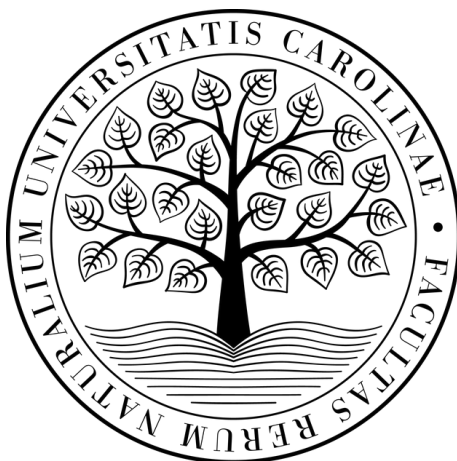


Univerzita Karlova
Přírodovědecká fakulta

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE



Sára Štráchalová

Výpočetní modely vývoje dendritických buněk

Katedra buněčné biologie

Vedoucí bakalářské práce: Mgr. Tomáš Bílý

Studijní program: Bioinformatika

Studijní obor: B-BINF

Praha 2022

Prohlašuji, že jsem tuto bakalářskou práci vypracoval(a) samostatně a výhradně s použitím citovaných pramenů, literatury a dalších odborných zdrojů. Tato práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

Beru na vědomí, že se na moji práci vztahují práva a povinnosti vyplývající ze zákona č. 121/2000 Sb., autorského zákona v platném znění, zejména skutečnost, že Univerzita Karlova má právo na uzavření licenční smlouvy o užití této práce jako školního díla podle §60 odst. 1 autorského zákona.

V dne

Podpis autora

Poděkování: Na tomto místě bych ráda poděkovala svému školiteli, Tomáši Bílému, za ochotu, vedení, trpělivost a odhalení světa matematických modelů. Ráda bych poděkovala mým rodičům a sestřičce za podporu nejen při psaní této práce, ale i při celém studiu a po celý život. V neposlední řadě děkuji i mému drahému Tomovi za pevné nervy v době psaní práce, za podporu i za všechno ostatní.

Název práce: Výpočetní modely vývoje dendritických buněk

Autor: Sára Štráchalová

Katedra: Katedra buněčné biologie

Vedoucí bakalářské práce: Mgr. Tomáš Bílý

Abstrakt: Matematické modelování postupně upevňuje své místo v biologii a medicíně coby nástroj zkoumání a předvídání chování systémů. V této práci navrhujeme a analyzujeme jednoduchý kompartmentový model imunitního systému a jeho reakcí, se zaměřením na dendritické buňky. Tyto buňky jsou důležitou složkou imunitního systému, která je klíčová pro zahájení specifické části imunitní odpovědi. Analýza se zaměřuje na typy chování a stabilitu modelu. Naše výsledky srovnáváme s již existujícím základním modelem imunitního systému.

Klíčová slova: dendritické buňky, maturace, imunita, modelování

Title: Computational models of dendritic cell development

Author: Sára Štráchalová

Department: Department of Cell Biology

Supervisor: Mgr. Tomáš Bílý

Abstract: Computational modelling is gradually establishing its place in biology and medicine as a tool for research of systems and prediction of their behaviour. In this thesis we propose and analyze a simple compartmental model of the immune system and its responses, focusing on dendritic cells. These cells are an important component of the immune system that is crucial for initiation of the specific part of immune response. The analysis focuses on the types of behaviour and stability of the model. We compare our results with already existing basic model of the immune system.

Keywords: dendritic cells, maturation, immunity, modelling

Obsah

Seznam zkratk	2
Úvod	3
1 Biologické pozadí	4
1.1 Imunitní systém	4
1.1.1 Obecný úvod	4
1.1.2 Rozpoznávání nebezpečí	5
1.1.3 Látková složka imunitního systému	5
1.1.4 Vrozená složka imunitního systému	6
1.1.5 Specifická část imunitního systému	6
1.2 Dendritické buňky	9
1.2.1 Obecný úvod	9
1.2.2 Vývoj v kostní dřeni	10
1.2.3 Procesy v tkáni a maturace DC	10
1.2.4 Mízní uzliny a aktivace specifické složky imunitního systému	11
2 Model	14
2.1 Tkáňový kompartment	14
2.2 Kompartment mízních uzlin	18
3 Výsledky	20
3.1 Metody	20
3.2 Výsledky analýzy	20
3.2.1 Uzdraveno	21
3.2.2 Smrt v důsledku nemoci	24
3.2.3 Smrt způsobená imunitním systémem	26
3.2.4 Chronická nemoc	28
3.2.5 Chronický zánět	31
3.2.6 Alergie	34
3.2.7 Biologicky neplausibilní	36
3.2.8 Výsledky analýzy citlivosti na vstupní parametry	39
Závěr	40
Seznam použité literatury	41
Seznam obrázků	44
Seznam tabulek	46
A Přílohy	47
A.1 Implementace modelu	47
A.2 Parametry použité k generování obrázků	51

Seznam zkratek

MHC hlavní histokompatibilní komplex (major histocompatibility complex)

MHC I MHC první třídy

MHC II MHC druhé třídy

PAMP molekulární vzory typické pro patogeny
(pathogen-associated molecular patterns)

