

## Artigo de Pesquisa

# Sobre o acoplamento de dois modelos do ser humano Resposta Imunológica a um Antígeno

**Bárbara de M. Quintela, Rodrigo Weber dos Santos, and Marcelo Lobosco**

Laboratório de Fisiologia Computacional e Computação de Alto Desempenho (FISIOCOMP),  
Programa de Pós-Graduação em Modelagem Computacional, UFJF, Rua José Lourenço, o Kelmer s/n, Campus Universitário,  
Bairro São Pedro, 36036-900 Juiz de Fora, MG, Brasil

A correspondência deve ser dirigida a Bárbara de M. Quintela; [barbara@ice.ufjf.br](mailto:barbara@ice.ufjf.br)

Recebido em 31 de janeiro de 2014; Revisado em 15 de abril de 2014; Aceito em 15 de abril de 2014; Publicado em 22 de julho de 2014

Editor Acadêmico: Francesco Pappalardo

Copyright © 2014 Bárbara de M. Quintela et al. Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob a Licença Creative Commons Attribution, que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o trabalho original seja devidamente citado.

O desenvolvimento de modelos matemáticos da resposta imune permite uma melhor compreensão dos mecanismos multifacetados do sistema de defesa. O principal objetivo deste trabalho é apresentar um esquema para acoplar modelos distintos de diferentes escalas e aspectos do sistema imunológico. Como exemplo, propomos um novo modelo onde os processos de inflamação tecidual local são simulados com equações diferenciais parciais (PDEs) enquanto um sistema de equações diferenciais ordinárias (EDOs) é usado como modelo para a resposta sistêmica. A simulação de cenários distintos permite a análise da dinâmica de várias células imunes na presença de um antígeno. Resultados preliminares desta abordagem com uma análise de sensibilidade do modelo acoplado são mostrados, mas ainda é necessária validação adicional.

## 1. Introdução

A biologia de sistemas é uma área interdisciplinar emergente da ciência que defende uma perspectiva distinta no estudo dos fenômenos biológicos, particularmente com foco na compreensão da estrutura de um sistema e sua dinâmica [1]. A abordagem da biologia de sistemas muitas vezes envolve o uso de técnicas matemáticas e computacionais no desenvolvimento de modelos mecanicistas que descrevem interações complexas em sistemas biológicos.

Um sistema biológico complexo que pode se beneficiar da abordagem da biologia de sistemas é o sistema imunológico (SI). O SI é composto por um grande número de células, moléculas, tecidos e órgãos que formam uma rede complexa que interagem entre si com o objetivo de proteger o organismo contra agentes patogênicos [2]. O SI dos vertebrados é composto por três camadas de defesa: (a) as barreiras físicas; (b) IS inato; e (c) o IS adaptativo.

As barreiras físicas são compostas pela pele e membranas mucosas que formam um escudo contra os agentes patogênicos.

agentes. Se esse escudo for atravessado por patógenos, eles encontram células e moléculas do SI inato, como proteínas do sistema complemento e macrófagos, que imediatamente desenvolvem uma resposta a eles. Os macrófagos fagocitam os patógenos e produzem proteínas chamadas citocinas que sinalizam para outras células inatas que sua ajuda é necessária. O recrutamento de mais células inatas é essencial para o controle efetivo de infecções [3]. Algumas das células inatas, como os macrófagos e as células dendríticas, atuam como células apresentadoras de antígenos (APCs), desempenhando um papel fundamental na ativação da terceira camada de defesa, que é a resposta adaptativa do SI. Os linfócitos B e T são algumas das principais células dessa resposta da terceira camada. A presença dessas células é extremamente importante porque elas podem se adaptar para lidar com quase qualquer invasor. As células B em sua forma plasmática secretam anticorpos. Os anticorpos se ligam aos patógenos, o que os torna mais suscetíveis à fagocitose (em um processo chamado opsonização). Três tipos principais de células T são conhecidos: (a) células T assassinas (também conhecidas como linfócitos citotóxicos), (b) células T auxiliares e (c) células T reguladoras. As células T assassinas induzem as células infectadas a cometer suicídio, em um pro

as células T auxiliares (Th2) produzem citocinas e ajudam na iniciação das células B; e as células T reguladoras atuam na regulação da resposta, embora o processo completo ainda não esteja classificado.

Um grande número de trabalhos tem proposto modelos para descrever o SI [4-13]. Uma ótima introdução aos modelos anteriores do SI está disponível no trabalho de Perelson e Weisbuch [14] e mais recentemente o estado da arte na representação do SI foi apresentado por Narang et al. [15].

Modelos computacionais do SI adaptativo são muitas vezes desenvolvidos usando ferramentas matemáticas puras, como equações diferenciais ordinárias (EDOs), para descrever o comportamento de seus componentes e suas relações, embora outras ferramentas, como dinâmica de sistemas [16, 17], celular autômatos [18-24], sistemas baseados em agentes [25-36] e sistemas adaptativos complexos [37], também são usados. Alguns trabalhos se concentram apenas na modelagem do IS inato [38-40], que é responsável por ativar a resposta adaptativa.

O uso de mais de uma abordagem para modelar a resposta imune não é novidade e existem diferentes trabalhos que consideram equações diferenciais em conjunto com autômatos celulares [23], sistemas baseados em agentes [41] e dinâmica de sistemas [16]. E também, a suposição de diferentes escalas do sistema imunológico já foi considerada por Kirschner [33]. No entanto, nenhuma das abordagens anteriores até agora representou a resposta imune considerando as características espaciais como movimento celular, difusão e quimioatração modeladas com PDEs e a dinâmica de ativação de anticorpos modelada com EDOs, que é a abordagem utilizada neste trabalho. As equações diferenciais foram escolhidas pela vantagem de lidar com escalas distintas, em comparação com outras abordagens, e pela possibilidade de análise numérica do modelo.

Um trabalho anterior apresentou um modelo computacional mecanicista da resposta imune inata a um patógeno geral [42]. Esse patógeno é representado pelo lipopolissacarídeo (LPS) que está presente na membrana externa das bactérias Gram-negativas. Esse modelo representa o comportamento das principais células de defesa, como macrófagos, e moléculas, como citocinas pró-inflamatórias (TNF- e IL-8) e citocinas anti-inflamatórias (IL-10). Um conjunto de PDEs foi utilizado para reproduzir fenômenos importantes como a ordem temporal das células que chegam ao local da infecção, a produção de citocinas pró-inflamatórias e anti-inflamatórias e o fenômeno da quimiotaxia. O modelo foi estendido (a) para permitir o uso de um domínio tridimensional para melhor representar o local da infecção e (b) usar técnicas de programação paralela para garantir um tempo de simulação razoável [43]. Este trabalho estende nossos modelos anteriores [42, 43], permitindo que o SI inato ative o adaptativo.

A principal contribuição deste trabalho é um modelo matemático que reproduz a dinâmica da SI tanto inata quanto adaptativa, acoplado para isso modelos de diferentes naturezas e escalas. O modelo adaptativo escolhido para ser acoplado ao modelo inato consiste em um conjunto de equações, baseado no modelo matemático de pneumonia descrito em [44]. Além disso, o modelo acoplado representa um cenário mais completo: a dinâmica das células e moléculas dentro do tecido, bem como a comunicação através da linfa e vasos sanguíneos com o linfonodo mais próximo. Devemos ressaltar que a principal contribuição deste trabalho é a nova forma de acoplar

modelos de escalas e aspectos distintos do sistema imunológico, representados por EDOs e EDPs. Dessa forma, ambos os modelos poderiam ser substituídos por outros modelos com pequenas modificações. De fato, vários modelos recentes representam a dinâmica da resposta inflamatória aguda no pulmão [45-49]. O modelo proposto por [44] foi escolhido devido à disponibilidade de todos os parâmetros necessários para a implementação do modelo.

O interesse em modelar características espaciais da resposta imune deve-se à crescente disponibilidade de técnicas de imagem não invasivas principalmente na última década [50]. Além disso, as informações espaciais de um indivíduo podem ser fornecidas a qualquer momento para validar os modelos in silico. Alguns exemplos de trabalhos recentes sobre imagens não invasivas em imunologia são [51-55]. Assim, um aspecto importante considerado na escolha da pneumonia como exemplo para ilustrar a nova técnica de acoplamento e por que usar PDEs é o fato de esta doença causar danos no tecido que podem ser observados por técnicas de imagem médica. A simulação do modelo acoplado pode gerar como resultado uma imagem que representa o dano causado pela bactéria ao tecido local, neste exemplo o pulmão (espaço alveolar).

Trabalhos relacionados sobre modelos de acoplamento do SI lidam com diferentes escalas para representar o gatilho para a resposta inata e ativação da resposta adquirida. Em nível molecular [56] utilizaram modelos de EDOs acopladas para entender o comportamento das proteínas envolvidas no processo de apresentação antigênica. A nível celular existem trabalhos que acoplam modelos que empregam sistemas baseados em agentes com EDOs [31, 33, 57], ou com dinâmica de sistemas [16], enquanto outros utilizam apenas EDPs [39, 58], apenas EDOs [45, 59].], ou DDEs [60] para atingir este propósito. Uma abordagem semelhante usando apenas EDOs para representar a dinâmica da tuberculose pode ser encontrada em [61]. O modelo proposto neste trabalho utiliza tanto PDEs quanto EDOs para descrever toda a dinâmica. Este é, até onde sabemos, o primeiro trabalho que une PDEs e EDOs para descrever a dinâmica do IS inato e adaptativo em um pedaço de tecido, incluindo a ativação do IS adaptativo pelo IS inato.

Este trabalho está organizado da seguinte forma. A seção 2 apresenta o modelo biológico utilizado neste trabalho e o acoplamento dos modelos matemáticos. O modelo IS apresentado neste trabalho foi simplificado quando comparado aos nossos modelos anteriores [42, 43]. O modelo completo não foi utilizado para focar na integração dos dois modelos diferentes: (a) tecido local e (b) linfonodos. A seção 3 apresenta sua implementação computacional. Os resultados obtidos pelos modelos, a discussão e a análise de sensibilidade do modelo acoplado são apresentados na Seção 4. Por fim, a Seção 5 traça nossas conclusões e apresenta nossos trabalhos futuros.

## 2. Materiais e métodos

2.1. Modelo Biológico. Segundo [44], existem vários microrganismos que podem ser agentes etiológicos da pneumonia destrutiva. No entanto, o processo inflamatório e destrutivo no tecido pulmonar não pode ser iniciado a menos que haja um mau funcionamento dos mecanismos de defesa locais e gerais

[62]. A multiplicação dos microrganismos ocorre entre 10 e 14 dias e causa a doença que, em caso de recuperação, termina com a destruição da bactéria por anticorpos, macrófagos e neutrófilos. Inicialmente, consideramos um cenário simplificado onde existem apenas macrófagos em repouso localizados no tecido (como exemplo escolhemos o tecido pulmonar) e linfócitos T e B nos linfonodos. Após a injeção de um antígeno (A), aqueles macrófagos em repouso (RM) que encontram um antígeno tornam-se macrófagos ativados (AM) e começam a produzir citocinas pró-inflamatórias (PC) para recrutar outras células imunes para o local da infecção. Os macrófagos ativados atuam como células apresentadoras de antígeno (APCs) migrando para o linfonodo mais próximo através dos vasos linfáticos (Figura 1) e exibindo o antígeno para os linfócitos que iniciam a ativação e diferenciação dos linfócitos T em linfócitos T-helper 2 (Th2) e ativação e diferenciação de linfócitos B em células plasmáticas.

As células plasmáticas são produtoras em massa de anticorpos (Figura 2). Esses anticorpos dirigem-se ao local da infecção no tecido pulmonar através dos vasos sanguíneos. Assim que atingem um antígeno, eles fazem o que é chamado de opsonização do antígeno, o processo pelo qual um antígeno é marcado para ingestão e destruição por um fagócito (Figura 3) [63].

2.2. Acoplamento de Modelos. Marchuk usa DDEs para modelar os processos envolvidos na pneumonia [44]. Neste trabalho, algumas suposições são feitas para modelar esse cenário.

- (i) Não consideramos o atraso em processos biológicos como expansão clonal de linfócitos T e produção e liberação de anticorpos.
- (ii) Consideramos apenas o comportamento temporal das células no interior do linfonodo e o comportamento espaço-temporal das células no tecido pulmonar. Assim, esperamos visualizar o dano causado ao parênquima pulmonar.

Para representar a resposta imune, os PDEs baseados em um modelo anterior da resposta inata [42] foram empregados para modelar o comportamento espacial e temporal dos seguintes componentes:

bactéria *S. aureus* ( );  
 macrófagos em repouso ( );  
 (macrófagos ativados ( ));  
 (anticorpos específicos ( )).

Além disso, as ODEs representam a ativação em cascata dos linfócitos levando à produção e liberação de anticorpos no linfonodo (LN), o que é uma simplificação do modelo em [44]:

linfócitos T ( ); linfócitos  
 B ( ); células  
 plasmáticas ( );  
 anticorpos ( ).

Os macrófagos atuam como APCs, ativando o IS adaptativo e a produção e liberação de anticorpos. A apresentação

e a presença posterior de anticorpos no local da infecção só são possíveis devido ao acoplamento dos dois modelos distintos aqui apresentados. Assumimos que a comunicação entre o tecido alveolar e o LN mais próximo é garantida pela presença de linfa e vasos sanguíneos.

