

Modelos Poblacionales - Dinámica del HIV

Guía de Trabajos Prácticos Nro. 2

Introducción

El mecanismo de la dinámica de reproducción y propagación del virus de inmunodeficiencia humana (VIH) fue durante años desconocido y motivo de estudio. Algunos de los primeros modelos matemáticos que surgieron para estudiarlo hacían uso del conocimiento básico con el que se contaba en los primeros años respecto a las interacciones entre células del sistema inmunológico y el virus. En este trabajo práctico se pretende analizar y reproducir uno de los primeros modelos planteados para estudiar esta enfermedad. Para esto se utiliza un modelo poblacional [1].

Como en todo modelo poblacional, las variables endógenas estarán dadas por el número de individuos de cada población presentes en el volumen físico, en este caso, las cantidades de dos tipos de células del sistema inmunológico (CD4 y CD8), así también como la carga viral en el torrente sanguíneo. A continuación se revisa la obtención del modelo conceptual y su equivalente poblacional, y se listan los parámetros de simulación.

Modelo conceptual

Elementos:

- Virus VIH: destruye células CD4 del sistema inmunológico al replicarse.
- Células CD4 (cooperadoras): actúan como receptoras del virus, al permitir la entrada por un mecanismo de acoplamiento en la membrana plasmática. Luego el virus se desarrolla y destruye la célula.
- Células CD8 (citotóxicas): frenan el crecimiento del virus, pero la alta mutación del mismo puede lograr degenerar el mecanismo de control y, como consecuencia de ello, manifestarse la enfermedad del SIDA.

Hechos:

- El VIH utiliza células CD4 para replicarse.
- El aumento de la población del VIH provoca aumento en el número de células CD8.
- Las células CD8 atacan al VIH, destruyéndolo.
- La terapia con drogas antivirales disminuye la velocidad de crecimiento del VIH.

Modelo físico y matemático

Dinámica de interacción (\uparrow : aumento, \downarrow : disminución):

- La tasa de crecimiento de CD4 \downarrow cuando \uparrow la población de VIH.
- La tasa de crecimiento de VIH \uparrow con el \uparrow de la población de VIH y CD4.
- La tasa de crecimiento de VIH \downarrow con el \uparrow de la población de VIH y CD8.

Variables y parámetros considerados:

- $CD4(t)$ y $CD8(t)$: población de células del sistema inmunológico (variables de estado).
- $CD4_N$ y $CD8_N$: valores normales en ausencia de virus.
- $V(t)$: carga viral o población de VIH (variable de estado).
- a, b, c, d, e, f : parámetros del sistema (coeficientes positivos, diferentes para cada individuo).

De acuerdo al análisis de la dinámica presentado anteriormente, se plantean las siguientes ecuaciones:

$$\frac{dCD4}{dt} = -a CD4(t) - b CD4(t) V(t) + a CD4_N \quad (1a)$$

$$\frac{dCD8}{dt} = -c CD8(t) + d CD8(t) V(t) + c CD8_N \quad (1b)$$

$$\frac{dV}{dt} = e CD4(t) V(t) - f CD8(t) V(t) \quad (1c)$$

Simulación

Los valores de parámetros para la implementación en computadora son los siguientes:

- $CD4_N = 1000 \text{ cel/mm}^3$ y $CD8_N = 550 \text{ cel/mm}^3$. Estos valores pueden ajustarse teniendo en cuenta la relación $1, 2 \leq \frac{CD4_N}{CD8_N} \leq 2, 2$.
- $a = 0, 25; b = 50; c = 0, 25; d = 10; e = 0, 01; f = 0, 0045$
- $CD4(0) = 1000; CD8(0) = 550; V(0) = 0, 001 \text{ cel/mm}^3$.
- $dt = 0, 01$ (equivale a una muestra cada 3, 65 días aproximadamente).

Consignas

Obtenga y grafique la evolución del sistema a lo largo de diez años. ¿Cómo evalúa la bondad del modelo en base a los resultados obtenidos?

En [1] se propone un tratamiento hipotético en el cuál se inyectaría droga capaz de reducir la carga viral en forma directa. Este tratamiento puede simularse agregando un termino negativo al lado derecho de la ecuación (1c), con la función $U(t) = gV(t)$, donde $g = e CD4_N$. Obtenga y grafique la evolución del sistema a lo largo de un año con dicho tratamiento.

Actualmente no se cuenta con drogas que ataquen directamente al virus, como es en el caso del tratamiento propuesto. ¿Cómo modificaría el sistema original para simular el tratamiento de control del VIH con los métodos actuales?

Referencias

- [1] F. Menezes Campello de Souza: Modeling the dynamics of HIV-1 and CD4 and CD8 lymphocytes. *IEEE Engineering in Medicine and Biology Magazine*; 1999 Jan-Feb; 18(1):21-24.