DAMP molekulární vzory indikující nebezpečí
(danger-associated molecular patterns)

IL interleukin(y)

DC dendritické buňky (dendritic cells)

Th pomocné T-lymfocyty (T-helper cells)

CTL cytotoxické T-lymfocyty

Thx pomocný T-lymfocyt typu x

Treg regulační T-lymfocyt

pDC plazmacytoidní DC

cDCx konvenční DC typu x

Úvod

Porozumění imunitnímu systému je důležité pro vědu i medicínu, znalost chování imunity pomáhá mimo jiné efektivnější léčbě pacientů. Imunitní systém má ale mnoho různých složek, které spolu navzájem komunikují a spolupracují, což ho činí velmi komplexním. Jeho buňky se vyskytují téměř ve všech tkáních a v absenci nebezpečí pomáhají udržovat homeostázu. Při nebezpečí, které může představovat například nemoc nebo mikroorganismy, které do těla pronikly prostřednictvím poranění, začne imunitní systém tělo bránit. Systém má obrovskou variabilitu v typech reakcí, imunitní odpověď je tak přizpůsobována podle konkrétní situace. Cílem imunitní reakce je vždy zneškodnění nebezpečí a návrat k rovnovážnému stavu.

Složky imunitního systému se dělí na dvě základní části: nespecifickou (vrozenou) a specifickou imunitu. Důležitou součástí nespecifické imunity jsou dendritické buňky, které svou funkcí propojují nespecifickou a specifickou imunitní odpověď (Constantino a kol., 2017; Collin a Bigley, 2018; Sichien a kol., 2017). Mají významnou roli v zahájení specifické imunitní odpovědi (Mackay a kol., 2000; Parkin a Cohen, 2001; Collin a Bigley, 2018). Tyto buňky vznikají v kostní dřeni a následně se v nezralém stavu usazují v tkáních (Upadhaya a kol., 2018; Sichien a kol., 2017), kde nepřetržitě prozkoumávají prostředí. Pokud jejich receptory zachytí signál naznačující přítomnost nebezpečí, zrají a migrují do lymfatických uzlin (Cella a kol., 1997, 1999; de Winder a kol., 2020). V lymfatických uzlinách prezentují naivním buňkám specifické imunity signály zachycené v periferní tkáni. Buňky specifické imunity mající potřebný receptor na prezentovaný signál jsou aktivovány (Constantino a kol., 2017; Cella a kol., 1999). Tímto způsobem je zahájena specifická část imunitní reakce. V praxi jsou dendritické buňky zkoumány i z hlediska jejich možného využití při léčbě rakoviny. Zdá se, že by mohly pomoci k opětovnému zahájení imunitní reakce vůči nádoru, která by v ideálním případě vedla k vyléčení (Constantino a kol., 2017).

V naší práci vytváříme matematický model imunitních reakcí se zaměřením na dendritické buňky. Model vznikl v rámci širší snahy o multiscale modelování imunity a možností léčby. Matematické modelování má za cíl pomoci pochopit a třeba i předvídat chování systémů. Přístupů k modelování existuje několik, my jsme zvolili cestu jednoduchého kompartmentového modelu. Jde o soustavu diferenciálních rovnic, která bude dostatečně dobře popisovat chování, které je předmětem našeho zájmu. V současné době existují modely reakcí imunitního systému na patogeny či nádorová onemocnění vytvořené za použití tohoto přístupu, uveďme například model od Mayer a kol. (1995), či práci Pillis a Radunskaya (2014). Byly publikovány i modely popisující výše zmíněnou léčbu nádorů pomocí dendritických buněk (Arabameri a kol., 2018). Naším cílem bylo vytvořit co nejjednodušší model popisující chování imunitní odpovědi, se zvláštní pozorností zaměřenou na dendritické buňky. Jde o model přirozeného chování, tedy bez podávání léčby.

1. Biologické pozadí

1.1 Imunitní systém

1.1.1 Obecný úvod

Imunitní systém zajišťuje organismu ochranu před nebezpečím, kterým mohou být například patogeny z vnějšího prostředí, nebo rakovinné bujení vlastních buněk. Imunitní systém je velmi sofistikovaný a poměrně složitý. Skládá se z buněčné a látkové složky, přičemž obě jsou rozmanité.

Nadále považujeme za nebezpečí spouštějící imunitní odpověď cizorodé organismy a viry, které tělu způsobují potíže, ale i vlastní buňky, které se z různých důvodů staly nebezpečnými. Všechny tyto podněty a obecně všechny podněty vyvolávající imunitní reakci budeme označovat jako patogeny. Části jejich stavebních jednotek či produktů, které mohou být rozeznávány imunitním systémem, budeme označovat antigeny. Je třeba mít na paměti, že většina cizorodých organismů nebezpečná není, proto není nutné se proti nim bránit (Nicholson, 2016). A naopak, nebezpečí může vzniknout i přímo v těle a nemusí tedy být vůbec cizorodé. Jako příklad uvedme rakovinné bujení. S tím vším se imunitní systém musí vypořádat.