A ligação entre a resposta local e sistêmica é alcançada pela representação das APCs e dos anticorpos em ambos os modelos. Existe uma equação PDE para modelar o comportamento dos macrófagos ativados enquanto eles estão dentro do tecido e uma EDO para modelar sua concentração dentro do LN. O fluxo de macrófagos ativados do tecido para o LN envolve a integração numérica dos macrófagos no tecido. O mesmo estilo de aproximação foi adotado para modelar a migração de anticorpos do LN para o tecido. O modelo baseado em PDEs e o modelo baseado em ODEs são mostrados na próxima subseção.

Ressalta-se que a pneumonia foi escolhida como exemplo para ilustrar a estrutura proposta neste artigo para acoplar modelos de diferentes naturezas e escalas; outros modelos poderiam ser escolhidos para representar diferentes processos de infecção causados por outras doenças.

A estrutura geral para o acoplamento de modelos aqui propostos pode ser resumida como segue.

- (1) Seleção de dois modelos distintos de resposta imune: um relacionado a uma resposta local e outro relacionado a uma resposta sistêmica.
- (2) Identificação de variáveis comuns ou relacionadas entre os modelos escolhidos, por exemplo, as variáveis que representam células que migram de um local para outro durante a resposta e, portanto, atuam como APCs. Se nenhuma variável comum ou relacionada for encontrada, uma relação deve ser criada adaptando os modelos ao acoplamento conforme indicado na próxima etapa.
- (3) Implementação dos ajustes necessários ao conjunto de equações. Esta etapa pode envolver mudanças nas equações que devem representar o fluxo entre dois locais diferentes; por exemplo, deve haver um termo para representar o fluxo de anticorpos que saem do LN e outro que representa a chegada deles no tecido. Esses termos não existem necessariamente nos modelos originais que estão sendo acoplados. As unidades de medida também devem ser consideradas nesta etapa. Se necessário, devem ser feitas conversões nas unidades dos parâmetros para manter a exatidão do modelo acoplado.
- (4) Simule o modelo acoplado e valide os resultados obtidos.

Esperamos obter insights sobre a resposta do sistema imunológico a agentes patogênicos distintos com o acoplamento de modelos. Segue um exemplo de acoplamento de modelos para representar a resposta imune ao *S. aureus* causador de pneumonia.

2.3. Modelo PDE. Todos os PDEs são modelados considerando condições de contorno homogêneas de Neumann.

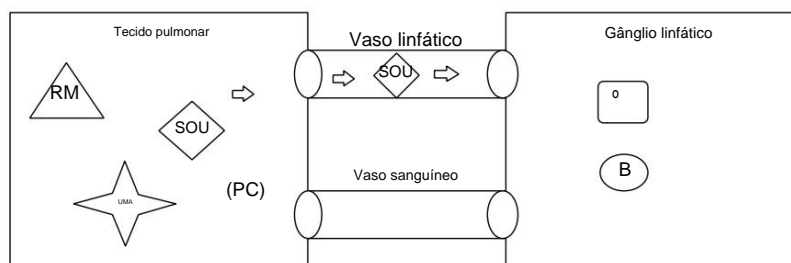


Figura 1: Comunicação entre tecido local e linfonodo; ativação de macrófagos em repouso (RM) e migração de macrófagos (AM) para o linfonodo.

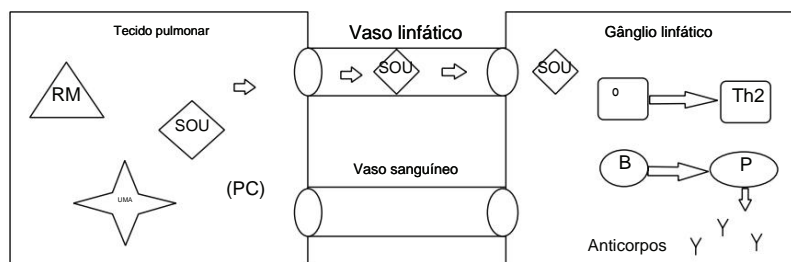


Figura 2: Macrófago ativado (MA) estimula linfócitos pelo processo de apresentação de antígeno; As células T diferenciam-se em T-helper 2 (Th2) e B células se diferenciam em plasmócitos (P) que produzem anticorpos (Y).

2.3.1. Bactéria *S. aureus* (A). A equação (1) representa o modelo para a bactéria *S. aureus*. O primeiro termo de (1) modela a replicação de bactérias a uma taxa e capacidade de carga. É dado por  $\lambda A$ . O segundo termo dá sua decadência natural pelo coeficiente  $\mu$ . Seu envolvimento por macrófagos e outras células de defesa inespecíficas é representada pela terceira e quarta termos da mesma equação:  $-\beta_1 A M$  e  $-\beta_2 A A$ , onde  $\beta_1$  e  $\beta_2$  são as taxas de destruição de bactérias por macrófagos em repouso e ativos, respectivamente.

$$\frac{dA}{dt} = \lambda A - \mu A - \beta_1 A M - \beta_2 A A \quad (1)$$

com condições iniciais  $(A(0), M(0), A_c(0)) = (A_0, M_0, A_{c0})$  e  $A(0) = 0$ .

O processo de opsonização para mais fagocitose em mostrados no 5º e 6º termos;  $\beta_1$  representa a taxa para destruição de bactérias opsonizadas por macrófagos em repouso e  $\beta_2$  representa a taxa de destruição por ativação macrófagos. A variável  $A_c$  é a quantidade de anticorpos em o tecido modelado por (4) que é uma parte importante do acoplamento de modelos. O último termo desta equação representa a difusão da bactéria no tecido pulmonar onde está o coeficiente de difusão de bactérias. Inicialmente há uma injeção de antígeno apenas em uma pequena parte no centro do tecido e assume-se que não há fluxo através das fronteiras.

2.3.2. Macrófagos (M). Os macrófagos são representados em dois estados distintos: repouso (M) e ativado (MA).

Inicialmente, existem apenas macrófagos em repouso no tecido e eles se tornam ativados após a exposição aos antígenos (A). No estado ativado, eles desempenham um papel importante na apresentação e estimulando células de defesa específicas localizadas no LN.

A equação (2) representa a concentração de repouso macrófagos no tecido alveolar, no qual o primeiro termo explica sua decadência natural, o segundo termo representa sua ativação, o terceiro termo representa o fluxo de repouso macrófagos que entram no tecido a partir do sangue, e os último é o termo de difusão. A taxa de decaimento natural é dado por  $\mu$  é a taxa na qual o macrófago em repouso torna-se ativo e  $\beta$  é a difusão de macrófagos em repouso coeficiente. Considerar

$$\frac{dM}{dt} = -\mu M + \beta A M + \gamma \frac{\partial M}{\partial x} \quad (2)$$

com condições iniciais  $(M(0), A(0), A_c(0)) = (M_0, A_0, A_{c0})$  e  $M(0) = 0$ .

O fluxo de macrófagos que entram no tecido depende a localização dos vasos sanguíneos no tecido. Em ordem de representam que o comportamento representa a taxa de migração e é uma função que é igual a 1 onde os volumes estão em contato com vasos sanguíneos e 0 caso contrário.

A equação (3) representa a concentração de ativado macrófagos no tecido alveolar após encontrar antígenos. Novamente, o primeiro termo modela sua decadência natural, a uma taxa do segundo termo modela sua ativação a uma taxa de

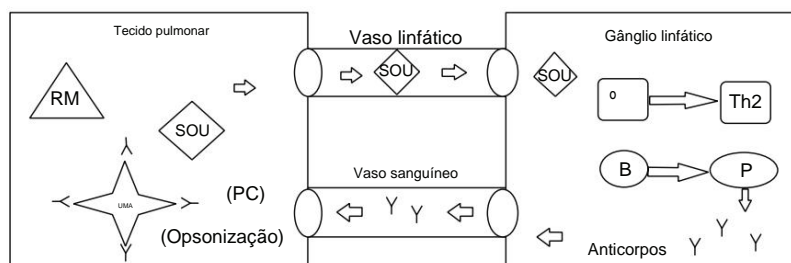


Figura 3: Anticorpos (Y) migram para o tecido pulmonar através do vaso sanguíneo e opsonizam o antígeno (A).

, e o terceiro é o termo de difusão, a uma taxa de  
Considerar

$$\begin{aligned} & \text{---} + \text{---} + \ddot{y} \\ & \text{LV}(\text{---}, \text{---})(-), \\ & (\text{---}, \text{---}, 0) = \text{---}, \text{---}(\ddot{y}, \text{---})_{\ddot{y}} = 0. \end{aligned} \quad (3)$$

O último termo de (3) modela a conexão entre o macrófagos ativados no tecido e a concentração que migra para o LN mais próximo para atuar como APCs. Ele representa o fluxo entre o tecido alveolar local e o

LN através dos vasos linfáticos. Nesta equação, é o concentração de macrófagos no LN, cuja dinâmica é descrito por (5) e é uma função que é igual a 1 se o os volumes estão em contato com os vasos linfáticos e 0 caso contrário.

Assume-se que no início da simulação havia  
são apenas macrófagos em repouso sobre o tecido e não há  
fluxo através das fronteiras.

2.3.3. Anticorpos (F). A equação (4) descreve o anticorpo mecânica no tecido pulmonar. O primeiro e o segundo termos representam o consumo de anticorpos para derrotar as bactérias em o processo de opsonização, a taxas dependendo do estado da célula fagocitária: para macrófagos em repouso e para macrófagos ativados. O terceiro termo modela o processo de difusão de anticorpos no tecido, a uma taxa de e o último termo descreve o fluxo de anticorpos entre o LN e o tecido, a uma taxa em que é a concentração de anticorpos liberados por células plasmáticas no LN (11). Considerar

$$\begin{aligned}
& + \ddot{y} + \text{BV}(\cdot, \cdot)(\cdot), \\
& (0, 0, 0, 0) = 0, \quad \text{---}(\ddot{y}, \cdot)_{\ddot{V}} = 0.
\end{aligned}
\tag{4}$$

O último termo de (4) faz parte do acoplamento do modelo e foi adicionados ao modelo de PDEs para fazer a conexão entre os anticorpos liberados no LN e sua migração através os vasos sanguíneos para o local da infecção. Supõe-se que há não há fluxo através das fronteiras.

2.4. Modelo de EDOs. No modelo ODEs a homeostase celular é garantida pela adição de um termo de equilíbrio em as equações correspondentes ao IS adaptativo. A ideia é para preservar a quantidade mínima de células IS adaptativas no corpo [44].

2.4.1. Macrófagos ( ). Para realizar o acoplamento, a apresentação do antígeno precisava ser representada como um gatilho para a resposta adquirida. A concentração de ativos macrófagos dentro do LN que migraram do tecido foi modelado por (5). Esta equação representa o ativo macrófagos que migraram do tecido alveolar local ao NL através dos vasos linfáticos, a uma taxa de

$$\frac{\partial \pi}{\partial \alpha} = (-) \text{ LV } \frac{\partial \pi}{\partial \text{LN}}, \quad (5)$$

em que  $\epsilon$  é o volume assumido do LN e  $\epsilon_{LV}$  é a integral dos volumes onde há contato com a linfa embarcações dadas por

$$L^V = \ddot{y}_{\ddot{v}} \quad L^V(\cdot, \cdot, \cdot) \ddot{y}. \quad (6)$$

A concentração média de macrófagos ativos no tecido ( ) foi calculado pela integração dos valores de macrófagos ativos dentro do domínio da simulação em contato com os vasos linfáticos e é descrito por

$$= \frac{1}{\text{LV} \ddot{y}_{\ddot{v}}} \text{LV}(\cdot, \cdot, \cdot) \ddot{y}, \quad (7)$$

onde  $\bar{y}$  representa o volume de todo o tecido simulado.

2.4.2. Linfócitos T (T). Os linfócitos T auxiliares são estimulados por macrófagos ativos no LN e desempenham um papel importante na ativação de linfócitos B e plasmacélulas para iniciar a produção de anticorpos específicos contra antígenos. A primeira parte de (8) representa a ativação de células Th2, com sua expansão clonal levando ao aparecimento de novas células. É a taxa de estimulação de células Th2 e

é o número de células Th2 descendentes criadas por um único divisão. O segundo termo representa o gasto de Th2



células para estimular as células B, a uma taxa de  $\gamma$ . Por fim, o terceiro termo modela a manutenção da homeostase na ausência de estimulação antigênica

$$\frac{dB}{dt} = (\gamma T - \delta_B)B + (\delta_B - \delta_B)B, \tag{8}$$
$$B(0) = B_0$$

em que  $B_0$  é o valor de estado estacionário da concentração de Células T auxiliares.

**2.4.3. B-linfócitos (B).** Depois que os linfócitos B estimulado por células T e macrófagos ativos no LN, eles começam a proliferar e se transformam em células plasmáticas. Seus proliferação é representada pelo primeiro termo de (9), em que  $\gamma$  é a taxa de estimulação das células B e  $B_0$  é o número de novas células B como resultado da estimulação. Novamente, o segundo termo mostra a manutenção da homeostase no ausência de estimulação antigênica

$$\frac{dB}{dt} = (\gamma T - \delta_B)B + (\delta_B - \delta_B)B, \tag{9}$$
$$B(0) = B_0$$

em que  $B_0$  é o valor de estado estacionário para a concentração de células B.

