

## Parte 2: Modelagem da Resposta do Sistema Imune

Marcelo Lobosco

Universidade Federal de Juiz de Fora

Aula 02 - Desenvolvimento de Modelos para Descrever a Resposta Imune contra o SARS-CoV-2

# Modelagem do Sistema Imune

## Modelos básicos

## Modelo Complexo

# Introdução

- ▶ Simplificação da realidade
  - ▶ Modelo não é a realidade!
    - ▶ “All models are wrong, some are useful”. Box, G.E.P., Robustness in the strategy of scientific model building, in Robustness in Statistics, R.L. Launer and G.N. Wilkinson, Editors. 1979, Academic Press: New York

# Introdução

- ▶ Qual pergunta queremos responder?
- ▶ Quais os atores essenciais para responder essa pergunta?
- ▶ Ponto inicial para modelar: dividir mundo em 3 partes
  - ▶ Coisas cujos efeitos são negligenciados
    - ▶ Ignore-os no modelo
  - ▶ Coisas que afetam o modelo, mas cujo comportamento não é o seu foco
    - ▶ Constantes, variáveis independentes
  - ▶ Coisas cujo modelo é projetado para estudar
    - ▶ Variáveis dependentes

# Introdução

- ▶ Decidir o que incluir ou não no modelo é a parte difícil
  - ▶ Se erramos no que deve ser negligenciado
    - ▶ Modelo não será bom o suficiente
  - ▶ Se incluirmos coisas em demasia
    - ▶ Modelo irremediavelmente complexo
  - ▶ Escolha incorreta das variáveis dependentes
    - ▶ Modelo não irá capturar o comportamento desejado
  - ▶ Quão geral o modelo é?
    - ▶ Muito específico de um paciente? Muito geral?

# Construindo o primeiro modelo

- ▶ Vamos começar modelando o comportamento do vírus
- ▶ O que sabemos:
  - ▶ Vírus cresce exponencialmente
  - ▶ APCs eliminam vírus fora das células
  - ▶ Anticorpos opsonizam vírus, facilitando fagocitose
  - ▶ T *killer* eliminam células infectadas
- ▶ Mundo dividido por enquanto em três partes: vírus (foco), sistema imune (afetam, mas ainda não são o foco). Restante ignorado por enquanto.

## Construindo o primeiro modelo

- ▶ Primeira tentativa:  $\frac{d}{dt}V = \pi_v V - k_{v1}V$
- ▶  $\pi_v$  representa a taxa de crescimento do vírus
- ▶  $k_{v1}$  representa a ação do sistema imune
- ▶ O que vai acontecer?

# Construindo o primeiro modelo

- ▶ Podemos reescrever:  $\frac{d}{dt}V = (\pi_v - k_{v1})V$
- ▶ Se  $\pi_v = k_{v1}$ , vírus fica constante, igual a condição inicial
- ▶ Se  $\pi_v > k_{v1}$ , vírus cresce exponencialmente
- ▶ Se  $\pi_v < k_{v1}$ , vírus decresce exponencialmente



# Adicionando apresentadoras

- ▶ Vamos adicionar APCs:
- ▶  $\frac{d}{dt}V = \pi_v V - k_{v3} V A_{pc}$
- ▶  $\frac{d}{dt}A_{pc} = \alpha_{ap}(A_{pc0} - A_{pc})$

## Adicionando apresentadoras

- ▶ Comportamento do vírus ficou mais próximo, qualitativamente, aos dados experimentais
- ▶ Dados podem ser melhor ajustados
- ▶ Mas o que achamos é suficiente?