Předtím než patogen pronikne do tkání, kde na něj reaguje imunitní systém, musí se dostat přes povrchové bariéry těla v podobě kůže či sliznic. Jedná se o první a velmi efektivní linii ochrany. Pokud ji patogen překoná, přichází další linie v podobě složek imunitního systému (Nicholson, 2016; Mackay a kol., 2000). Podle typu reakce a dalších aspektů lze imunitní systém v zásadě rozdělit do dvou částí: vrozená (nespecifická) a specifická imunita. Vrozená imunita je evolučně starší (Mackay a kol., 2000). Reaguje rychle, ale nespecificky, v důsledku čehož může docházet k poškození zdravých tkání (Nicholson, 2016; Parkin a Cohen, 2001). Specifická imunita oproti tomu cílí přímo na patogeny či napadené buňky, avšak zahájení reakce zde trvá výrazně déle (Parkin a Cohen, 2001; Nicholson, 2016). Dalším významným rozdílem je přítomnost paměti. Za paměť je považován vznik paměťových buněk, které poskytují možnost v budoucnu reagovat lépe (rychleji, silněji apod.) na nemoc, se kterou se organismus již setkal. Paměť disponuje pouze specifická imunita (Mackay a kol., 2000; Nicholson, 2016; Parkin a Cohen, 2001). To mimo jiné znamená, že reakce vrozené imunity je stejná (v závislosti na podmínkách) bez ohledu na to, kolikrát se s daným patogenem setkala (Mackay a kol., 2000).

Celková imunitní odpověď je výsledkem reakcí obou těchto částí a především jejich spolupráce, komunikace a regulace. Reakce musí být dostatečná k vymýcení patogenu, ale ne příliš silná, aby nedošlo k nadměrnému poškození tkání či orgánů organismu. Toho ne vždy lze dosáhnout, proto se setkáváme i s různými scénáři, kde došlo ke kompromisu, kdy byla například imunitní reakce utlumena před úplným vymýcením patogenu, který nadále setrvává v tkáních (Nicholson, 2016).

1.1.2 Rozpoznávání nebezpečí

Nejprve se podívejme na to, jak vlastně dochází k rozlišování vlastního od cizího a hlavně neškodného od nebezpečného. Všechny jaderné buňky v těle na svém povrchu vystavují peptidy navázané v hlavním histokompatibilním komplexu (MHC). Tyto peptidy pochází z aktuálně syntetizovaných proteinů. Buňka tak dává svému okolí informaci o tom, co se v ní zrovna děje. Rozlišujeme MHC první třídy (MHC I) a MHC druhé třídy (MHC II) (Mackay a kol., 2000; Nicholson, 2016). Pokud je peptid/antigen vyroben uvnitř buňky a následně vystaven na povrchu, využívá se MHC I. Existuje ale ještě druhý způsob, při kterém buňka prezentuje informaci, kterou obdržela ze svého okolí. V takovém případě se využívá MHC II (Parkin a Cohen, 2001). Toto je specializace antigen prezentujících buněk, mezi něž patří dendritické buňky, B-lymfocyty a makrofágy. Takové buňky přijímají podněty ze svého okolí, zpracovávají je a jejich fragmenty pak na svém povrchu vystavují navázané na MHC. Antigeny v komplexech s MHC jsou rozeznávány především T-lymfocyty. B-lymfocyty oproti tomu rozeznávají kusy nezpracovaných proteinů v přirozeném stavu bez MHC (Mackay a kol., 2000; Nicholson, 2016; Parkin a Cohen, 2001). Oba tyto buněčné typy jsou součástí specifické imunity. Buňky vrozené imunity nemají specifické receptory. Jejich receptory rozeznávají molekulární vzory typické pro patogeny (PAMP) a molekulární vzory indikující nebezpečí (DAMP). Jde o struktury, které se často vyskytují například na povrchu patogenů a zároveň se přirozeně nenachází v těle. Receptory buněk vrozené imunity se nazývají pattern recognition receptory a mohou být jak na povrchu, tak uvnitř buněk (Parkin a Cohen, 2001; Nicholson, 2016; Mackay a kol., 2000).

1.1.3 Látková složka imunitního systému

Látková složka imunitního systému sestává především z komplementu, cytokinů a protilátek. Komplement se skládá z více než 20 glykoproteinů a plní hned několik funkcí (Parkin a Cohen, 2001). Proteiny komplementu mohou vytvořit tzv. membranolytický komplex, který poškodí membránu útočícího organismu (například bakterie), čímž jej zlikviduje. Kromě toho slouží složky komplementu i k opsonizaci (pokrytí povrchu buňky proteiny, které ji označují k likvidaci fagocyty), chemotaxi a dalším (Mackay a kol., 2000; Parkin a Cohen, 2001).

Protilátky jsou produkovány B-lymfocyty a jsou složkou specifické imunity. Váží se na viry v extracelulárním prostoru, čímž jim znemožňují vstup do buňky (Nicholson, 2016). Protilátky se váží i na bakterie. Navázané protilátky jsou signálem pro fagocyty a cytotoxické buňky ke zničení viru či bakterie. Navázané protilátky rovněž brání organismům přichytit se na sliznici a různými dalšími způsoby podporují složky imunitního systému. (Parkin a Cohen, 2001; Nicholson, 2016).