**2.4.4. Células de Plasma (P).** As células plasmáticas são geradas a partir de células B estimuladas, células T e macrófagos ativos no LN e são as células que liberam anticorpos contra o antígeno que foi apresentado pelas APCs

$$\frac{dB}{dt} = (\gamma T - \delta_B)B + (\delta_B - \delta_B)B, \tag{10}$$
$$B(0) = B_0$$

O primeiro termo de (10) descreve a geração e maturação de células plasmáticas a partir de células B estimuladas, nas quais  $\gamma$  é a taxa de estimulação de células plasmáticas e  $B_0$  é o número de novas células plasmáticas. O último termo é o manutenção da homeostase em que está a constante concentração de estado de células plasmáticas.

**2.4.5. Anticorpos ( $A$ ).** Anticorpos liberados por plasmócitos em os LN são representados por

$$\frac{dA}{dt} = \gamma (BV - A) - \delta_A A + \delta_A A, \tag{11}$$
$$A(0) = A_0$$

em que o primeiro termo descreve a produção de anticorpos, a taxa  $\gamma$ , por plasmócitos e o último termo representa a conexão entre os dois modelos (PDEs e ODEs). o último termo de (11) descreve o fluxo de anticorpos entre o LN e o tecido, a uma taxa de volumes com contato

Tabela 1: Valores iniciais do modelo acoplado.

Parâmetro	Valor	Unidade	Referência
$B_0$	2	Célula/mm3	Estimado
$T_0$	4	Célula/mm3	Estimado
$P_0$	0,0	—	[44]
$A_0$	0,0	—	[44]
$B_1$	0,0	—	[44]
$T_1$	0,0	—	[44]
$P_1$	0,0	—	[44]
$A_1$	0,0	—	[44]
$\gamma$	$8,4 \times 10^{-3}$	Célula/mm3	[44]
$\delta_B$	$8,4 \times 10^{-4}$	Célula/mm3	[44]
$\delta_P$	$8,4 \times 10^{-6}$	Célula/mm3	[44]
$\delta_A$	0,0	Célula/mm3	[44]
$\delta_{BV}$	4	Célula/mm3	Estimado

com os vasos sanguíneos dados por BV.  $\delta_{BV}$  é o número médio de anticorpos no tecido descritos por

$$\delta_{BV} = \frac{1}{BV} \int_{\Omega} BV(\mathbf{x}, t) d\mathbf{x}, \tag{12}$$

onde  $\Omega$  é o domínio do tecido e  $\int_{\Omega}$  é a integral do volumes onde há contato com vasos sanguíneos dados por

$$\delta_{BV} = \int_{\Omega} BV(\mathbf{x}, t) d\mathbf{x}. \tag{13}$$

**2.5. Condições e Parâmetros Iniciais.** As condições iniciais para o modelo de PDEs que descrevem o processo de formação do local inflamatório são mostrados na Tabela 1.

Considerou-se que inicialmente apenas uma pequena parte o tecido tinha a presença de antígenos e o domínio de simulação foi de 10 mm<sup>3</sup>. Essa injeção inicial de antígeno foi representado no centro do domínio hexaédrico de simulação (entre 3 mm e 7 mm sobre os eixos). Inicialmente também é considerada a presença de macrófagos em seu repouso estado igualmente distribuído sobre o tecido.

As Tabelas 2, 3 e 4 apresentam o conjunto de parâmetros usados em as simulações. Quase todos os parâmetros usados na simulação foram obtidos em Marchuk [44] aplicando a unidade necessária conversões e alguns ajustes ao modelo acoplado. O único exceções são os coeficientes de difusão  $D_B$ ,  $D_T$ ,  $D_P$  e  $D_A$  que foram estimados por Pigozzo et al. [42] e a difusão coeficiente de bactérias baseado no trabalho de Haessler e Marrom [62].

### 3. Implementação

O método numérico empregado para resolver o problema matemático modelo foi o método das diferenças finitas, um método comumente usado na discretização numérica de PDEs. O finito método de diferença é um método de resolução de diferencial equações que se baseia na aproximação de derivadas com diferenças finitas [64, 65].

Tabela 2: Coeficientes de difusão.

Parâmetro	Valor	Unidade	Referência
	3,7 ̃ 10̃5	mm3 /dia	[62]
	4,32 ̃ 10̃2	mm3 /dia	[42]
	0,3	mm3 /dia	[42]
	1,6 ̃ 10̃2	mm3 /dia	[42]

Tabela 3: Taxas de replicação, decaimento, ativação e fagocitose.

Parâmetro	Valor	Unidade	Referência
	2,0	1/dia	[44]
	50,0	célula/mm3	Estimado
	0,1	1/dia 1/	[44]
	0,033	dia 1/dia	[42]
	0,07	mm3 /	[42]
sou	8,3 ̃ 10̃2	célulãdia mm3 /	[44]
	5,98 ̃ 10̃3	célulãdia mm3 /	[44]
	5,98 ̃ 10̃2	célulãdia mm6 /	[44]
	1,66 ̃ 10̃3	célula2 ̃dia mm6 /	[44]
	7,14 ̃ 10̃2	célula2 ̃dia	[44]

Tabela 4: Outros coeficientes utilizados no modelo acoplado.

Parâmetro	Valor	Unidade	Referência
	10-3	1/dia	[44]
	0,01	1/dia	[44]
	1,0	1/dia	[44]
	5,0	1/dia	[44]
	0,43	1/dia	[44]
	4,0	1/dia	Estimado
T	1,7 ̃ 10̃2	mm3 /célulãdia	[44]
	105	mm6 /célula2 ̃dia	[44]
	6,02 ̃ 103	mm6 /célula2 ̃dia	[44]
	2,3 ̃ 106	mm3 /célulãdia	[44]
	2,0	—	[44]
	16,0	Célula/mm3	[44]
	3,0	—	[44]
	5,1 ̃ 104	—	[44]
LN	160	Células	Estimado

Nossa implementação é baseada na diferença finita método para a discretização espacial e o método explícito para a evolução temporal com um esquema upwind para o termo convectivo das equações. O esquema upwind discretiza a parte hiperbólica dos PDEs usando um viés para o fluxo direção dada pelo sinal das velocidades características. O esquema upwind usa um sistema adaptativo ou sensível à solução estêncil para simular com precisão a direção da informação propagação.

```
(1) começar
(2) Inicializar();
(3) criarArquivos();
(4) while (( < (5) ) && ( > )) fazer
    calcIntegrals();
(6) resolveEDOs(); // modelo de resposta sistêmica
(7) resolvePDEs(); // modelo de resposta local
(8) recordResults();
(9) fim
(10) fim
```

Algoritmo 1: Programa principal para os modelos acoplados.

Abaixo há um exemplo de um operador de diferença finita usado na discretização do operador de Laplace que simula o fenômeno de difusão em 3D:

$$\left( \frac{\partial^2 u}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 u}{\partial y^2} + \frac{\partial^2 u}{\partial z^2} \right)_{i,j,k} = \frac{1}{\Delta x^2} (u_{i+1,j,k} + u_{i-1,j,k} + u_{i,j+1,k} + u_{i,j-1,k} + u_{i,j,k+1} + u_{i,j,k-1} - 6u_{i,j,k}) + \frac{1}{\Delta y^2} (u_{i,j+1,k} + u_{i,j-1,k} + u_{i,j,k+1} + u_{i,j,k-1} + u_{i+1,j,k} + u_{i-1,j,k} - 6u_{i,j,k}) + \frac{1}{\Delta z^2} (u_{i,j,k+1} + u_{i,j,k-1} + u_{i+1,j,k} + u_{i-1,j,k} + u_{i,j+1,k} + u_{i,j-1,k} - 6u_{i,j,k})$$

Em (14), representa a discretização de alguns tipos de células, como macrófagos em repouso e ativados; é o coeficiente de difusão dessas populações de células,  $D$ , e são a posição no espaço, e  $i$  e  $j$  são os índices de discretização do espaço.

O código foi implementado usando a programação C linguagem e foi considerada uma grade uniforme de  $10 \times 10$  com discretização espacial de  $\Delta x = \Delta y = \Delta z = 0,1$  representando  $10 \text{ mm}^3$  de tecido. O passo de tempo para EDOs e EDPs é  $\Delta t = 10^{-4}$  e o conjunto de EDOs foi resolvido com Euler explícito método. O Algoritmo 1 mostra a implementação geral de o acoplamento de modelos em  $N = 104$ , que depende do cenário simulado - para o modelo acoplado foi considerado igual a 30. é a quantidade de antígenos ainda presente no tecido. A simulação termina quando seu valor é menor ou igual a um determinado valor limite, neste caso  $N = 10^{-6}$ .

Um esforço para paralelizar o acoplamento de modelos ainda está em progresso [43] e não depende do escopo deste trabalho. Mais informações sobre a implementação dos PDEs podem ser obtido em [40].

## 4. Resultados e discussão

Para mostrar a importância das células, moléculas e processos imunes na dinâmica da resposta imune e também para validar o acoplamento dos modelos, um conjunto de simulações foi realizado em cenários distintos. As simulações começam com um cenário simples onde as células do SI não são consideradas (Caso 1). Com o objetivo de analisar a importância dos anticorpos para a eliminação de bactérias, a resposta é representada primeiramente pela simulação apenas das células inatas (Caso 2) e depois com o modelo completo incluindo ativação dos linfócitos, produção e migração de anticorpos para o tecido (Caso 3). Uma análise de sensibilidade foi realizada para avaliar o comportamento do modelo matemático acoplado.

4.1. Caso 1: Comportamento do Antígeno. O objetivo deste caso é mostrar o termo difusivo na Equação do antígeno (1).

Inicialmente, o antígeno é injetado apenas na porção média do domínio tridimensional (Figura 4(a)). Todas as imagens da Figura 4 mostram um corte do volume ao longo do eixo - para melhor visualizar tanto a condição inicial quanto a difusão dos antígenos. A simulação mostra que, sem as células do sistema imunológico, após algumas horas o antígeno começa a se espalhar pelo domínio por causa da difusão (Figura 4(b)). Além disso, a replicação também pode ser observada com o aumento da população de *S. aureus* (Figuras 4(c) e 4(d)). Antes do final da simulação de 20 dias pode-se observar que existem antígenos em todo o domínio em quantidades consideráveis. Neste caso apenas (1) foi simulado sem considerar nenhum tipo de resposta. O domínio cúbico foi cortado ao meio para melhorar a visualização.

As Figuras 5(a) e 5(b) mostram o crescimento logístico do antígeno limitado apenas pelo espaço disponível, respectivamente, durante 20 e 100 dias. Pode-se observar que após 10 dias o antígeno atinge a quantidade máxima que o tecido simulado poderia carregar, que se supõe ser de 50 antígenos por milímetro cúbico.

4.2. Caso 2: Resposta Inata a um Antígeno. Inicialmente, sem considerar o gatilho da resposta adquirida, a bactéria *S. aureus* aumenta por dias retidos apenas pelos macrófagos e pelo espaço disponível, que se supõe conter no máximo 50 antígenos por milímetro cúbico. Mas após esse período inicial de tempo, os macrófagos são capazes de conter o crescimento do antígeno. No entanto, eles não são capazes de eliminá-los completamente. (Figura 6(a)).

Primeiramente, foi simulada a resposta inata a um antígeno durante 30 dias (Figura 6(a)). De acordo com os resultados apresentados pela Figura 6(a), pode-se observar que a quantidade de antígeno aumenta até aproximadamente 10 dias (240 horas) e depois diminui lentamente. No entanto, para entender o que acontece após aqueles dias que pareciam levar à eliminação do antígeno, outro teste foi realizado durante 100 dias que mostrou que a quantidade inicial de antígeno injetada no tecido e as taxas em que as células imunes inatas chegam do No sangue, os antígenos não são eliminados, mas permanecem em um estado de equilíbrio crônico (Figura 6(b)). Ao longo das simulações, os macrófagos

no estado de repouso provêm dos vasos sanguíneos que foram posicionados nos cantos do domínio cúbico ao longo do eixo - (Figuras 7(a) e 7(b)).

O conjunto das Figuras 8(a)–8(d) mostra a disseminação do antígeno sobre o tecido em um domínio de 10 mm<sup>3</sup>. Novamente, para melhor visualização dos resultados, o volume foi cortado ao longo de seu eixo -. A quantidade inicial de antígenos foi injetada na porção central do tecido simulado (o mesmo utilizado para o Caso 1) e pode-se observar que a replicação do antígeno e a ausência da resposta adquirida levam à disseminação do antígeno pelo tecido contido pelos macrófagos. O domínio cúbico foi cortado ao meio para melhorar a visualização.

As Figuras 9(a) e 9(b) representam as médias de macrófagos tanto em repouso quanto ativados no tecido, respectivamente, ao longo de 30 dias de simulação. A mudança do estado de repouso para ativado pode ser observada à medida que a população em repouso diminui enquanto a população de macrófagos ativados aumenta, embora não sejam exatamente curvas opostas devido às distintas taxas de fagocitose e decaimento.

4.3. Caso 3: Modelo Acoplado. O terceiro caso representa o cenário completo com as APCs estimulando os linfócitos. O cenário do modelo acoplado foi simulado considerando quatro capilares sanguíneos e quatro capilares linfáticos dentro do domínio cúbico de 10 mm<sup>3</sup>. Os capilares foram colocados, respectivamente, nas bordas do cubo sobre o -eixo (Figura 7(b)) e distribuídos próximo à porção central do domínio cúbico sobre o mesmo -eixo (Figuras 10(a) e 10(b) ) ).

Esta distribuição é dada por uma sub-rotina que é facilmente modificada para permitir configurações distintas. A condição inicial do antígeno é a mesma simulada no segundo caso: uma injeção na porção central do domínio. Uma simulação de 30 dias foi realizada e os resultados mostrando o acoplamento seguem nesta seção. Com a chegada dos anticorpos no tecido a resposta imune foi capaz de eliminar o antígeno após 20 dias de simulação como mostra a Figura 11.

