prelucrată a antigenului regenerator este descrisă de ecuația 4, unde singura intrare pozitivă este reprezentat de termenul $k_{IS}S$ în funcție de concentrația de antigen neprelucrat; cei doi termeni de eliminare sunt asemănători cu cei din ecuațiile descrise anterior, reprezentând, respectiv, eliminarea dependentă de limfocite și, respectiv, independent.

Modelul nu a fost adaptat la datele experimentale, deși a fost efectuat un experiment MLR pentru a evalua rata maximă de expansiune a limfocitelor și pentru a calcula parametrul $k_{CAC}F$.

III. Implementarea in Matlab

În ultimul capitol, se observă soluțiile pentru modelele matematice descrise în capitolul precedent, ce au fost obținute în mediul de programare Matlab.

Soluțiile au fost obținute cu ajutorul funcției ode45, care evaluează ecuațiile diferențiale folosind metodă Runge-Kutta de ordin 4.

Sinxata pentru funcția ode45 este următoarea:

```
[t,y] = ode45(odefun,tspan,y0)
```

Variabilă t reprezintă punctele în care se evaluează, t fiind un vector de coloana.

Variabilă y reprezintă mulțimea soluțiilor.

Odefun reprezintă funcțiile care necesită a fi rezolvate, $tspan$ este un interval de integrare, specificat ca vector ($tspan=[t_0 \ t_f]$, t_0 =început interval și t_f =sfârșitul intervalului).

Variabilă y_0 este condiția inițială specificată ca vector. Trebuie să aibă aceeași dimensiune cu vectorul de ieșire a lui odefun.

Implementările simbolice au fost realizate cu ajutorul a două funcții, respectiv `syms` și `dsolve`.

III.1. Implementarea modelului virusului HIV cu prezență de infecții duble

Atât pentru analiză virusului recombinant, cât și pentru analiză întregului virus, nu putem exclude complet prezența celulelor infectate dublu. Uneori rată dublă de infectare este foarte mică și o putem ignora. Dar, în alte cazuri, poate fi prea mare pentru a o ignora. Astfel, vom prezenta un model matematic pentru situația infecției duble nonignorabile.

Pentru a putea rezolva sistemul diferențial, a fost folosită funcția `ode45` și s-au obținut următoarele grafice: (codul sursă se poate găsi în Anexă)