## Duas Hipóteses para COVID-19

- ▶ SARS-CoV-2 infecta macrófagos efetores, que começam a produzir grandes quantidades de citocinas pró-inflamatórias
- ▶ SARS-CoV-2 infecta T *killer* efetoras, que começam a produzir grandes quantidades de citocinas pró-inflamatórias
- ▶ Nos dois cenários, tempestade de citocinas pode ocorrer
- ▶ Precisamos adicionar complexidade ao nosso modelo para analisar hipóteses

## Adicionando dois estados para APCs

- ▶ Vamos adicionar dois estados para APCs: *resting* e efetoras

- ▶  $\frac{d}{dt}V = \pi_v V - k_{v3} V A_{pm}$

- ▶  $\frac{d}{dt}A_p = \alpha_{ap}(A_{p0} - A_p) - \beta_{ap}A_p \frac{c_{ap1}V}{c_{ap2}+V}$

- ▶  $\frac{d}{dt}A_{pm} = \beta_{ap}A_p \frac{c_{ap1}V}{c_{ap2}+V} - \delta_{apm}A_{pm}$

## Adicionando T *killer*

- ▶ Vamos adicionar T *killer*: *resting* e efetoras
- ▶  $\frac{d}{dt}V = \pi_v V - k_{v3} V A_{pm} - k_{v2} V T_{ke}$
- ▶  $\frac{d}{dt}A_p = \alpha_{ap}(A_{p0} - A_p) - \beta_{ap} A_p \frac{c_{ap1} V}{c_{ap2} + V}$
- ▶  $\frac{d}{dt}A_{pm} = \beta_{ap} A_p \frac{c_{ap1} V}{c_{ap2} + V} - \delta_{apm} A_{pm}$
- ▶  $\frac{d}{dt}T_{kn} = \alpha_{tk}(T_{kn0} - T_{kn}) - \beta_{tk} A_{pm} T_{kn}$
- ▶  $\frac{d}{dt}T_{ke} = \beta_{tk} A_{pm} T_{kn} + \pi_{tk} A_{pm} T_{ke} - \delta_{tk} T_{ke}$

# Adicionando Infectadas e Citocinas

- ▶ Vamos adicionar agora as células infectadas e as citocinas
- ▶  $\frac{d}{dt}V = \pi_v V - k_{v3} V A_{pm} - k_{v2} V T_{ke}$
- ▶  $\frac{d}{dt}A_p = \alpha_{ap} C (A_{p0} - A_p) - \beta_{ap} A_p \frac{c_{ap1} V}{c_{ap2} + V}$
- ▶  $\frac{d}{dt}A_{pm} = \beta_{ap} A_p \frac{c_{ap1} V}{c_{ap2} + V} - \beta_{apm} A_{pm} V - \delta_{apm} A_{pm}$
- ▶  $\frac{d}{dt}T_{kn} = \alpha_{tk} C (T_{kn0} - T_{kn}) - \beta_{tk} (C + 1) A_{pm} T_{kn}$
- ▶  $\frac{d}{dt}T_{ke} = \beta_{tk} (C + 1) A_{pm} T_{kn} + \pi_{tk} A_{pm} T_{ke} - \beta_{tk} T_{ke} V - \delta_{tk} T_{ke}$
- ▶  $\frac{d}{dt}I = \beta_{apm} A_{pm} V + \beta_{tk} T_{ke} V - \delta_I I$
- ▶  $\frac{d}{dt}C = \pi_{c_{apm}} V A_{pm} + \pi_{ci} I + \pi_{c_{tke}} V T_{ke} - \delta_c C$

## Quais perguntas queremos responder?

- ▶ Alguma das duas hipóteses apresentadas na última aula leva a tempestade de citocinas?
- ▶ Perguntas adicionais:
  - ▶ Qual a duração da resposta imune?
  - ▶ No caso de termos uma vacina, qual a dose necessária?
  - ▶ A dose para as crianças é igual a dose para os adultos?
  - ▶ Pessoas imunossuprimidas podem tomar a vacina?
- ▶ Novas perguntas, novos atores, novo modelo.