A Figura 12 mostra uma comparação entre a população média de macrófagos ativados dentro do tecido e a população de macrófagos ativados no LN. A escala logarítmica foi usada para a comparação. Como se pode observar, os macrófagos ativados estão migrando para o LN mais próximo para funcionar como APCs: à medida que os macrófagos em repouso são ativados, sua população aumenta tanto no tecido quanto no LN, o que mostra que o acoplamento está funcionando.

Outra característica do acoplamento é a migração de anticorpos produzidos após a cascata de estimulação do LN para o local onde ocorre a infecção. A concentração de anticorpos é mostrada na Figura 13 em que uma média de anticorpos dentro do tecido é representada ao longo do tempo, bem como a concentração de anticorpos no LN mais próximo. Pode-se observar que os anticorpos começam a ser produzidos no início da simulação, logo após algumas horas, o que se deve à presença de macrófagos ativados no LN. Uma pequena quantidade de anticorpos migra para o local da inflamação através dos vasos sanguíneos após algumas horas e uma quantidade significativa está presente no tecido após alguns dias o que contribui para a eliminação de antígenos.



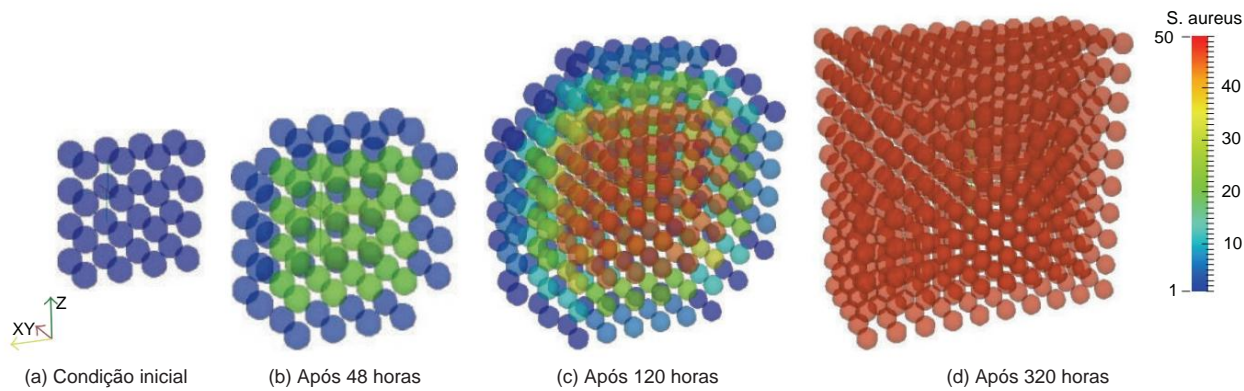


Figura 4: Condição inicial e difusão dos antígenos em uma simulação de 20 dias limitada apenas pelo espaço disponível. Após aproximadamente 10 dias de simulação todo o domínio é preenchido com antígenos.

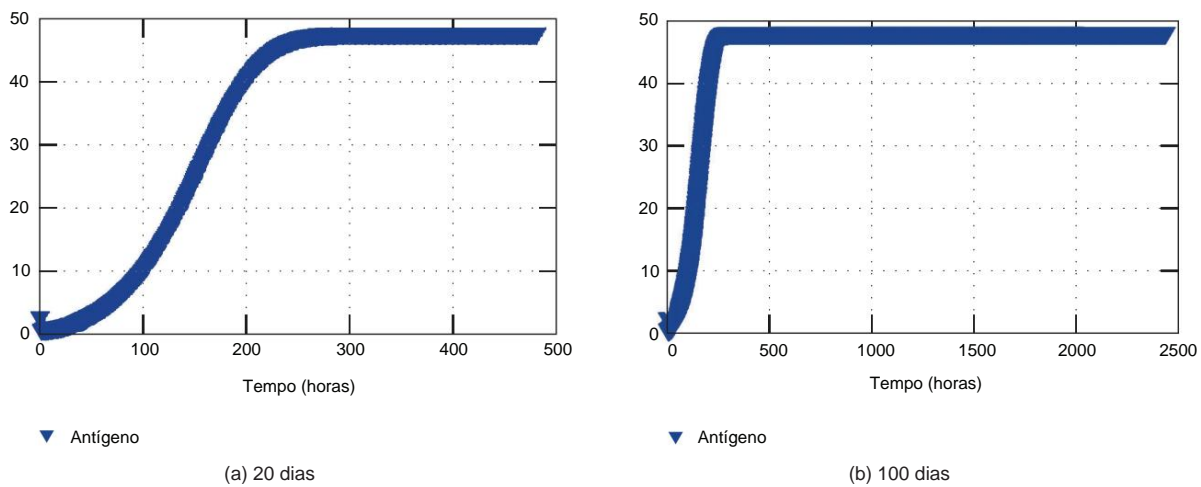


Figura 5: Concentração média do antígeno dentro do tecido sem qualquer resposta.

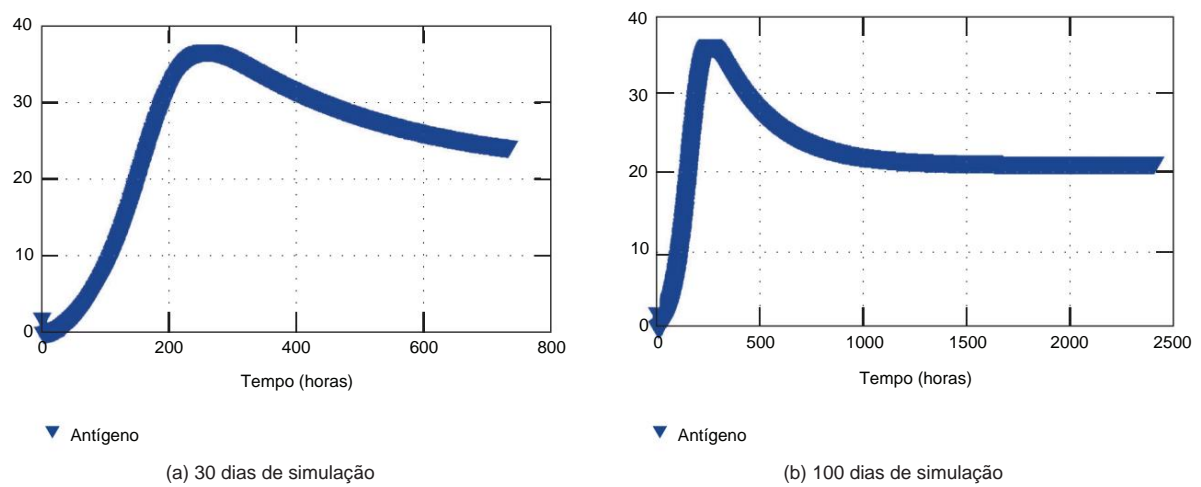


Figura 6: Os resultados mostram a média do antígeno em cada mm3 do tecido retido apenas pela resposta inata.

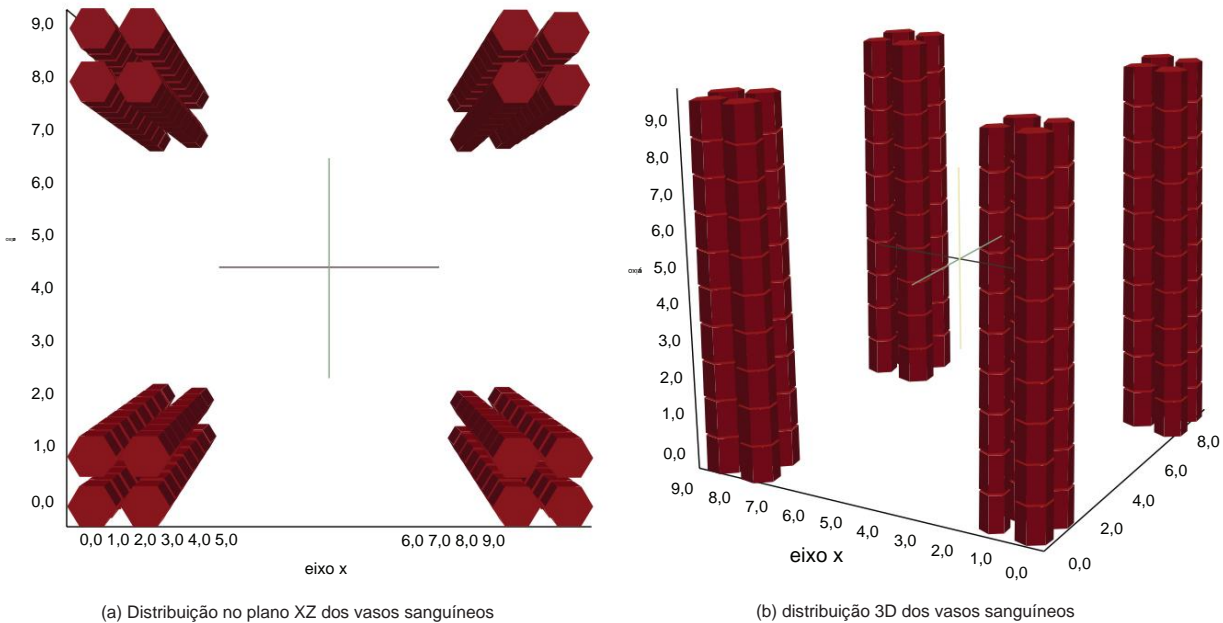


Figura 7: Esquema representando a posição dos vasos sanguíneos nas bordas do tecido simulado.

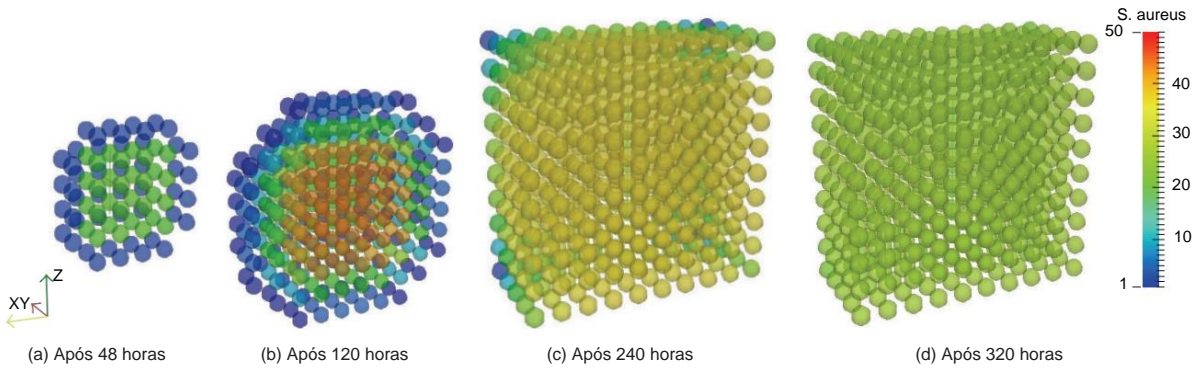


Figura 8: Difusão do antígeno durante 30 dias de simulação limitada pela presença de macrófagos. Os macrófagos são capazes de conter o crescimento do antígeno, mas eles não são capazes de derrotar essa quantidade inicial.

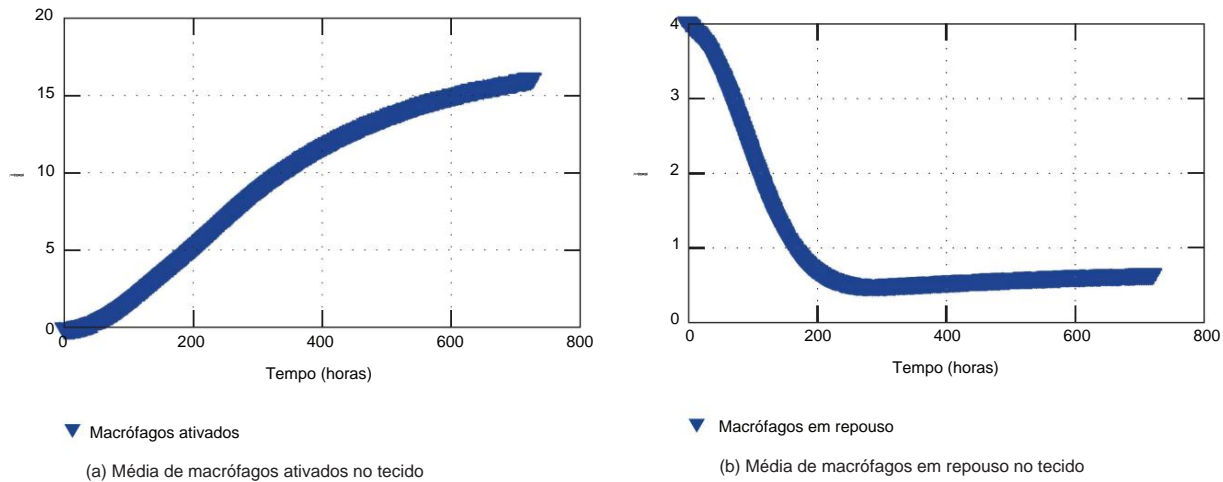
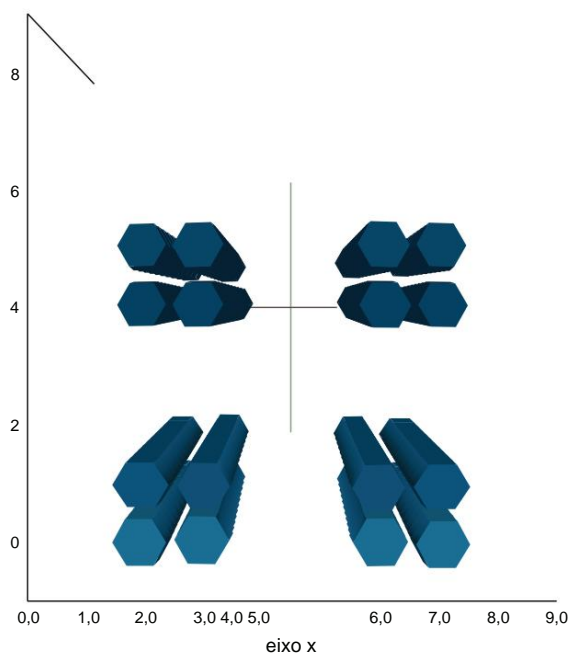
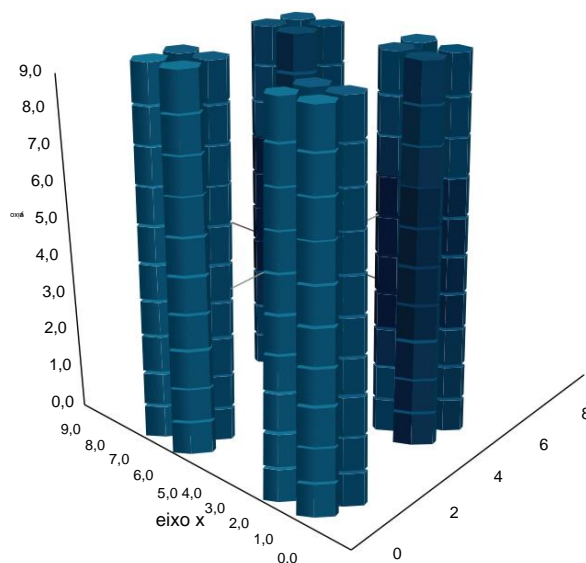