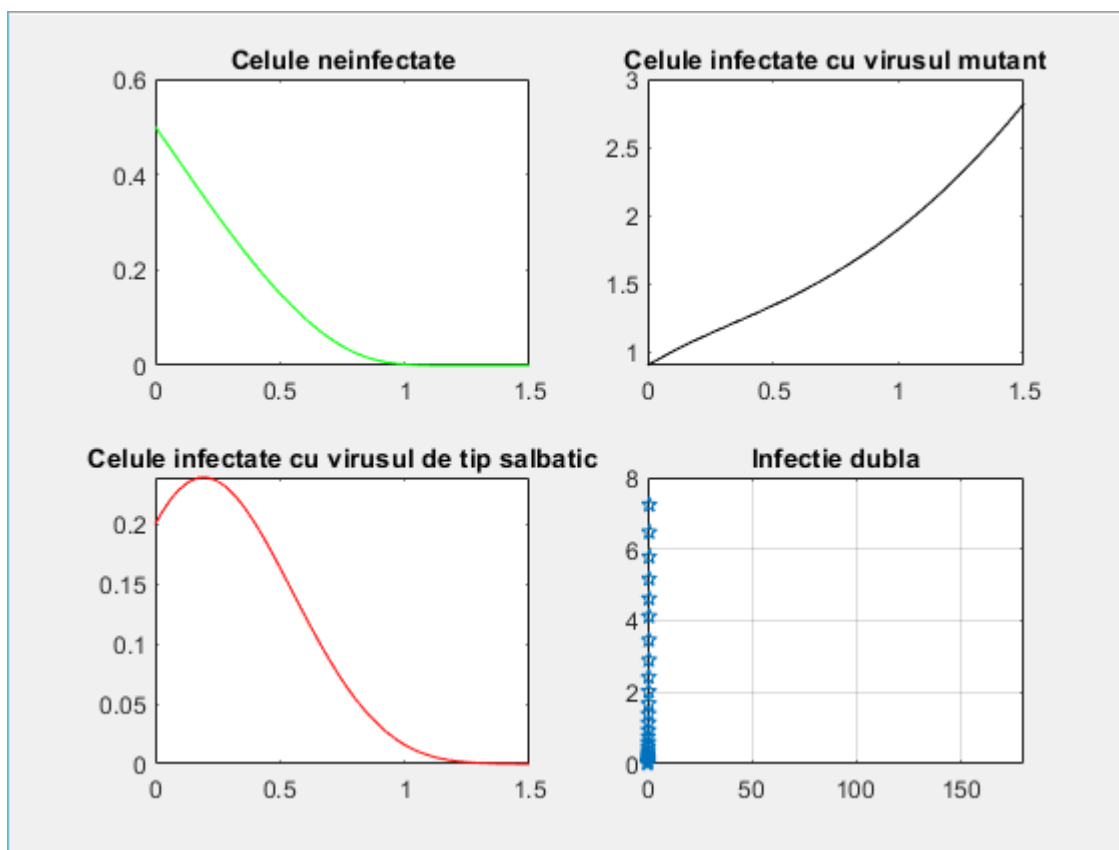


Fig. 5

Pe baza acestui model, RF-ul virusului HIV poate varia în timp.

Acest model a fost interpretat și din punct de vedere simbolic, rezultatul fiind următorul (codul sursă se poate găsi în Anexă) :


```
>> ec2symbolic
C1*exp(int(1/2 - (9*Tmw(t))/10 - (4*Tw(t))/5 - 2*Tm(t), t))
```

$$C1 \exp\left(\frac{1}{2} - \frac{9 Tmw(t)}{10} - \frac{4 Tw(t)}{5} - 2 Tm(t)\right) dt$$

$$\frac{\exp(\#1) \int \frac{9 \exp(-\#1) T(t) Tmw(t)}{40} dt + C2 \exp(\#1)}{40}$$

where

$$\#1 = \frac{1}{2} - \frac{9 T(t)}{10} - \frac{4 Tw(t)}{5}$$

Fig. 6

$$\exp\left(\frac{1}{2} - \frac{9 T(t)}{10} - \frac{4 Tw(t)}{5}\right) dt + \frac{\exp\left(\frac{1}{2} - \frac{9 T(t)}{10} - \frac{4 Tw(t)}{5}\right) \int \frac{(2 T(t) - 9 Tm(t) + 9) dt}{40} T(t) Tmw(t) 9}{40} dt + C3 \exp\left(\frac{1}{2} - \frac{9 T(t)}{10} - \frac{4 Tw(t)}{5}\right) dt$$

$$C4 \exp\left(\frac{1}{2} - \frac{9 T(t)}{10} - \frac{4 Tw(t)}{5}\right) dt + \exp\left(\frac{1}{2} - \frac{9 T(t)}{10} - \frac{4 Tw(t)}{5}\right) \int \frac{9 T(t)}{20} + \frac{9}{2} dt + \exp\left(\frac{1}{2} - \frac{9 T(t)}{10} - \frac{4 Tw(t)}{5}\right) \int \frac{9 T(t)}{20} + \frac{9}{2} dt + \exp\left(\frac{1}{2} - \frac{9 T(t)}{10} - \frac{4 Tw(t)}{5}\right) \int \frac{9 T(t)}{20} + \frac{9}{2} dt + \exp\left(\frac{1}{2} - \frac{9 T(t)}{10} - \frac{4 Tw(t)}{5}\right) \int \frac{9 T(t)}{20} + \frac{9}{2} dt$$

Fig. 7

III.2. Implementarea modelului imunității la respingerea unui transplant

În capitolul 2 au prezentate ecuațiile pentru respingerea unui organ la transplant, s-a implementat un program în mediul de lucru Matlab care rezolva ecuațiile și arată comportamentul mai multor tipuri de antigen și a populațiilor specifice de celule T specifice după transplantarea unui organ solid. Este prezentat un interval de timp cuprins între 35 și 60 de ani, presupunând că transplantul are loc la 40 de ani (codul sursă poate fi găsit în Anexă).