Cytokiny jsou molekuly ovlivňující chování buněk (Parkin a Cohen, 2001). Buňky, které je produkují, jejich pomocí komunikují s ostatními buňkami nebo je řídí, pomocí čehož je mimo jiné organizována imunitní odpověď (Mackay a kol., 2000; Nicholson, 2016; Parkin a Cohen, 2001). Cytokiny rovněž zprostředkovávají komunikaci mezi imunitním systémem a zbytkem těla (Mackay a kol., 2000;

Nicholson, 2016). Mohou ovlivňovat mnoho různých procesů jako pohyb buněk, jejich aktivaci, dělení či dokonce apoptózu. V imunitním systému se setkáváme s několika typy cytokinů: interleukiny, chemokiny, interferony a kolonie stimulující faktory. Poslední zmíněné způsobují proliferaci a diferenciaci kmenových buněk (Parkin a Cohen, 2001). Interferony jsou produkovány při virových infekcích a zabírají jejich šíření ochranou sousedních buněk napadené buňky (Mackay a kol., 2000). Dále pomáhají snazšímu odhalování napadených buněk, nebo přímo stimulují některé imunitní buňky (Parkin a Cohen, 2001). Interleukiny (IL) slouží k ovlivňování imunitních buněk a komunikaci mezi nimi (Parkin a Cohen, 2001). Chemokiny ovlivňují migraci buněk, například řídí její směr (Mackay a kol., 2000; Parkin a Cohen, 2001).

1.1.4 Vrozená složka imunitního systému

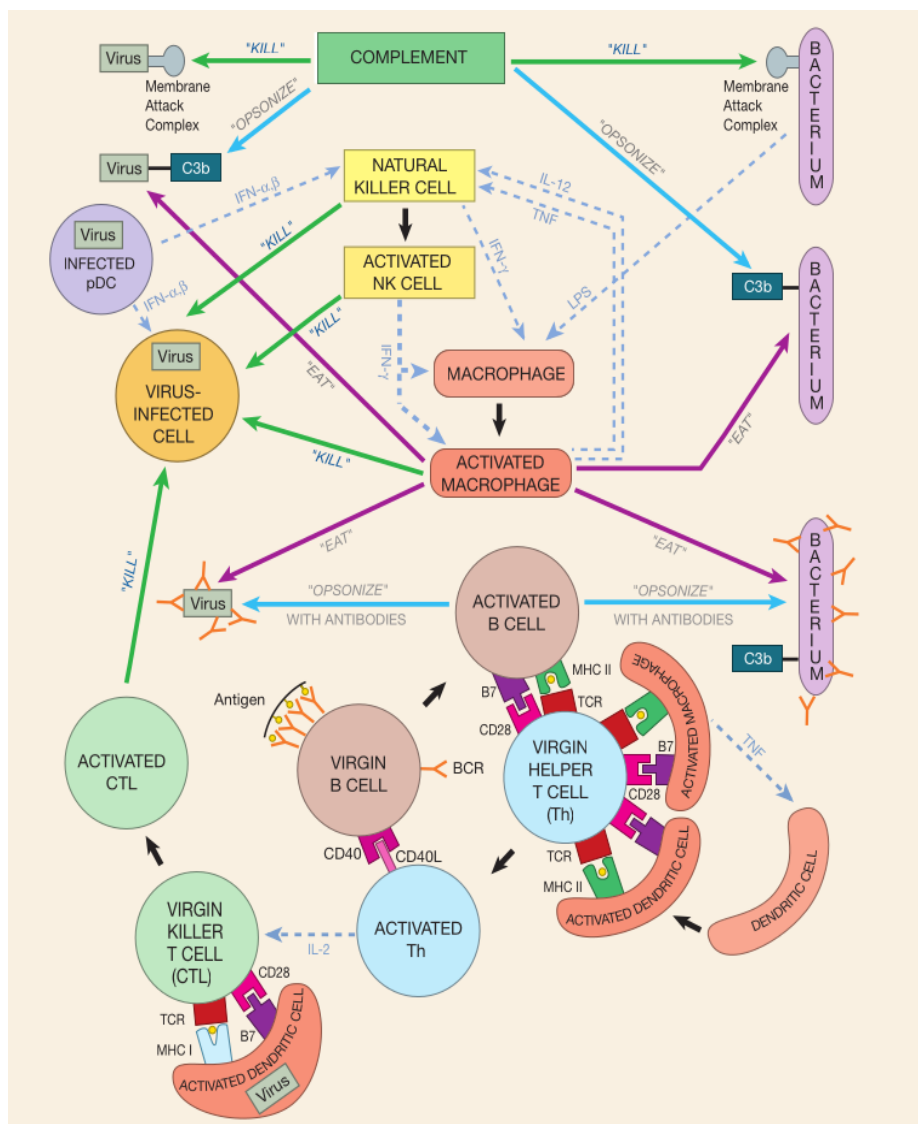
Do buněčné složky vrozené imunity patří makrofágy, neutrofil, dendritické buňky (a další antigen prezentující buňky), eosinofily, žírné buňky (mastocyty), bazofily, NK-buňky (natural killer cell) a trombocyty (Parkin a Cohen, 2001; Nicholson, 2016; Mackay a kol., 2000). Neutrofil a makrofágy fagocytují patogeny, které mohou předtím poškodit vypuštěním chemikálií (Nicholson, 2016). Jak makrofágy tak neutrofil fagocytují i opsonizované patogeny (Parkin a Cohen, 2001; Mackay a kol., 2000). Fagocyty (buňky schopné fagocytózy) slouží i k likvidaci mrtvých buněk (Mackay a kol., 2000). Eosinofily produkují cytotoxické chemické látky. Slouží hlavně jako ochrana před parazity (Parkin a Cohen, 2001; Mackay a kol., 2000). Kromě toho produkují i některé cytokiny (Mackay a kol., 2000). NK-buňky likvidují infikované nebo poškozené buňky, na kterých jsou buď navázané protilátky, nebo nemají na povrchu dostatek MHC I. Tato strategie je výhodná pro případ infekcí nebo poškození buněk (rakovinné bujení), které inhibují produkci MHC (Parkin a Cohen, 2001; Nicholson, 2016; Mackay a kol., 2000). Dendritické buňky (DC) skenují prostředí a pokud zaznamenají nebezpečí, zrajejí a putují do lymfatických uzlin, kde aktivují T-lymfocyty a v důsledku toho celkově specifickou imunitu (Mackay a kol., 2000; Parkin a Cohen, 2001; Collin a Bigley, 2018).