Figura 9: Macrófagos no tecido ao longo de 30 dias de simulação.

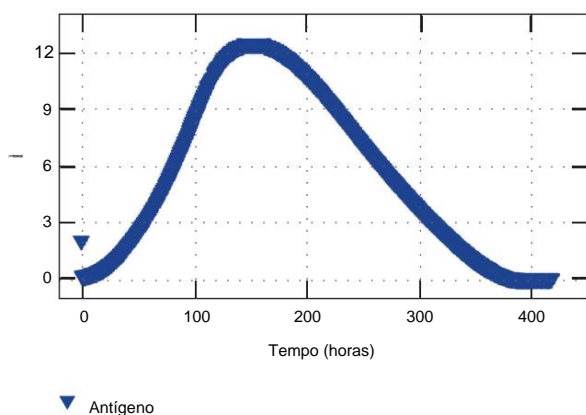


(a) Distribuição no plano XZ dos vasos linfáticos



(b) distribuição 3D dos vasos linfáticos

Figura 10: Esquema representando a posição dos vasos linfáticos no tecido. Eles não são centralizados para melhor visualização da difusão das células.



▼ Antígeno

Figura 11: Concentração de antígeno (média) no tecido durante 20 dias de simulação do modelo acoplado.

A média de anticorpos, assim como a média de macrófagos, tende a um estado estacionário ao invés de diminuir após a eliminação do antígeno. Isso acontece devido à ausência de um processo de autorregulação. No momento, como os macrófagos ativados ainda estão presentes no NL, eles continuam estimulando os linfócitos a produzir mais anticorpos que continuam migrando para o tecido. No entanto, a resposta adquirida é autorregulada e esperamos adicionar essa característica ao modelo através da adição de citocinas anti-inflamatórias, como IL-4 ou IL-10. Este trabalho já está em andamento.

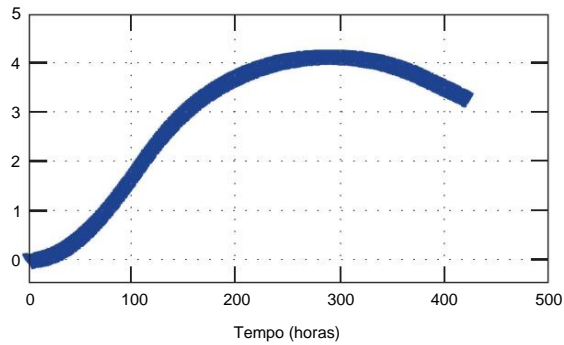
A Figura 14 mostra a concentração de linfócitos T, linfócitos B e células plasmáticas, dentro de 20 dias de simulação.

Pode-se notar que a ativação está ocorrendo precocemente com o aumento de linfócitos nas primeiras horas. Assim, o pico dessas células ocorre aproximadamente após 2 dias para os linfócitos T e por volta do 5º dia para os linfócitos B e plasmócitos.

Com o objetivo de mostrar o processo difusivo e o efeito da chegada dos anticorpos no tecido o conjunto das Figuras 15(a)–15(f) apresenta os anticorpos e as Figuras 16(a)–16(f) apresentam os antígenos. Os anticorpos chegam ao tecido através dos vasos linfáticos que estão posicionados de acordo com as Figuras 10(a) e 10(b). O domínio é um hexaedro que foi fatiado para melhor visualização, a partir de agora existem 4 vasos, mas as Figuras 15(a)–15(f) mostram apenas metade deles. Além disso, as Figuras 16(a)–16(f) também são cortadas para melhor visualização da difusão.

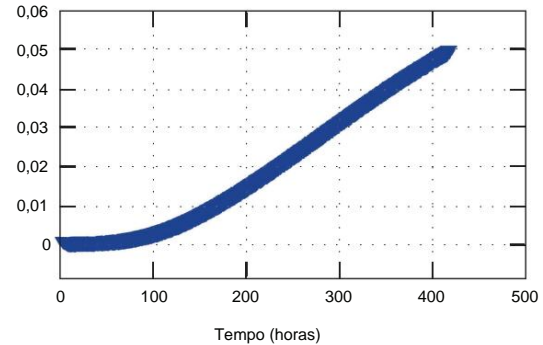
Após alguns dias do início da simulação, é possível ver o antígeno começando a se difundir (Figura 16(a)). O antígeno continua a se difundir lentamente restringido pela resposta inata até aproximadamente o 3º dia. Após alguns dias, a quantidade de anticorpos que chega ao tecido ajuda os macrófagos a derrotar o antígeno de forma mais eficiente nas regiões onde há maior concentração de anticorpos (Figuras 16(c)–16(f)).

4.4. Análise de Sensibilidade do Modelo Acoplado. A análise de sensibilidade pode ser usada para ajudar na verificação de um modelo matemático, avaliando como o modelo responde a mudanças em uma ou mais entradas. A validação do modelo envolve a comparação dos resultados com observações independentes do sistema que está sendo modelado, o que nem sempre é viável. Portanto, a análise de sensibilidade pode ser usada para entender o comportamento do modelo e chegar a um



▼ MA (tecido)

(a) Macrófagos ativados no tecido



▼ MA (LN)

(b) Macrófagos ativados no LN

Figura 12: Concentração média de macrófagos ativados no tecido e concentração de macrófagos ativados no LN mais próximo.

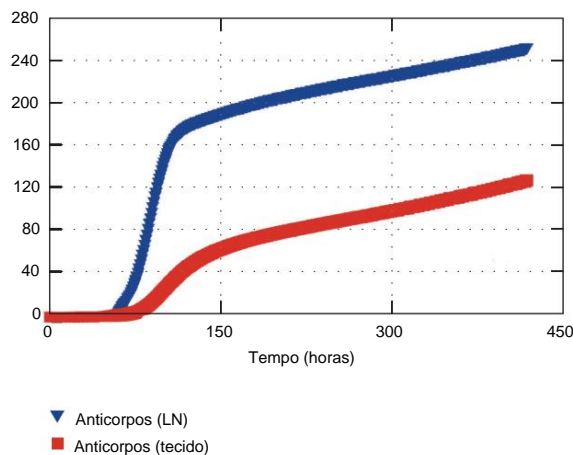


Figura 13: Anticorpos no LN e no tecido (média) durante 20 dias de simulação.

posição confortável em termos de resultados qualitativos [66]. Assim, existem várias maneiras de realizar essa avaliação do sensibilidade do modelo; foi escolhido aqui o chamado abordagem de um fator de cada vez (OAT), que é a mais usada estratégia [67].

A análise de sensibilidade do modelo acoplado considerado o cenário completo durante 30 dias em um centímetro cúbico domínio. Cada parâmetro escolhido na Tabela 5 foi avaliado um de cada vez variando seu valor de -100% a +200% a entender sua influência na saída. A Tabela 5 apresenta os parâmetros escolhidos com uma breve descrição e suas valor máximo de erro (Maxerr).

O erro foi calculado aplicando (15) a cada parâmetro do seguinte modo:

$$\text{Maxerr} = \text{MAX} \left( \frac{\ddot{y} = 0 \text{ (original)}}{\ddot{y} = 0 \text{ (original)}}, \frac{\ddot{y} = 0 \text{ (original)}}{\ddot{y} = 0 \text{ (original)}} \right) \quad (15)$$

Tabela 5: Análise de sensibilidade - parâmetros escolhidos, descrição e o valor máximo de erro.

Descrição do parâmetro		Maxerr
sou	Taxa de ativação de macrófagos	6,47
	Taxa de migração de anticorpos	6,36
	Condição inicial do macrófago em repouso	6.17
o	Taxa de replicação do antígeno	5,67
	Taxa de liberação de anticorpos	5,15
	Coeficiente de capacidade de transporte de antígeno	4,82
	Gasto de células B para se tornar plasmócitos	4.09
	Taxa de migração de macrófagos ativados	4.09
	Taxa de fagocitose de macrófagos ativados de antígeno opsonizado	4.06
	Gasto de células T para estimular células B	2,42
	Coeficiente de difusão de macrófagos em repouso	0,93
	Coeficiente de difusão do antígeno	0,85
	Taxa de fagocitose de macrófagos ativados	0,76
l	Coeficiente de estímulos de células B	0,73
	Coeficiente de difusão de macrófagos ativado	0,24
	Condição inicial do antígeno	0,09
	Coeficiente de fonte de macrófagos em repouso	0,07
	Taxa de fagocitose de macrófagos em repouso	0,05
l	Taxa de fagocitose de macrófagos em repouso de antígeno opsonizado	0,01
	T	Coeficiente de estímulos de células T

em que indexa cada variação dentro do mesmo parâmetro.

original  
é o número de antígenos ao longo do tempo usando o original conjunto de parâmetros, representa cada número resultante de antígenos ao longo do tempo com a variação de um parâmetro de cada vez e é o número de etapas de tempo. Assim, temos um valor de erro máximo para cada parâmetro que nos permite entender quais parâmetros são os mais sensíveis do modelo acoplado.



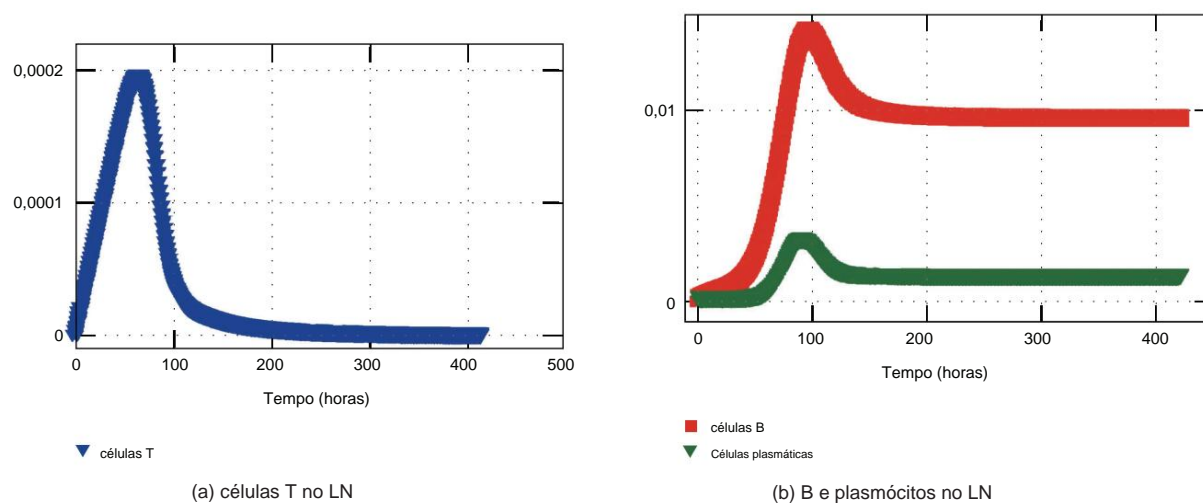


Figura 14: Concentrações de linfócitos T, linfócitos B e células plasmáticas no LN.