Pentru a putea rezolva sistemul diferențial, a fost folosită funcția ode45 și s-au obținut următoarele grafice:

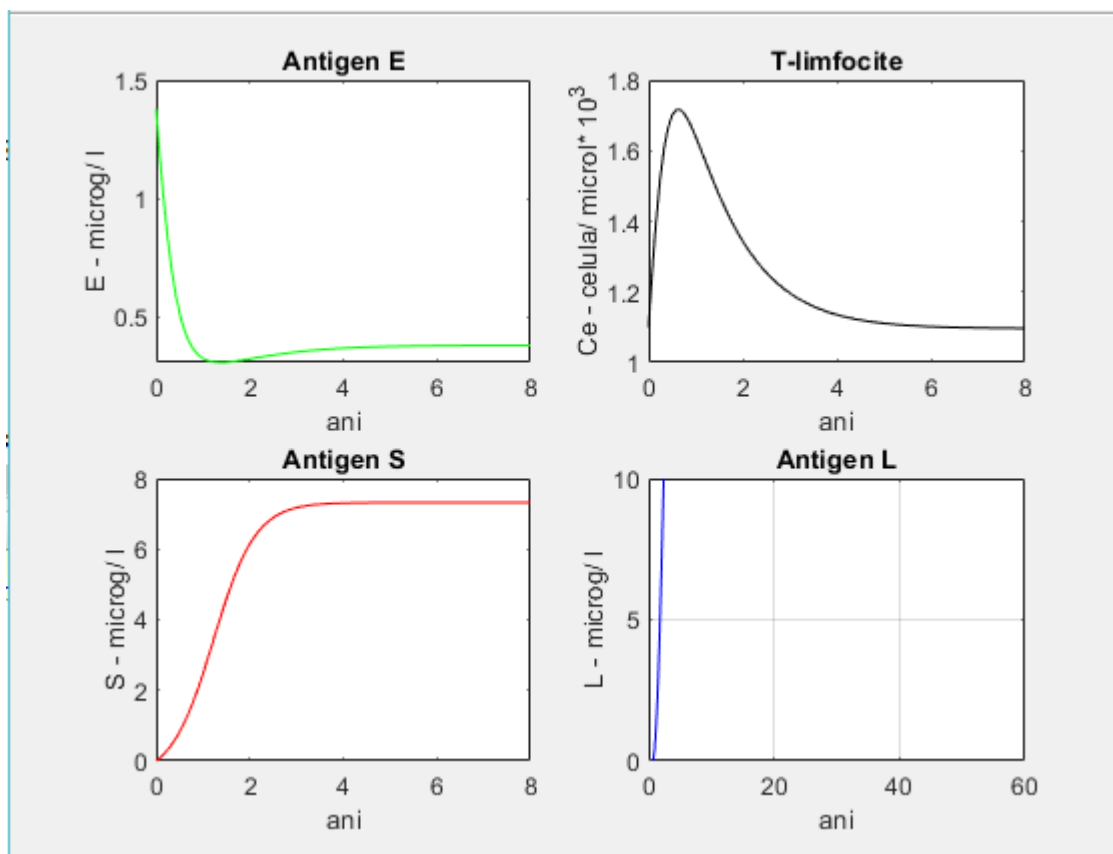


Fig. 9

Concentrațiile sunt presupuse a fi constante dacă nu se întâmplă evenimente traumatice în timpul vieții. După introducerea alogrefei (luând, de exemplu , $t = 40$ ani), toate tipurile de antigen descrise de model (cu excepția antigenului E din mediu) merg de la 0 la un nivel ridicat. Ca răspuns, concentrația specifică de celule T crește, de asemenea, de la un nivel normal, scăzut la un nivel ridicat.

Dacă nu se aplică nici un tratament, nivelurile de celule T rămân ridicate și va aduce organul la o dimensiune minimă (respingere și eșec).

Situația perfectă ar fi găsirea unui nivel de terapie, care este eficient în salvarea grefei de la respingere, dar nu expune în mod nejustificat individul la infecții.

Acest model, interpretează și din punct de vedere simbolic, rezultatul fiind următorul (codul sursă se poate găsi în Anexă) :

```
>> ec3symbolic
exp(-int((3*Ce(t))/2 + 1, t))*(C5 + int(exp(int((3*Ce(t))/2 + 1, t)), t))

exp(int((48*E(t))/25 - 1, t))*(C6 + (3*int(exp(-int((48*E(t))/25 - 1, t)), t))/10)

(3*1081241^(1/2))/800 + 2737/800
2737/800 - (3*1081241^(1/2))/800
2737/800 - (3*1081241^(1/2)*tanh((3*1081241^(1/2)*(C8 - t/1400))/2))/800

C10 + int((3*S(t))/2 - 91/100, t)

      /  /      \      /  /      \  /  /  /
      | | / 3 Ce(t) \ | | / 3 Ce(t) \ | | exp| - | | - ----- - 1 |
C5 exp| | | - ----- - 1 | dt | + exp| | | - ----- - 1 | dt | | exp| - | | - ----- - 1 |
      \ / \      2      / /      \ / \      2      / / /      \ / \      2      /
```

Fig. 10

III.3. Implementarea modelului de creștere a unei tumori

Interacțiunea dintre sistemul imunitar și neoplazia (cancerul) atrage mai mult interes în modelare.