# Anticorpos

- ▶ Para responder as novas perguntas, precisamos incluir anticorpos no modelo
  - ▶ Dois tipos de anticorpos de maior interesse, IgM e IgG
  - ▶ Produzidos por plasmócitos distintos
  - ▶ Modelo mais complexo
    - ▶ Ainda mais constantes para ajustar



## Dois caminhos

- ▶ Adicionar novas equações no modelo
- ▶ Fazer dois modelos distintos
  - ▶ Ajustes distintos
- ▶ Opção foi por adicionar novas equações
- ▶ Ajuste feito sem utilizar dados das vacinas experimentais

# Construindo o modelo completo

- ▶ Vamos começar modelando as células B
- ▶  $\frac{d}{dt}B = \alpha_b(B0 - B) + \pi_{b1}VB + \pi_{b2}T_{he}B - \beta_{ps}A_{pm}B - \beta_{pl}T_{he}B - \beta_{bm}T_{he}B.$
- ▶ Única equação para representar células B *naive* e efetoras
- ▶ Primeiro termo: homeostase

## Construindo o modelo completo

- ▶  $\frac{d}{dt}B = \alpha_b(B0 - B) + \pi_{b1}VB + \pi_{b2}T_{he}B - \beta_{ps}A_{pm}B - \beta_{pl}T_{he}B - \beta_{bm}T_{he}B.$
- ▶ Células B ativadas de duas formas distintas: mecanismo independente e dependente de células T CD4+ (T *helper*)
  - ▶ Ativação representada respectivamente por  $\pi_{b1}VB$  e  $\pi_{b2}T_{he}B$
  - ▶ Mais equações necessárias...

## Construindo o modelo completo

- ▶  $\frac{d}{dt}B = \alpha_b(B0 - B) + \pi_{b1}VB + \pi_{b2}T_{he}B - \beta_{ps}A_{pm}B - \beta_{pl}T_{he}B - \beta_{bm}T_{he}B.$
- ▶ Diferenciação de células B em plasmócitos de vida curta e vida longa representados respectivamente por  $\beta_{ps}A_{pm}B$  e  $\beta_{pl}T_{he}B$
- ▶ Por fim,  $\beta_{bm}T_{he}B$  representa a parcela das células B que se tornam células de memória

# Construindo o modelo completo

- ▶ Plasmócitos de vida curta
- ▶  $\frac{d}{dt}P_s = \beta_{ps}A_{pm}B - \delta_{ps}P_s$
- ▶  $\delta_{ps}P_s$  representa o decaimento natural

## Construindo o modelo completo

- ▶ Plasmócitos de vida longa similar, mas não igual
- ▶  $\frac{d}{dt}P_l = \beta_{pl}T_{he}B - \delta_{pl}P_l + \gamma_{bm}B_m$
- ▶  $\delta_{pl}P_l$  representa o decaimento natural
- ▶  $\gamma_{bm}B_m$  representa diferenciação de células B de memória em plasmócitos de vida longa

# Construindo o modelo completo

- ▶ Células B de memória
- ▶  $\frac{d}{dt}B_m = \beta_{bm}T_{he}B + \pi_{bm1}B_m \left(1 - \frac{B_m}{\pi_{bm2}}\right) - \gamma_{bm}B_m.$
- ▶  $\pi_{bm1}B_m \left(1 - \frac{B_m}{\pi_{bm2}}\right)$  representa o crescimento logísticos das células B de memória

# Construindo o modelo completo

- ▶ Células T *helper naive* modeladas de modo semelhante às células T *killer* vistas na aula passada.
- ▶  $\frac{d}{dt}T_{hn} = \alpha_{th}(T_{hn0} - T_{hn}) - \beta_{th}A_{pm}T_{hn}$
- ▶  $\alpha_{th}(T_{hn0} - T_{hn})$  representa homeostase
- ▶  $\beta_{th}A_{pm}T_{hn}$  representa ativação destas células



## Construindo o modelo completo

- ▶ Idem para células T *helper* efetoras.
- ▶  $\frac{d}{dt}T_{he} = \beta_{th}A_{pm}T_{hn} + \pi_{th}A_{pm}T_{he} - \delta_{th}T_{he}$
- ▶  $\pi_{th}A_{pm}T_{he}$  representa a replicação das células
- ▶  $\beta_{th}A_{pm}T_{hn}$  representa o decaimento destas células