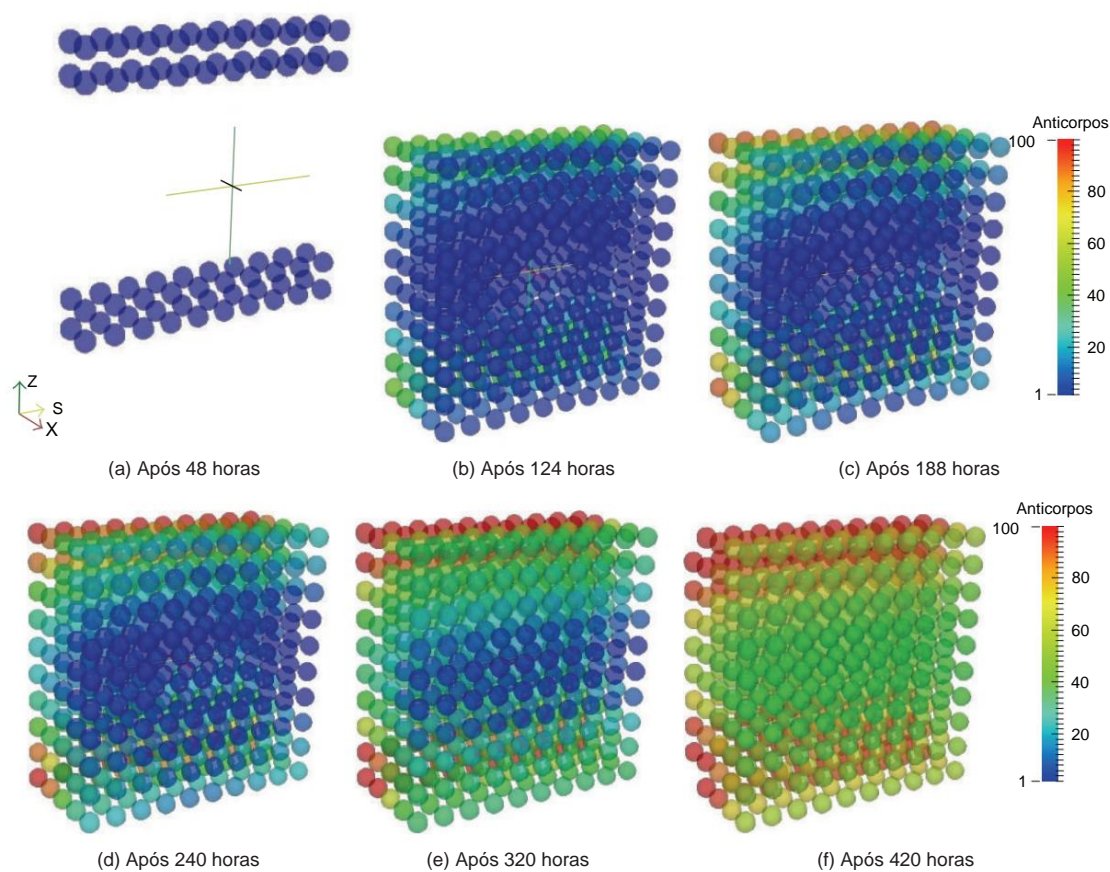


Figura 15: Anticorpos chegando ao tecido através dos vasos sanguíneos. Inicialmente os anticorpos não existem no tecido e chegam pelos capilares e começam a se difundir sobre o tecido.

Entre os 20 parâmetros avaliados vamos considerar aqueles com  $\text{Maxerr} \geq 1$ . Portanto, o parâmetro mais sensível é a taxa de ativação dos macrófagos AM. Sem a ativação, a resposta adquirida não é desencadeada e a resposta depende apenas dos macrófagos em repouso (Figura 17(a)). A segunda é a taxa de migração do

anticorpos para o tecido ( ). Este parâmetro é essencial para a resposta adquirida e sem esta taxa de migração existem apenas macrófagos em repouso e ativados no tecido (Figura 17(b)). A condição inicial dos macrófagos em repouso ( ) também é significativa para o modelo pelo fato de que sem eles praticamente não há resposta, pois são responsáveis



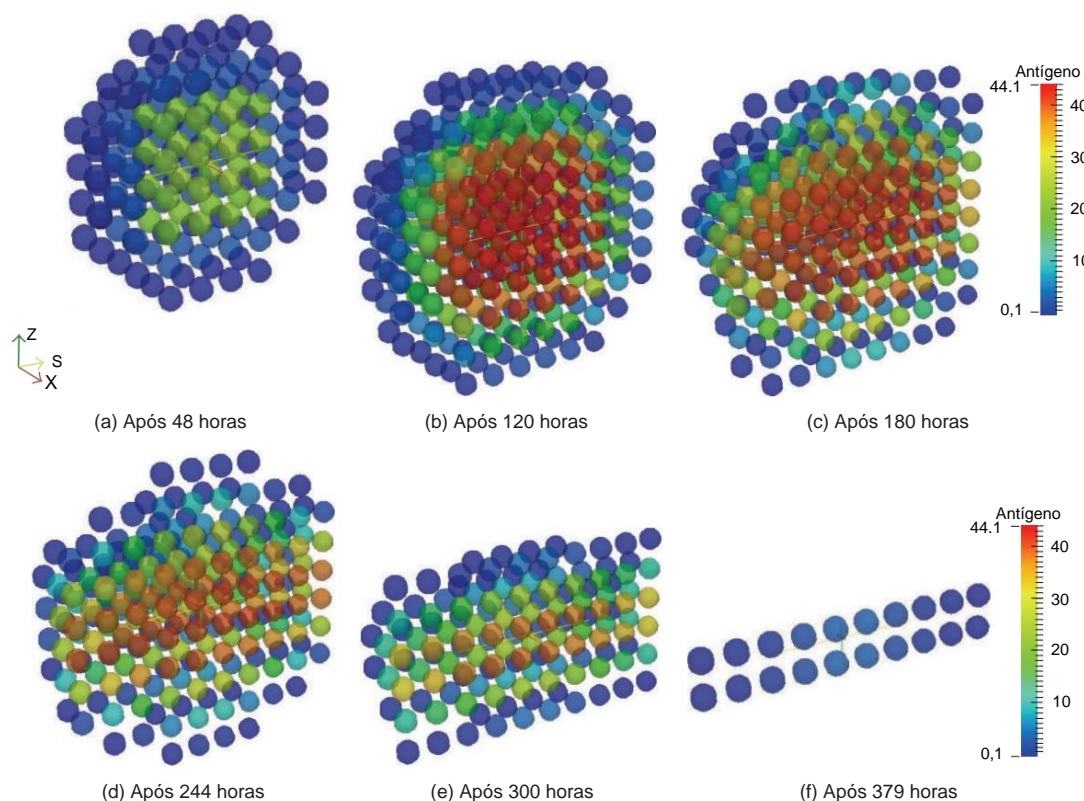


Figura 16: Difusão do antígeno durante 20 dias de simulação do modelo acoplado. Os macrófagos são capazes de conter o crescimento do antígeno, mas não são capazes de derrotar essa quantidade inicial. No entanto, os anticorpos que chegam pelos vasos sanguíneos ajudam os macrófagos a eliminar o antígeno por meio da opsonização.

para reconhecer e englobar o antígeno (Figura 17(c)). Depois de identificar os antígenos, eles se tornam APCs que desencadeiam a resposta adquirida. De acordo com os resultados mostrados na Figura 17(d), sem a taxa de replicação (~100%) a quantidade de antígeno no tecido permanece reduzida, mas suficiente para desencadear a resposta imune que elimina o antígeno. Aumentando essa taxa, a resposta imune como um todo leva mais tempo para eliminar o antígeno. Com mais de 50% de aumento a resposta não é capaz de derrotar o antígeno em 30 dias. A taxa de liberação de anticorpos no LN ( ) também afeta diretamente a resposta adquirida. Como pode ser observado na Figura 17(e), dobrando o valor original os antígenos são eliminados em quase metade do tempo (aproximadamente 9 dias) enquanto que diminuindo essa taxa em 50% a resposta leva aproximadamente 28 dias. O parâmetro de capacidade de carga, mostrado na Figura 17(f), é o único que não pode variar de -100%; caso contrário, geraria uma divisão por zero (1). Então, foi variado de -50% e para esse valor, a resposta é capaz de eliminar o antígeno alguns dias antes do valor original usado nas simulações, enquanto dobrando o valor, leva aproximadamente mais 10 dias para derrotar o antígeno. Se houver mais antígenos que sejam capazes de replicar, a resposta imune precisa de mais tempo para derrotá-los.

O coeficiente é importante para determinar o número de células B que se transformam em células plasmáticas. Se este valor for reduzido para 100%, significa que nem uma única célula B se transforma em uma célula plasmática levando a uma resposta específica inexistente. No entanto, o aumento desse parâmetro leva a uma maior produção de anticorpos e uma resposta específica mais rápida para eliminar os antígenos (Figura 18(a)). Além disso, a taxa de migração de macrófagos ativados para o LN ( ) é essencial para iniciar a resposta adquirida, antígeno não é apresentado aos linfócitos no LN e os anticorpos específicos não são produzidos em massa. Assim, se este parâmetro for zerado há apenas a resposta inata (Figura 18(b)).

A taxa de fagocitose dos macrófagos ativados do antígeno opsonizado, também mostra grande importância para a resposta adquirida e quanto mais seu valor aumenta, mais cedo a resposta é capaz de eliminar os antígenos. Definir o coeficiente igual a zero significa que as células B são estimuladas mesmo sem a presença de células T, levando à estimulação constante das células B existentes no LN. Essas células B transformam-se em plasmócitos cuja população aumenta prontamente no LN. Além disso, assim que os macrófagos ativados chegam ao LN, inicia-se uma grande produção de anticorpos. Como consequência, um grande número de anticorpos chega ao tecido, aproximadamente 4 dias após a injeção de antígenos.

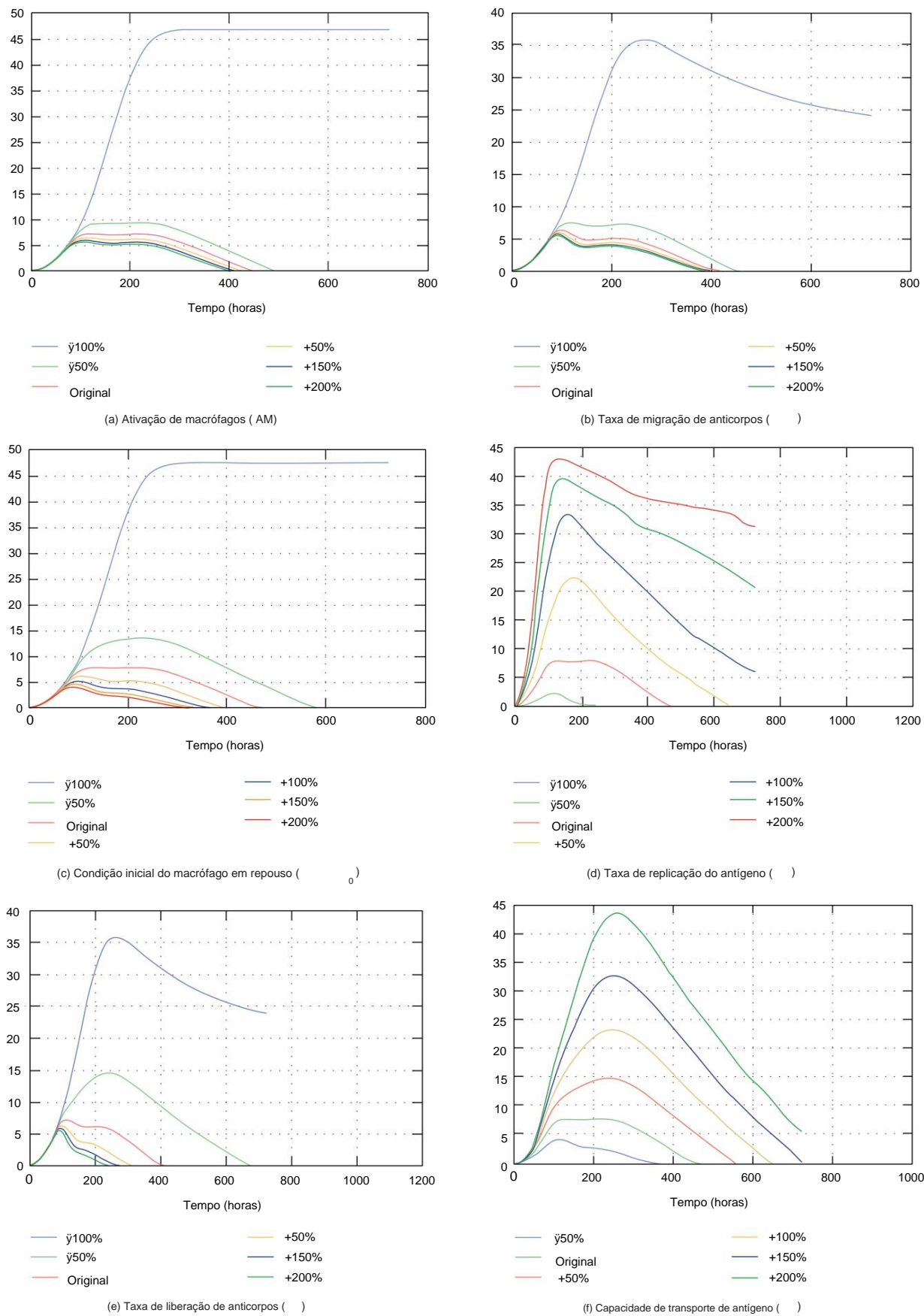


Figura 17: Impacto da variação de  $\gamma$ ,  $\mu$ ,  $\phi_0$ ,  $\lambda$ ,  $\beta$  e  $\theta$  na população de antígenos.

Aproximadamente 3 dias após a chegada dos anticorpos os antígenos são eliminados. Enquanto isso, se o valor desse coeficiente for 200% maior, significa que são necessárias muito mais células T para estimular as células B, levando a um número muito menor de anticorpos chegando ao tecido, que por sua vez não são capazes de ajudar macrófagos para derrotar os antígenos em 30 dias (Figura 18(d)).