Se simulează un prag peste care există creșterea incontolabilă a tumorii și sub care boală este atenuată cu exacerbari periodice care apar la fiecare trei sau patru luni, arătând că nu există stabilitate.

Prin utilizarea ecutiilor diferențiale se dorește a demonstra că populațiile de celule imunitare și tumorale se comportă diferit și șansă de supravetuire crește dacă sistemul imun este stimulat.

Pentru această ecutia vom prezența o implementare simbolică (codul sursă se regăsește în Anexă).

```
(t*(66305^(1/2)*C11*3 + 198915^(1/2)*C12*1i)*besselj(-2/3, (66305^(1/2)*t^(3/2)*1i)/250)
+ 198915^(1/2)*C12*t*besselj(2/3, (66305^(1/2)*t^(3/2)*1i)/250)*2)/(445*t^(1/2)*
((3*C11 + 3^(1/2)*C12)*besselj(1/3, (66305^(1/2)*t^(3/2)*1i)/250) - 2*3^(1/2)*C12*besselj(-1/3,
(66305^(1/2)*t^(3/2)*1i)/250))
```

Pentru implementarea simbolică a fost utilizată funcția simplify care are următoarea sintaxa:

$S = \text{simplify}(\text{expr}, \text{Name}, \text{Value})$

Simplificarea expresiei matematice nu este un subiect clar definit. Nu există nicio idee universală cu privire la care formă de expresie este cea mai simplă. Formă unei expresii matematice care este cea mai simplă pentru o problemă ar putea fi complicată sau chiar nepotrivită pentru o altă problemă.

Concluzie

Această lucrare a introdus și subliniat mai multe aspecte privind importantă sistemului imunitar, în contextul prevenirii unor boli, arătând modul în care modelarea și simularea pot fi utilizate pentru a ajuta la crearea politicii de sănătate prin estimarea efectelor care se pot produce la scară largă în cazul în care sistemul imunitar nu funcționează la parametri normali.

Datorită evoluției continuă a informaticii, a fost permis studiul mai aprofundat în diverse domenii de activitate, precum medicină.

Multe boli ale sistemului imunitar și nu numai, au avut tratament datorită informaticii, deoarece a pus în evidență rezultate relevante pentru stabilirea unor strategii de combatere sau prevenire a unor boli.

Întrucât practică medicală conține numeroase informații care apar și se modifică continuu, nu există nici o lucrare de specialitate care să epuizeze conținutul și rezultatele din domeniu.

Putem concluziona că matematică împreună cu informatică, reprezintă elemente esențiale în evoluție și în creșterea speranței de viață.

Bibliografie

- 1) Andrew Yates și alții, An approach to modelling in immunology, Oxford, 2001
- 2) Baris Hancioglu, Mathematical modeling of virus dynamics in immunology, Arts and Sciences, 2002
- 3) Carmen Molina-Paris, A taste of mathematical biology: theoretical immunology, University of Bristol, 2011
- 4) C.T.H. Baker și alții, Mathematical Modelling of the Interleukin-2 T-cell System: A Comparative Study of Approaches Based on Ordinary And Delay Differential Equations, Science Publishers imprint, 1997
- 5) F. Pappalardo și alții, Mathematical and Computational Models in Tumor Immunology, ResearchGate, 2012
- 6) Graziela P. Figueredo și alții, Investigating Mathematical Models of Immuno-Interactions with Early-Stage Cancer under an Agent-Based Modelling Perspective, BMC, 2013
- 7) Irina Baltcheva, Mathematical Modelling of T-Cell experimental data, Ecole polytechnique federale de Lausanne, 2010
- 8) Julien Vibert și alții, Modelling T cell proliferation: Dynamics heterogeneity depending on cell differentiation age and genetic background, PubMed, 2017
- 9) Mario Castro și alții, Mathematics in modern immunology, PubMed, 2016
- 10) Moharram A. Khan și alții, How differential equations influence the tumor growth via mathematical models, IISTE, 2015