1.1.5 Specifická část imunitního systému

Buněčná složka specifické imunity zahrnuje T- a B-lymfocyty (Mackay a kol., 2000; Parkin a Cohen, 2001). Pro jejich aktivaci je nutná prezentace antigenu antigen prezentujícími buňkami v lymfatických uzlinách (sekundárním lymfatickém orgánu) (Collin a Bigley, 2018; Mackay a kol., 2000; Nicholson, 2016; Parkin a Cohen, 2001). Po aktivaci dochází k jejich proliferaci a případnému dalšímu vývoji či diferenciaci (Mackay a kol., 2000; Nicholson, 2016; Parkin a Cohen, 2001). B-lymfocyty produkují protilátky, které jsou při imunitní reakci vylučovány do prostředí. Protilátky se zároveň nachází zakotvené v membráně B-lymfocytů, kde slouží jako receptory rozpoznávající antigen. T-lymfocyty lze dále podle funkce a molekul na jejich povrchu rozdělit do dvou skupin, CD4+ T-lymfocyty, nazývané též pomocné (Th), a CD8+, neboli cytotoxické T-lymfocyty (CTL). Th a CTL se kromě funkce liší i v tom, jaké typy MHC rozeznávají a potřebují k aktivaci. Th rozeznávají antigeny prezentované prostřednictvím MHC II, zatímco CTL po-

mocí MHC I (Mackay a kol., 2000; Nicholson, 2016; Parkin a Cohen, 2001). Co se funkce týče, CTL přímo likvidují nakažené nebo poškozené buňky, které rozpoznají díky svým specifickým receptorům (Nicholson, 2016; Parkin a Cohen, 2001). Th produkují cytokiny, kterými řídí další buňky imunitního systému například tak, že je aktivují či inhibují. Kromě toho jsou velmi důležité pro plnou maturaci B-lymfocytů a produkci protilátek (Nicholson, 2016; Parkin a Cohen, 2001; Zhu a Paul, 2009). Podle profilu produkovaných cytokinů je možné Th lymfocyty dále rozdělit do několika skupin, hlavní z nich jsou Th typu 1 (Th1), Th typu 2 (Th2), Th typu 17 (Th17) a regulační T-lymfocyty (Treg) (Parkin a Cohen, 2001; Zhu a Paul, 2009). Přestože se všechny skupiny vyvíjí z naivního CD4+ T-lymfocytu, liší se v několika ohledech včetně funkce (Parkin a Cohen, 2001). Směr diferenciace do těchto skupin je určen podmínkami při jejich aktivaci, které jsou dány antigenem prezentujícími buňkami (Zhu a Paul, 2009). Th1, Th2 i Th17 podporují imunitní odpověď. Th1 jsou důležité pro boj s intracelulárními patogeny, Th2 pro extracelulární parazity (Parkin a Cohen, 2001; Zhu a Paul, 2009). Th17 se prosazují v odpovědích na intracelulární i extracelulární bakterie a houby (Zhu a Paul, 2009). Th1 a Th2 se navzájem ovlivňují tak, že pokud je jedna skupina aktivní, svou aktivitu ještě více posiluje a zároveň tlumí diferenciaci skupiny druhé (Parkin a Cohen, 2001). Treg oproti tomu imunitní odpověď hlavně tlumí a podílí se na toleranci tělu vlastních antigenů (Nicholson, 2016; Zhu a Paul, 2009).