4.5. Discussão. Com base em dois modelos matemáticos distintos do sistema imunológico humano, foi desenvolvida uma nova forma de modelos de acoplamento. Esse acoplamento foi realizado primeiramente analisando as características de cada modelo anterior para identificar as possíveis pontes entre eles e, em seguida, construir a própria ligação. A escolha de modelos de acoplamento ao invés de desenvolver todo um novo conjunto de equações deve-se ao fato de que esses modelos já foram validados experimentalmente, o que não é fácil de alcançar sem trabalho colaborativo. Escolhemos um modelo com parâmetros já ajustados [44] e tivemos que converter esses parâmetros para a unidade que estávamos usando no trabalho anterior [42], pois as unidades anteriores foram dadas em concentração molar (mol) e esperamos analisar o número de células interativas por milímetro cúbico.

Para realizar o acoplamento tivemos que adicionar alguns termos às PDEs e até uma nova Equação (4) para representar as interações entre as células e sua migração. O antigo modelo baseado em PDEs [42] não foi capaz de simular a presença de anticorpos no interior do tecido, o que foi obtido com o acoplamento realizado neste trabalho. Esse modelo representa outras características da resposta imune como a presença de neutrófilos e o processo de quimiotaxia que ainda não estão presentes neste acoplamento devido à simplificação. Nossa intenção é focar no acoplamento e então aprimorar o modelo com essas características do SI inato. Os termos que foram adicionados ao modelo são os que controlam o fluxo de células entre o tecido e o LN mais próximo (3) e os termos que representam o processo de opsonização em (1).

O antigo modelo baseado em EDOs [44] na verdade representava algumas características da resposta adquirida, como a expansão clonal de células T auxiliares com equações diferenciais de atraso (DDEs). Os DDEs têm sido usados para modelar processos biológicos, pois fornecem uma melhor aproximação para tais aspectos [68, 69]. Optamos por não usar DDEs inicialmente para simplificar o modelo à medida que resolvemos as equações usando nosso próprio solver. Esperamos introduzir este conceito no futuro para melhor representar esses processos biológicos. Modificamos esse modelo nos seguintes aspectos: (a) removemos a equação de equilíbrio bacteriano devido ao fato de estarmos representando essa inserção de bactérias dentro do tecido (modelado pela PDE dada por (1)) e (b) modificou a equação que representa as células apresentadoras de antígeno no LN (5). A equação anterior considerava a estimulação bacteriana e a decomposição natural. A equação modificada considera apenas o fluxo de células ativas entre o tecido e o LN, pois a ativação e os decaimentos naturais são representados localmente no tecido (3).

Essa representação exigia uma integração do

concentração de células no tecido para estimar a quantidade de células no LN (7).

Gostaríamos de reforçar que os dois modelos aqui apresentados foram escolhidos devido à disponibilidade de parâmetros já ajustados. Os resultados do modelo acoplado concordam qualitativamente com a literatura [44]. Ainda é necessária uma validação quantitativa adicional do acoplamento. Isso poderia ser alcançado, por exemplo, comparando as saídas do modelo acoplado com os resultados obtidos experimentalmente. Este é um trabalho contínuo. Também gostaríamos de realizar esse acoplamento com outros modelos para obter informações sobre um cenário de infecção específico.

## 5. Conclusões

Este trabalho apresentou o acoplamento de dois modelos distintos de diferentes aspectos do sistema imunológico: um deles usa PDEs para modelar a dinâmica das células em uma seção tridimensional de tecido e o outro usa EDOs para modelar a dinâmica das células no LN mais próximo. Até onde sabemos, a integração de dois modelos no formato apresentado não foi proposta antes no campo de sistemas imunológicos. Para exemplificar o acoplamento, foi apresentado um acoplamento matemático e computacional de modelos que simula a resposta imune à bactéria *S. aureus* em uma seção tridimensional de um tecido. Para atingir esse objetivo, os modelos reproduzem a iniciação, manutenção e resolução da resposta imune inata e adaptativa. Um conjunto de PDEs e ODEs são usados para modelar os principais agentes envolvidos neste processo, como antígeno, macrófagos, anticorpos e células T e B.

O modelo apresentado neste trabalho representa um cenário de infecção: a difusão de antígenos no tecido e a migração de macrófagos para combater a infecção.

Os macrófagos também migram para fora do tecido e estimulam o IS adaptativo a produzir anticorpos, que por sua vez migram para dentro do tecido e opsonizam os antígenos. O modelo integrado proposto foi capaz de reproduzir qualitativamente o comportamento espacial e temporal de macrófagos em repouso e ativados, bem como anticorpos específicos.

Uma análise de sensibilidade foi realizada para o modelo acoplado mostrando que os parâmetros mais relevantes são aqueles relacionados à ativação da resposta, como a taxa de ativação de macrófagos ( $\lambda$ ), eficácia da resposta adquirida, a presença da migração de células imunes como condição inicial do macrófago em repouso ( $\phi_0$ ). Outros parâmetros importantes para o sucesso da resposta imune são a taxa de replicação do antígeno ( $\lambda$ ), a taxa de decaimento de antígenos ( $\mu$ ) e a taxa de decaimento de células apresentadoras de antígeno ( $\mu$ ). Com esse modelo acoplado espacialmente podemos simular e analisar a evolução dos dados os dados de um plano que causa o surgimento, tuberculose ou pneumonia. Além disso, já estamos implementando um modelo matemático mais completo incluindo moléculas, como citocinas, e outros processos

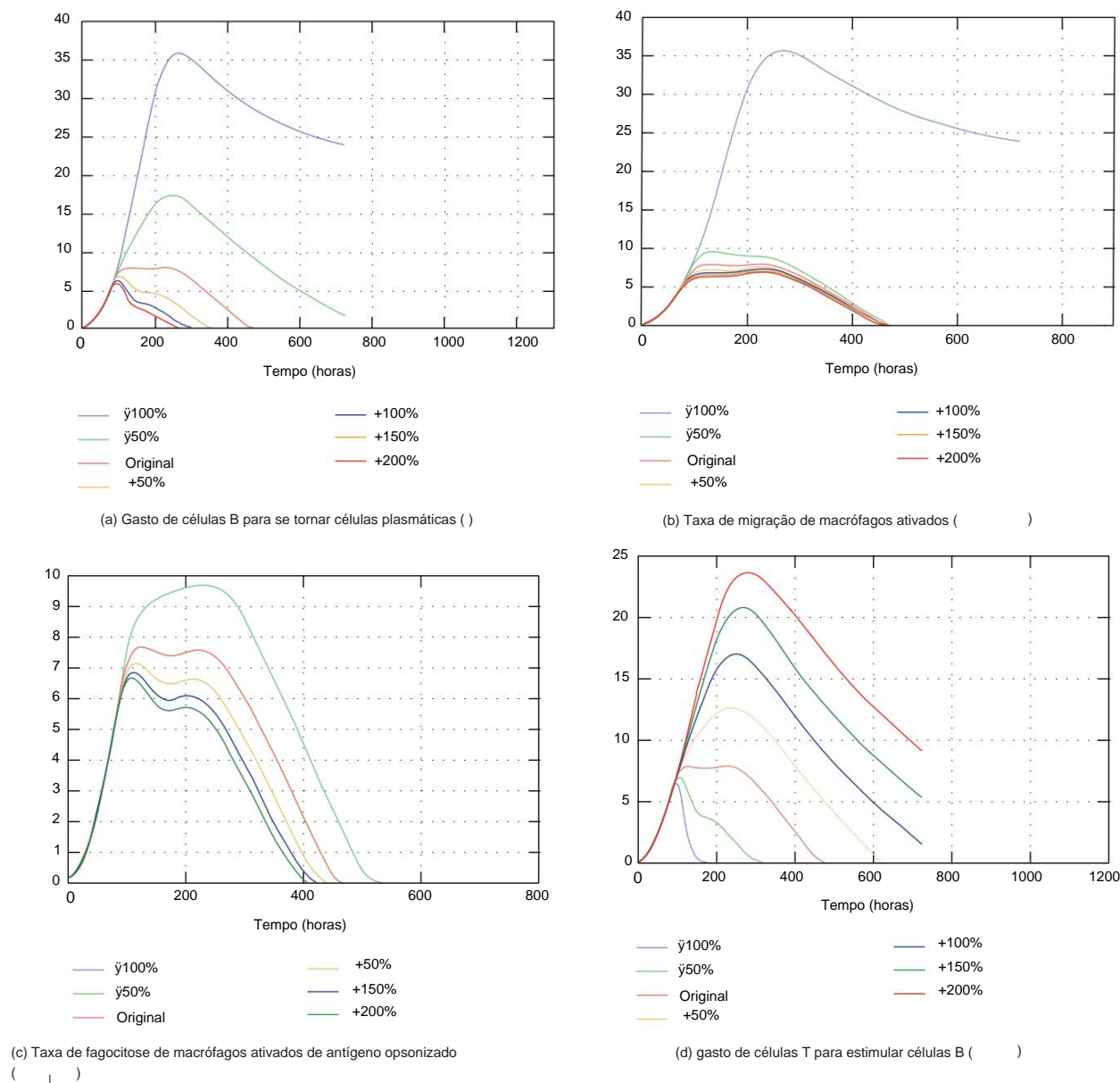


Figura 18: Impacto da variação de  $\gamma$ ,  $\beta$ ,  $\alpha$ , e na população de antígenos.

envolvidos nas respostas imunes para considerar a quimiotaxia processo. Além disso, pretendemos melhorar a visualização do dano causado ao tecido, a fim de comparar resultados de imagens médicas. Assim, acreditamos que o acoplamento de modelos no formato proposto pode fornecer algumas dicas no comportamento do sistema imunológico.

## Conflito de interesses

Os autores declaram que não há conflito de interesses sobre a publicação deste artigo.

## Agradecimentos

Os autores gostariam de expressar seus agradecimentos à CAPES, CNPq, FAPEMIG e UFJF (Programa de Apoio a Publicação/Pr o-reitoria de Pesquisa/Universidade Federal de Juiz de Fora (PROPESQ/UFJF)) pelo financiamento deste trabalho.

## Referências

- [1] H. Kitano, "Sistemas de biologia: uma breve visão geral", Science, vol. 295, não. 5560, pp. 1662-1664, 2002.