- 11) N. Bellomo și alții, From the mathematical kinetic, and stochastic game theory to modelling mutations, onset, progression and immune competition of cancer cells, Elsevier, 2008
- 12) Peter S. Kim și alții, Modeling and Simulation of the Immune System as a self-regulating network, NGB 1BB, 2015
- 13) Raluca Eftimie și alții, Mathematical Models for Immunology: Current state of the art and future research directions, SpringerLink, 2016
- 14) Sarah M. Andrew și alții, Journal of Computational and Applied Mathematics- vol 205, ScienceDirect, 2007
- 15) S. G. RUDANEV, Mathematical models life support system Vol II - Mathematical Models in Immunology, Eolss, 2016
- 16) [interactiv] <https://biossan.ro/analize/imunologie>
- 17) [interactiv] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3548730/>
- 18) [interactiv] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2838508/>
- 19) [interactiv] <https://www.bu.edu/computationalimmunology/files/2018/06/U19SummerSchool2018VZ.pdf>
- 20) [interactiv] <https://www.youtube.com/watch?v=qGiKv3-02vw>
- 21) [interactiv] <https://encyclopedia2.thefreedictionary.com/immunology>
- 22) [interactiv] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5069344/>
- 23) [interactiv] <https://www.scientia.ro/biologie/concepte-fundamentale/3889-introducere-in-imunologie.html>
- 24) [interactiv] <https://aip.scitation.org/doi/pdf/10.1063/1.166098?class=pdf>
- 25) [interactiv] <https://www.scribd.com/document/35722276/Manual-de-Imunologie>
- 26) [interactiv] <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2013.00474/full>

Anexa

Coduri sursa:

%Implementarea modelului de creştere a unei tumori - reprezentarea simbolică

```
syms t
syms x(t)
alfa=0.894;
beta=2.67;
eq1= diff(x,t) == alfa*t-beta*(x*x);
sol1= dsolve(eq1);
disp(simplify(sol1));
pretty(sol1);
```

%Implementarea modelului virusului HIV cu prezenţă de infecţii duble -
%reprezentare simbolică

```
syms t
syms T(t) Tm(t) Tw(t) Tmw(t)
ro=0.5;
Km=2.0;
Kw=0.8;
Kr=0.9;
roM=0.8;
Qm=3.05;
roW=9.0;
roMW=4.5;
Qw=0.2;
eq1= diff(T,t) == (ro - Km*Tm - Kw*Tw - Kr*Tmw)*T;
eq2= diff(Tm,t) == (roM+Km*T-Qm*Tw)*Tm+0.25*Kr*Tmw*T;
eq3=diff(Tw,t) == (roW+Km*T-roW*Tm)*Tw+0.25*Kr*Tmw*T;
eq4=diff(Tmw,t)== (roMW+0.5*Kr*T)*Tmw+(Qm+Qw)*Tw*Tm;
```

```

sol1= dsolve(eq1);
sol2=dsolve(eq2);
sol3=dsolve(eq3);
sol4=dsolve(eq4);
disp(simplify(sol1));
pretty(sol1);
pretty(sol2);
pretty(sol3);
pretty(sol4);

%Implementarea modelului virusului HIV cu prezen?? de infec?ii duble -
%reprezentare numerica + grafica

ro=0.5;
Km=2.0;
Kw=0.8;
Kr=0.9;
roM=0.8;
Qm=3.05;
roW=9.0;
roMW=4.5;
Qw=0.2;
T=0.5;
Tm=0.9;
Tw=0.2;
Tmw=0.01;
interval=[0 1.5];

[interval,x]=ode45(@diff_hiv,interval,[T Tm Tw Tmw],[],[ro Km Kw Kr roM Qm roW
roMW Qw]);

T=x(:,1); Tm=x(:,2); Tw=x(:,3); Tmw=x(:,4);

subplot(2,2,1);
plot(interval,T,'g');
title('Celule neinfectate');