Receptory buněk specifické imunity jsou částečně náhodně tvořené, díky čemuž jsou velmi rozmanité. Teoreticky existuje receptor pro každý antigen, s nímž se může tělo na nějakém patogenu setkat (Parkin a Cohen, 2001). Specifická imunita má narozdíl od vrozené paměť. Ta je realizována pomocí dlouhověkých paměťových buněk, které vzniknou při prvotní imunitní reakci na daný patogen a při opakované infekci se snáze aktivují (Mackay a kol., 2000; Nicholson, 2016; Parkin a Cohen, 2001). Na obrázku 1.1 je schéma imunitní odpovědi.



Obrázek 1.1: **Schéma imunitní odpovědi** obrázek znázorňuje jednotlivé složky imunity a jejich interakce. Obrázek převzat z Sompayrac (2019)

1.2 Dendritické buňky

1.2.1 Obecný úvod

DC jsou buňky vrozené imunity, mají tedy nespecifické receptory reagující na PAMP a DAMP (Collin a Bigley, 2018; Constantino a kol., 2017). Nacházejí se téměř ve všech tkáních v těle (Collin a Bigley, 2018). Svou funkcí jsou důležitým propojením vrozené a specifické imunity (Constantino a kol., 2017; Collin a Bigley, 2018; Sichien a kol., 2017). Jedná se o profesionální antigen prezentující buňky (Constantino a kol., 2017). Přestože existuje více druhů antigenprezentujících buněk, DC jsou z nich nejvýznamnější, protože jsou nejefektivnější v stimulaci naivních T-lymfocytů (Constantino a kol., 2017). Nezralé DC v tkáních skenují prostředí, dokud nejsou aktivovány rozpoznáním hrožícího nebezpečí (PAMP/DAMP) a prozánětlivými cytokiny (Cella a kol., 1999). Po této aktivaci maturují a putují do mízních uzlin, kde aktivují buňky specifické imunity (Constantino a kol., 2017; Cella a kol., 1999). Zároveň určují typ imunitní odpovědi směrováním diferenciací těchto buněk.

Kromě toho, že DC rozeznávají, zpracují a prezentují antigeny, produkují také cytokiny, čímž modulují imunitní odpověď (Dalod a kol., 2014). Dále mohou interagovat s buňkami vrozené imunity (NK buňky, fagocyty nebo mastocyty), čímž dále regulují imunitní odpověď (Constantino a kol., 2017). Rozlišujeme tři hlavní skupiny DC: plazmacytoidní DC (pDC), konvenční DC typu 1 (cDC1) a konvenční DC typu 2 (cDC2) (Collin a Bigley, 2018). pDC jsou specializované k produkci cytokinů, především interferonu typu I, při virových infekcích (Collin a Bigley, 2018; Sichien a kol., 2017). V nezralém stavu mohou přispívat k toleranci (potlačení imunity) (Constantino a kol., 2017). cDC jsou profesionální antigenprezentující buňky (Sichien a kol., 2017), které v lymfatických uzlinách aktivují naivní T-lymfocyty. Následně spouští jejich proliferaci a v závislosti na signálech získaných při maturaci i následnou polarizaci do prozánětlivých Th nebo protizánětlivých Treg (Constantino a kol., 2017; Sichien a kol., 2017). Při určitých typech infekcí následně aktivují CTL (Constantino a kol., 2017). cDC1 jsou specializované na prezentaci antigenů naivním CD8+ T-lymfocytům (z nichž se stanou CTL) pomocí MHC I (Collin a Bigley, 2018; Sichien a kol., 2017). Dále produkují množství interferonu III a podporují reakce Th1 (Collin a Bigley, 2018). Jsou dobře uzpůsobené k rozpoznávání virů a obecně vnitrobuněčných antigenů, vůči jejichž účinkům jsou rezistentní (Collin a Bigley, 2018; Cella a kol., 1999). cDC2 jsou největší populací dendritických buněk v těle (Collin a Bigley, 2018). cDC2 vynikají v prezentaci naivním CD4+ T-lymfocytům (budoucím Th nebo Treg) pomocí MHC II (Sichien a kol., 2017). V lidském organismu mohou cDC1 i cDC2 produkovat množství IL-12 (Collin a Bigley, 2018) a i cDC2 mohou být výborné v prezentaci pro CTL (Collin a Bigley, 2018). Kromě toho cDC2 produkují také IL-23, IL-1, TNF-alfa, IL-8 a IL-10. Oproti cDC1 ale produkují jen velmi málo interferonu typu III (Collin a Bigley, 2018). Různé cDC2 buňky stimulují naivní T-lymfocyty k produkci různých Th. cDC2 jako celek mohou generovat velice rozmanitou imunitní odpověď, stimulují totiž vývoj Th2, Th17, Th22, Treg i Th1 (Collin a Bigley, 2018).

Je možné, že existují i další typy DC, ačkoliv není jisté, zda jde o samostatné

typy, či různá stadia a přizpůsobení konkrétním tkáním (Sichien a kol., 2017; Dalod a kol., 2014). Ty zde ale uvádět nebudeme.