- [2] L. Sompayrac, *How the Immune System Works*, Blackwell, 3ª edição, 2008.
- [3] C. Shi e EG Pamer, "Recrutamento de monócitos durante a infecção e inflamação", *Nature Reviews Immunology*, vol. 11, não. 11, pp. 762-774, 2011.
- [4] DF Singer e JJ Linderman, "A relação entre concentração de antígeno, internalização de antígeno e complexos antigênicos: Modelagem de insights sobre processamento e apresentação de antígenos", *The Journal of Cell Biology*, vol. 111, nº. 1, pp. 55-68, 1990.
- [5] NGB Agrawal e JJ Linderman, "Resposta de cálcio de linfócitos T auxiliares a células apresentadoras de antígeno em um ensaio de célula única", *Biophysical Journal*, vol. 69, nº. 3, pp. 1178-1190, 1995.
- [6] J. Carneiro, A. Coutinho, J. Faro e J. Stewart, "Um modelo de rede imune com cooperação de células BT. I — Estruturas e dinâmicas prototípicas", *Journal of Theoretical Biology*, vol. 182, nº. 4, pp. 513-529, 1996.
- [7] AS Perelson e PW Nelson, "Análise matemática da dinâmica do HIV 1 in vivo", *SIAM Review*, vol. 41, nº. 1, pp. 3-44, 1999.
- [8] C. Kesmir e RJ de Boer, "Um modelo matemático sobre cinética e terminação do centro germinativo", *Journal of Immunology*, vol. 163, nº. 5, pp. 2463-2469, 1999.
- [9] ML Gatton e Q. Cheng, "Modelagem do desenvolvimento da imunidade clínica adquirida à malária por *Plasmodium falciparum*", *Infecção e Imunidade*, vol. 72, nº. 11, pp. 6538-6545, 2004.
- [10] CE Warrender, *Modelagem de interações intercelulares no sistema imunológico periférico* [Ph.D. tese], The University of New Mexico, Albuquerque, NM, EUA, 2004.
- [11] DL Chao, MP Davenport, S. Forrest e AS Perelson, "Um modelo estocástico de respostas de células T citotóxicas", *Journal of Theoretical Biology*, vol. 228, nº. 2, pp. 227-240, 2004.
- [12] C. Lundegaard, O. Lund, C. Kesmir, S. Brunak e M. Nielsen, "Modelagem do sistema imunológico adaptativo: previsões e simulações", *Bioinformática*, vol. 23, não. 24, pp. 3265-3275, 2007.
- [13] AM Smith e RM Ribeiro, "Modeling the viral dynamics of influenza a virus infecção," *Critical Reviews in Immunology*, vol. 30, não. 3, pp. 291-298, 2010.
- [14] AS Perelson e G. Weisbuch, "Imunologia para físicos", *Comentários de Física Moderna*, vol. 69, nº. 4, pp. 1219-1267, 1997.
- [15] V. Narang, J. Decraene, S.-Y. Wong et al., "Imunologia de sistemas: um levantamento de formalismos de modelagem, aplicações e ferramentas de simulação", *Pesquisa Imunológica*, vol. 53, nº. 1-3, pp. 251-265, 2012.
- [16] W. Wakeland, L. Macovsky e G. An, "Um modelo de simulação híbrido para estudar a resposta inflamatória aguda", em *Proceedings of the Spring Simulation Multiconference (SpringSim '07)*, vol. 2, pp. 39-46, Society for Computer Simulation International, San Diego, Califórnia, EUA, 2007.
- [17] IO Knop, AB Pigozzo, BM Quintela et al., "Modeling human immune system using a system dynamics approach", na 5ª Conferência Europeia da Federação Internacional de Engenharia Médica e Biológica, A. Jobbagy, R. Magjarevic e R. Magjarevic, Eds., vol. 37 dos Anais do IFMBE, pp. 363-366, Springer, Berlim, Alemanha, 2012.
- [18] F. Celada e PE Seiden, "Um modelo de computador de interações celulares no sistema imunológico", *Immunology Today*, vol. 13, não. 2, pp. 56-62, 1992.
- [19] M. Bezzi, *Modeling Evolution and Immune System by Cellular Automata*, *Rivista del Nuovo Cimento*, Editrice Compositori, 2001.
- [20] RM Zorzenon Dos Santos e S. Coutinho, "Dinâmica da infecção pelo HIV: uma abordagem de autômatos celulares", *Physical Review Letters*, vol. 87, nº. 16, Artigo ID 168102, 2001.
- [21] PMA Slood, F. Chen e C. Boucher, "Modelo de autômatos celulares de terapia medicamentosa para infecção por hiv", em *Anais da 5ª Conferência Internacional sobre Autômatos Celulares para Pesquisa e Indústria (ACRI '02)*, pp. 282-293, Springer, Londres, Reino Unido, 2002.
- [22] R. Puzone, B. Kohler, P. Seiden e F. Celada, "IMMSIM, um modelo flexível para experimentos in machina em respostas do sistema imunológico", *Future Generation Computer Systems*, vol. 18, não. 7, pp. 961-972, 2002.
- [23] F. Castiglione e M. Bernaschi, "C-immsim: brincando com a resposta imune", em *Proceedings of the 16th International Symposium on Mathematical Theory of Networks and Systems (MTNS '04)*, Leuven, Bélgica, julho de 2004.
- [24] M.-S. Martin e G. Mack, "Simune, uma ferramenta para simular e analisar o comportamento do sistema imunológico", *CoRR*, 2008.
- [25] NR Jennings, "Computação baseada em agente: promessa e perigos", em *Anais da 16ª Conferência Conjunta Internacional sobre Inteligência Artificial (IJCAI '99)*, vol. 2, pp. 1429-1436, Estocolmo, Suécia, agosto de 1999.
- [26] A. Grilo, A. Caetano e A. Rosa, "Agent-based artificial immune system", em *Proceedings of the Genetic and Evolutionary Computation Conference Late Breaking Papers*, San Francisco, Califórnia, EUA, 2001.
- [27] G. An e IA Lee, "Simulação por computador para estudar a resposta inflamatória", *Simulação e Jogos*, vol. 32, não. 3, pp. 344-361, 2001.
- [28] Y. Vodovotz, C. Chow, J. Bartels et al., "Simulação matemática de sepse e trauma", em *Anais do 11º Congresso da Sociedade Europeia de Choque (ESS '05)*, Viena, Áustria, janeiro de 2005.
- [29] S. Bandini, S. Manzoni e G. Vizzari, "Modelagem do sistema imunológico com agentes celulares situados", em *Anais do 1º Workshop Internacional sobre Sistemas Multiagentes para Medicina, Biologia Computacional e Bioinformática e 4º Internacional Conferência Conjunta sobre Agentes Autônomos e Sistemas Multiagentes (AAMAS '05)*, Utrecht, Holanda, julho de 2005.
- [30] V. Baldazzi, F. Castiglione e M. Bernaschi, "Um modelo aprimorado baseado em agente da resposta do sistema imunológico", *Cellular Immunology*, vol. 244, nº. 2, pp. 77-79, 2006, Conferência Internacional sobre Imunogenômica e Imunologia, Budapeste, Hungria, outubro de 2006.
- [31] Z. Guo, PMA Slood e JC Tay, "Uma abordagem baseada em agente híbrido para modelagem de sistemas microbiológicos", *Journal of Theoretical Biology*, vol. 255, nº. 2, pp. 163-175, 2008.
- [32] X. Dong, PT Foteinou, SE Calvano, SF Lowry e I. P. Androulakis, "Modelagem baseada em agente de resposta inflamatória aguda induzida por endotoxina em leucócitos do sangue humano", *PLoS ONE*, vol. 5, não. 2, Artigo ID e9249, 2010.
- [33] D. Kirschner, *The Multi-Scale Immune Response to Pathogens: M. Tuberculosis as an Example*, Springer, 2010.
- [34] MA Possi, AP Oliveira, CMG Chaves, FR Cerqueira, and JEC Arroyo, "An insilico immune system model for research human autoimmune disease", in *37th Conferencia Latinoamericana de Informatica (CLEI '11)*, Quito, Equador, 2011.
- [35] VA Folcik, G. Broderick, S. Mohan et al., "Usando um modelo baseado em agente para analisar a rede de comunicação dinâmica da resposta imune", *Biologia Teórica e Modelagem Médica*, vol. 8, não. 1, artigo 1, 2011.
- [36] M. Niazi e A. Hussain, "Computação baseada em agentes de sistemas multiagentes para modelos baseados em agentes: uma pesquisa visual", *métricas Sciento*, vol. 89, nº. 2, pp. 479-499, 2011.



- [37] JC Tay e A. Jhavar, "Cafiss: uma estrutura adaptativa complexa para simulação do sistema imunológico", em *Proceedings of the 20th Annual ACM Symposium on Applied Computing*, pp. 158–164, ACM Press, New York, NY, USA, março de 2005.
- [38] K. Reed, K. Schalla, J. Tran et al., "Modelo geral da resposta imune inata", *Tech. Rep.* 2011-03, 2011.
- [39] B. Su, W. Zhou, KS Dorman e DE Jones, "Modelagem matemática da resposta imune em tecidos", *Métodos Computacionais e Matemáticos em Medicina*, vol. 10, não. 1, pp. 9–38, 2009.
- [40] AB Pigozzo, GC Macedo, RW dos Santos, and M. Lobosco, "Implementação de um modelo computacional do sistema imunológico inato", em *Artificial Immune Systems*, vol. 6825 de *Notas de Aula em Ciência da Computação*, pp. 95–107, 2011.
- [41] DE Kirschner, ST Chang, TW Riggs, N. Perry e JJ Linderman, "Rumo a um modelo multiescala de apresentação de antígenos na imunidade", *Revisões Imunológicas*, vol. 216, nº. 1, pp. 93-118, 2007.
- [42] AB Pigozzo, GC Macedo, RW dos Santos e M. Lobosco, "Sobre a modelagem computacional do sistema imunológico inato", *BMC Bioinformática*, vol. 14, suplemento 6, artigo S7, 2013.
- [43] PAF Rocha, MP Xavier, AB Pigozzo et al., "Um modelo computacional tridimensional do sistema imunológico inato", em *Ciência Computacional e Suas Aplicações - ICCSA 2012*, B. Murgante, O. Gervasi, S. Misra et al., Eds., vol. 7333 de *Lecture Notes in Computer Science*, pp. 691-706, Springer, Berlin, Alemanha, 2012.
- [44] GI Marchuk, *Modelagem Matemática da Resposta Imunológica em Doenças Infecciosas*, vol. 395 da *Mathematics and Its Applications*, Kluwer Academic Publishers, 1997.
- [45] S. Marino, A. Myers e JL a. Flynn, "TNF e IL10 são os principais fatores na modulação do ambiente celular fagocítico no pulmão e linfonodo na tuberculose: um modelo compartimental de próxima geração", *Journal of Theoretical Biology*, vol. 265, nº. 4, pp. 586-598, 2010.
- [46] AM Smith, JA McCullers e FR Adler, "Modelo matemático de uma resposta imune inata de três estágios a uma infecção pulmonar pneumocócica", *Journal of Theoretical Biology*, vol. 276, pp. 106-116, 2011.
- [47] G. Nieman, D. Brown, J. Sarkar et al., "Um modelo matemático de dois compartimentos de alterações inflamatórias e fisiológicas induzidas por endotoxina em suínos", *Critical Care Medicine*, vol. 40, não. 4, pp. 1052-1063, 2012.
- [48] J. Day, A. Friedman, e LS Schlesinger, "Modeling the immuno rheostat of macrophages in the lung in response to infecção", *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, vol. 106, nº. 27, pp. 11246-11251, 2009.
- [49] R. Kumar, CC Chow, J. Bartels, G. Clermont e Y. Vodovotz, "Uma simulação matemática da resposta inflamatória à infecção por antraz", *Choque*, vol. 29, pp. 104-111, 2008.
- [50] A. Zelmer e TH Ward, "Imagem de fluorescência não invasiva de pequenos animais", *Journal of Microscopy*, vol. 252, pp. 8–15, 2013.
- [51] L. Ottobri, G. Lucignani, M. Clerici e M. Rescigno, "Avaliando o tráfico de células por técnicas de imagem não invasivas: aplicações em imunologia experimental de tumores", *The Quarterly Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, vol. 49, nº. 4, pp. 361-366, 2005.
- [52] EJ Akins e P. Dubey, "Imagem não invasiva da terapia mediada por células para o tratamento do câncer", *The Journal of Nuclear Medicine*, vol. 49, nº. 6, pp. 180–195, 2008.
- [53] Z. Han, A. Fu, H. Wang et al., "Avaliação não invasiva da resposta do câncer à terapia", *Nature Medicine—Technical Reports*, vol. 14, pp. 343-349, 2008.
- [54] ED Nair-Gill, CJ Shu, CG Radu e ON Witte, "Imagem não invasiva da imunidade adaptativa usando tomografia por emissão de pósitrons", *Revisões Imunológicas*, vol. 221, nº. 1, pp. 214-228, 2008.
- [55] M. Chopra, S. Kraus, S. Schwinn et al., "Imagem de bioluminescência não invasiva para monitorar o controle imunológico de uma neoplasia de células B do tipo linfoma plasmablastico após transplante de células hematopoéticas", *PLoS ONE*, vol. 8, não. 12, Artigo ID e81320, 2013.
- [56] NGB Agrawal e JJ Linderman, "Modelagem matemática de interações linfócito T auxiliar/célula apresentadora de antígeno: análise de métodos para modificar o processamento e apresentação de antígenos", *Journal of Theoretical Biology*, vol. 182, nº. 4, pp. 1178-1190, 1996.
- [57] Y. Vodovotz, G. Clermont, C. Chow e G. An, "Modelos matemáticos da resposta inflamatória aguda", *Opinião atual em Cuidados Críticos*, vol. 10, não. 5, pp. 383–390, 2004.
- [58] F. Mitha, TA Lucas, F. Feng, TB Kepler, e C. Chan, "O projeto de Imunologia de Sistemas Multiescala: software para simulação imunológica baseada em células", *Código Fonte para Biologia e Medicina*, vol. 3, artigo 6, 2008.
- [59] H. Miao, JA Hollenbaugh, MS Zand et al., "Quantificando a resposta imune precoce e a cinética da resposta imune adaptativa em camundongos infectados com o vírus influenza A", *Journal of Virology*, vol. 84, nº. 13, pp. 6687-6698, 2010.
- [60] HY Lee, DJ Topham, SY Park et al., "Simulação e previsão da resposta imune adaptativa à infecção pelo vírus influenza A", *Journal of Virology*, vol. 83, nº. 14, pp. 7151-7165, 2009.
- [61] S. Marino e DE Kirschner, "A resposta imune humana à tuberculose do *Mycobacterium* no pulmão e no linfonodo", *Journal de Biologia Teórica*, vol. 227, nº. 4, pp. 463-486, 2004.
- [62] SD Haessler e RB Brown, "Pneumonia causada por *Staphylococcus aureus*", *Current Respiratory Medicine Reviews*, vol. 5, não. 1, pp. 62-67, 2009.
- [63] AK Abbas e AH Lichtman, *Basic Immunology Updated Edition: Functions and Disorders of the Immune System*, Elsevier Health Sciences, 2010.
- [64] JC Strikwerda, *Esquemas de diferenças finitas e equações diferenciais parciais*, Society for Industrial and Applied Mathematics, p. 2004.
- [65] RJ LeVeque, *Finite Difference Methods for Ordinary and Partial Differential Equations*, Society for Industrial and Applied Mathematics, Filadélfia, Pa, EUA, 2007.
- [66] HC Frey e SR Patil, "Identificação e revisão de métodos de análise de sensibilidade", *Análise de Risco*, vol. 22, não. 3, pp. 553-578, 2002.
- [67] A. Saltelli, M. Ratto, S. Tarantola e F. Campolongo, "Práticas de análise de sensibilidade: estratégias para inferência baseada em modelos", *Engenharia de Confiabilidade e Segurança do Sistema*, vol. 91, nº. 10-11, pp. 1109-1125, 2006.
- [68] H. Wu, H. Miao, GR Warnes et al., "Descoberta: uma ferramenta de computação e simulação para pesquisa de aptidão viral do hiv", em *Proceedings of the International Conference on BioMedical Engineering and Informatics (BMEI '08)*, volume 1, pp. 687–694, 2008.
- [69] PS Kim, PP Lee, e D. Levy, "Modelagem de mecanismos de regulação no sistema imunológico", *Journal of Theoretical Biology*, vol. 246, nº. 1, pp. 33-69, 2007.