```



```

subplot(2,2,2);
plot(interval, Tm, 'k');
title('Celule infectate cu virusul mutant');
subplot(2,2,3);
plot(interval, Tw, 'r');
title('Celule infectate cu virusul de tip salbatic');
subplot(2,2,4);
plot (interval, Tmw, 'p');
title('Infectie dubla');
grid on;
axis([0 180 0 8]);
function dx=diff_hiv(~,x,parameter)
ro=parameter(1); Km=parameter(2); Kw=parameter(3); Kr=parameter(4);
roM=parameter(5); Qm=parameter(6); roW=parameter(7); roMW=parameter(8);
Qw=parameter(9);
T=x(1); Tm=x(2); Tw=x(3); Tmw=x(4);
dx=zeros(4,1);
dx(1)= (ro - Km*Tm - Kw*Tw - Kr*Tmw)*T;
dx(2)= (roM+Km*T-Qm*Tw)*Tm+0.25*Kr*Tmw*T;
dx(3)= (roW+Km*T-roW*Tm)*Tw+0.25*Kr*Tmw*T;
dx(4)= (roMW+0.5*Kr*T)*Tmw+(Qm+Qw)*Tw*Tm;
end

%Implementarea modelului imunit??ii la respingerea unui transplant -
reprezentarea simbolica

syms t
syms E(t) Ce(t) S(t) I(t)
Ke=1;
Kxec=1.5;
Kxe=1;
Kc=0.3;
KcacF=2.92;
Kxce=1;

```

```

Kst=1;
Ks=2;
Kxsc=0.15;
Kxc=1;
Cl=0.3;
Sstar=7;
Kls=1.5;
Kxlc=0.7;
Kxl=0.7;
L=1;
eq1= diff(E,t) == Ke - Kxec*Ce*E-Kxe*E;
eq2= diff(Ce,t) == Kc + KcacF*Ce*E- Kxce*E*Ce-Kxc*Ce;
eq3=diff(S,t) == Kst + Ks*S*(1-(S/Sstar))-Kxsc*Cl*S;
eq4=diff(l,t)== Kls* S- Kxlc*Cl-Kxl*L;
sol1= dsolve(eq1);
sol2=dsolve(eq2);
sol3=dsolve(eq3);
sol4=dsolve(eq4);
disp(simplify(sol1));
disp(simplify(sol2));
disp(simplify(sol3));
disp(simplify(sol4));
pretty(sol1);

%Implementarea modelului imunit??ii la respingerea unui transplant -
%reprezentare grafica + numerica

Ke=1;
Kxec=1.5;
Kxe=1;
Kc=0.3;
KcacF=2.92;
Kxce=1;

```

```

Kst=1;
Ks=2;
Kxsc=0.15;
Kxc=1;
Cl=0.3;
Sstar=7;
Kls=1.5;
Kxlc=0.7;
Kxl=0.7;
L=1;
E=1.38;
S=0;
Ce=1.1;
l=0;
interval=[0 8];

[interval,x]=ode45(@diff_transplant,interval,[E Ce S l],[],[Ke Kxec Kxe Kc
KcacF Kxce Kst Ks Kxsc Kxc Cl Sstar Kls Kxlc Kxl L]);

disp(newline);

disp(E);

disp(Ce);

disp(S);

disp(l);

E=x(:,1); Ce=x(:,2); S=x(:,3); l=x(:,4);

subplot(2,2,1);

plot(interval,E,'g');

title('Antigen E');

xlabel('ani');

ylabel('E - microg/ l');

subplot(2,2,2);

plot(interval, Ce,'k');

title('T-limfocite');

xlabel('ani');

ylabel('Ce - celula/ microl* 10^3');

subplot(2,2,3);

```

```

plot(interval,S,'r');
title('Antigen S');
xlabel('ani');
ylabel('S - microg/ l');
subplot(2,2,4);
plot (interval,l,'b');
title('Antigen L');
xlabel('ani');
ylabel('L - microg/ l');
grid on;
axis([0 60 0 1]);
axis([0 60 0 3]);
axis([0 60 0 10]);
axis([0 60 0 10]);
function dx=diff_transplant(~,x,parameter)
Ke=parameter(1); Kxec=parameter(2); Kxe=parameter(3); Kc =parameter(4); KcacF
=parameter(5); Kxce=parameter(6); Kst=parameter(7); Ks=parameter(8);
Kxsc=parameter(9); Kxc=parameter(10); Cl=parameter(11); Sstar=parameter(12);
Kls=parameter(13); Kxlc=parameter(14); Kxl=parameter(15); L=parameter(16);
E=x(1); Ce=x(2); S=x(3); l=x(4);
dx=zeros(4,1);
dx(1)= Ke - Kxec*Ce*E-Kxe*E;
dx(2)= Kc + KcacF*Ce*E- Kxce*E*Ce-Kxc*Ce;
dx(3)= Kst + Ks*S*(1-(S/Sstar))-Kxsc*Cl*S;
dx(4)= Kls* S- Kxlc*Cl-Kxl*L;
end

```