1.2.2 Vývoj v kostní dřeni

DC v periférii žijí několik dnů až týdnů, a tak musí být neustále doplňovány hematopoezou (Collin a Bigley, 2018). Vyvíjejí se v kostní dřeni z hematopoetických kmenových buněk, které tvoří multipotentní progenitory (Upadhaya a kol., 2018; Sichien a kol., 2017). Ty dále diferencují do myeloidních a lymfoidních progenitorů (Upadhaya a kol., 2018; Sichien a kol., 2017). Z části myeloidních progenitorů postupně vzniká DC prekursor, z něž vznikají pre-cDCs a pre-pDCs (Upadhaya a kol., 2018). Zdá se ale, že už DC prekursor jsou předurčené k pDC či cDC linii (Dursun a kol., 2016). pre-pDC se dovyvine do pDC ještě v kostní dřeni (Sichien a kol., 2017). pDC a pre-cDC opouští kostní dřev a usazují se v tkáních, kde se pre-cDC dále diferencují do cDC1 a cDC2 (Sichien a kol., 2017). Při zkoumání pre-cDC se ukázalo, že existují pre-cDC1 a pre-cDC2 populace, které jsou předurčeny k vývoji v tu kterou linii (Sichien a kol., 2017). Dokonce se zdá, že progenitory jsou předurčeny k tomu stát se cDC1 nebo cDC2 v několika prvních krocích jejich vývoje z hematopoetické kmenové buňky (Sichien a kol., 2017). Tradiční představa o existenci hierarchie multipotentních progenitorů, které dělají sérii dichotomických rozhodnutí tak byla nahrazena představou, že každý progenitor následuje předem určený směr, který je určen již v brzkých fázích vývoje (Collin a Bigley, 2018). Vývoj a homeostáza cDC jsou regulovány i prostřednictvím cytokinů a několika transkripčními faktory určujícími diferenciací směrem k cDC liniím (Sichien a kol., 2017). Zánět v těle může zvýšit produkci cDC1 (Collin a Bigley, 2018).

1.2.3 Procesy v tkáni a maturace DC

pre-cDC se usadily v tkáních, kde se vyvinuly do nezralých cDC (Constantino a kol., 2017; Cella a kol., 1997). Nadále budeme o cDC mluvit jako o DC a pDC nebudeme dále uvažovat. DC se vyskytují v podstatě ve všech tkáních v těle, ve vyšších počtech jsou ale tam, kde je pravděpodobnější vstup antigenu, tedy v kůži, na vnitřních površích a sliznicích (Constantino a kol., 2017).

Nezralé DC vykazují vysokou endocytickou aktivitu, zatímco jejich schopnost stimulovat T-lymfocyty a migrovat je mizivá (Cella a kol., 1997, 1999; de Winde a kol., 2020). Co se endocytické aktivity týče, do velké míry jde o makropinocytózu (Cella a kol., 1997). Kromě toho i fagocytují, ale méně, než makrofágy (Cella a kol., 1997). Typická je jejich nízká povrchová exprese MHC II a kostimulačních molekul (Dalod a kol., 2014). V tomto stadiu DC zachycují a zpracovávají antigeny. DC mají jak povrchové, tak intracelulární pattern recognition receptory, kterými rozeznávají PAMP a DAMP (Dalod a kol., 2014; Constantino a kol., 2017). Tyto receptory jsou velice rozmanité, schopné detekovat širokou škálu různých typů molekul (Dalod a kol., 2014).

Stimulace receptorů spolu se signály zánětlivého prostředí, jako TNF-alfa (tumor-necrosis factor alfa), IL-1 (interleukin 1), IL-2 (interleukin 2) nebo lipopolysacharidy, způsobí maturaci DC a následnou migraci z nelymfoidní tkáně

do mizních uzlin (Cella a kol., 1997, 1999; de Winde a kol., 2020). Bezprostředně po rozeznání PAMP začne masivní endocytóza (Constantino a kol., 2017). DC tak získá množství informací o tom, co se zrovna nachází v prostředí. Ve spojení s potlačením endocytózy při maturaci to vede k tomu, že DC v mizních uzlinách prezentuje situaci zachycenou v periférii (Cella a kol., 1997). Pohlčené proteiny jsou zpracovány a prezentovány na MHC I a MHC II (Constantino a kol., 2017; Cella a kol., 1999), což je důležité pro CTL odpovědi (Cella a kol., 1999). DC infikované virem (prokázáno konkrétně na chřipkovém viru) jsou schopné bránit se jeho smrtícím účinkům a udržet produkci virálních antigenů, které se stanou maturačním signálem, který bude prezentován a využit ke spuštění Th1 odpovědi (Cella a kol., 1999).

Během maturace DC ztrácí schopnost endocytózy a získávají schopnost stimulovat T-lymfocyty (Constantino a kol., 2017; Cella a kol., 1997, 1999). Na povrchu DC dochází ke zvýšené produkci MHC, kostimulačních a adhezních molekul (Dalod a kol., 2014; Constantino a kol., 2017; Cella a kol., 1999). Maturující DC zahájí migraci do mizních uzlin a začínají produkovat pro- nebo protizánětlivé cytokiny (Dalod a kol., 2014; Constantino a kol., 2017). Objevuje se i zvýšená produkce chemokinů, které přitahují naivní a paměťové T-lymfocyty (Constantino a kol., 2017). Na základě profilu produkováných cytokinů je řízena diferenciace Th na Th1, Th2, Th17 nebo Treg (Dalod a kol., 2014; Constantino a kol., 2017). Tento profil závisí na typu stimulů, které DC dostane při aktivaci (Dalod a kol., 2014; Cella a kol., 1999).