## Construindo o modelo completo

- ▶ Por fim, produção de anticorpos IgG e IgM.
- ▶  $\frac{d}{dt}I_{gM} = \pi_{ps}P_s - \delta_{am}I_{gM}$
- ▶  $\pi_{ps}P_s$  representa produção de anticorpos por plasmócitos de vida curta
- ▶  $\delta_{am}I_{gM}$  representa decaimento natural

# Construindo o modelo completo

- ▶  $\frac{d}{dt}I_{gG} = \pi_{pl}P_l - \delta_{ag}I_{gG}$
- ▶  $\pi_{pl}P_l$  representa produção de anticorpos por plasmócitos de vida longa
- ▶  $\delta_{ag}I_{gG}$  representa decaimento natural

# Modelo completo - Parte 1

- ▶  $\frac{d}{dt}V = \pi_v V - k_{v1} V I_{gG} - k_{v1} V I_{gM} - k_{v2} V T_{ke} - k_{v3} V A_{pm}$
- ▶  $\frac{d}{dt}A_p = \alpha_{ap} C(A_{p0} - A_p) - \beta_{ap} A_p \frac{c_{ap1} V}{c_{ap2} + V}$
- ▶  $\frac{d}{dt}A_{pm} = \beta_{ap} A_p \frac{c_{ap1} V}{c_{ap2} + V} - \beta_{apm} A_{pm} V - \delta_{apm} A_{pm}$
- ▶  $\frac{d}{dt}I = \beta_{apm} A_{pm} V + \beta_{tk} T_{ke} V - \delta_{apm} I$
- ▶  $\frac{d}{dt}T_{hn} = \alpha_{th}(T_{hn0} - T_{hn}) - \beta_{th} A_{pm} T_{hn}$
- ▶  $\frac{d}{dt}T_{he} = \beta_{th} A_{pm} T_{hn} + \pi_{th} A_{pm} T_{he} - \delta_{th} T_{he}$
- ▶  $\frac{d}{dt}T_{kn} = \alpha_{tk} C(T_{kn0} - T_{kn}) - \beta_{tk}(C + 1) A_{pm} T_{kn}$
- ▶  $\frac{d}{dt}T_{ke} = \beta_{tk}(C + 1) A_{pm} T_{kn} + \pi_{tk} A_{pm} T_{ke} - \beta_{tk} T_{ke} V - \delta_{tk} T_{ke}$

## Modelo completo - Parte 2

- ▶  $\frac{d}{dt}B = \alpha_b(B0 - B) + \pi_{b1}VB + \pi_{b2}T_{he}B - \beta_{ps}A_{pm}B - \beta_{pl}T_{he}B - \beta_{bm}T_{he}B$
- ▶  $\frac{d}{dt}P_s = \beta_{ps}A_{pm}B - \delta_{ps}P_s$
- ▶  $\frac{d}{dt}P_l = \beta_{pl}T_{he}B - \delta_{pl}P_l + \gamma_{bm}B_m$
- ▶  $\frac{d}{dt}B_m = \beta_{bm}T_{he}B + \pi_{bm1}B_m \left(1 - \frac{B_m}{\pi_{bm2}}\right) - \gamma_{bm}B_m$
- ▶  $\frac{d}{dt}I_{gM} = \pi_{ps}P_s - \delta_{am}I_{gM}$
- ▶  $\frac{d}{dt}I_{gG} = \pi_{pl}P_l - \delta_{ag}I_{gG}$
- ▶  $\frac{d}{dt}C = \pi_{c_{apm}}VA_{pm} + \pi_{ci}I + \pi_{c_{tke}}VT_{ke} - \delta_cC$

## Próxima aula...

- ▶ Comparação dos Resultados Numéricos com os Dados Clínicos e Limitações do Modelo.