Za normálních okolností, kdy tkáň není napadena infekcí, projde zlomek DC částečnou maturací, při níž se zvýší množství MHC II a dojde k migraci do mizních uzlin (Dalod a kol., 2014). Neprodukují se ale další potřebné signály a DC tak nemá schopnost plně aktivovat T-lymfocyty a spustit imunitní reakci (Dalod a kol., 2014). Většina T-lymfocytů, které se na takovou DC naváží, je zneškodněna (Dalod a kol., 2014). Malá část se stane Treg (Dalod a kol., 2014). Jde o způsob udržování tolerance vůči neškodným podnětům (Dalod a kol., 2014).

1.2.4 Mizní uzliny a aktivace specifické složky imunitního systému

Zmaturované dendritické buňky migrují do mizní uzliny, kde aktivují naivní T-lymfocyty, které následně prolifерují a diferencují (Bousso, 2008). V mizních uzlinách naivní T-lymfocyty prohledávají antigeny, které DC prezentují, a hledají svůj specifický antigen (Bousso, 2008). Zatímco DC v uzlinách svůj pohyb zmírní a pohybují se jen velice pomalu, T-lymfocyty se pohybují rychle (Bousso, 2008). Pokud DC neprezentuje žádný antigen (nedochází k výrazným změnám rychlosti T-lymfocytů), tak ji za hodinu navštíví 500 až 5000 různých T-lymfocytů (Bousso, 2008). Existuje velká rozmanitost v dynamice kontaktů mezi T-lymfocyty a DC (Bousso, 2008). T-lymfocyt při skenování navazuje s DC krátké, dynamické kontakty, při kterých se nepřestává pohybovat, ale jeho rychlost se sníží (Bousso, 2008). Tyto krátké kontakty nemusí mít žádný efekt, pokud T-lymfocytům chybí detekce jejich specifického antigenu (Bousso, 2008). Část těchto krátkých interakcí ale může vést k aktivaci (Bousso, 2008). Dalšími možnými interakcemi jsou dlouhé, stabilní kontakty vedoucí k aktivaci T-lymfocytu (Bousso, 2008).

Různé trvání kontaktů může reflektovat schopnost T-lymfocyту vybrat si nejlepší protějšek pro navázání stabilního kontaktu (Bousso, 2008).

Různé typy imunitní odpovědi jsou založené na směru vývoje efektorových Th rozpoznávajících daný antigen (Diebold, 2008; Kapsenberg, 2003). Různé typy Th totiž produkují různé kombinace cytokinů a spouští různé typy imunitní reakce (de Jong a kol., 2004; Diebold, 2008). Obecně jsou Th důležité pro aktivaci humorální i buněčné imunity a jsou nezbytné pro aktivaci B-lymfocytů a CTL (Behrens a kol., 2004; Diebold, 2008). Reakce zprostředkovaná Th1 nebo Th2 je navíc kontrolována Treg, které brání nadměrným reakcím (de Jong a kol., 2004; Kapsenberg, 2003). Treg rovněž pomáhají k vytvoření dlouhodobé paměti tak, že zpomalují vymýcení patogenu (Kapsenberg, 2003). Osud naivních Th je určen třemi typy stimulů, které jim DC poskytují. DC tyto signály získaly během maturace (de Jong a kol., 2004; Diebold, 2008; Kadowaki, 2007; Kapsenberg, 2003). První signál určuje specifitu reakce. Jde o výsledek navázání receptoru naivního CD4+ T-lymfocyту na peptidy prezentované na MHC II na povrchu DC (de Jong a kol., 2004; Diebold, 2008; Kapsenberg, 2003). Druhým signálem je kostimulační signál, bez něž nemůže vzniknout obranná imunitní odpověď, neboť umožňuje T-lymfocytům expandovat (de Jong a kol., 2004; Diebold, 2008; Kapsenberg, 2003). Tyto dva signály umožňují naivnímu CD4+ T-lymfocytu vyvinout se v efektorovou Th buňku, která produkuje cytokiny (Kapsenberg, 2003). To, jaké cytokiny budou produkovány, je dáno třetím signálem. Třetím signálem jsou různé faktory směřující Th k diferenciaci určitým směrem (de Jong a kol., 2004; Diebold, 2008; Kapsenberg, 2003). Faktory mohou být jak rozpustné, například různé cytokiny, tak membránové (de Jong a kol., 2004; Diebold, 2008). Mezi signály podporující Th1 odpověď směřují IL z rodiny IL-12, jako IL-12, IL-23 a IL-27, interferony prvního typu, IL-18 a ICAM 1 (intracellular adhesion molecule 1) (de Jong a kol., 2004; Kapsenberg, 2003). V mízní uzlině DC reaguje na navázání CD40 ligandu T-lymfocyту, který aktivuje, na své CD40. Tato interakce umožní využití plné kapacity DC produkovat IL-12 a tedy navozovat Th1 reakce (de Jong a kol., 2004). Zatímco IL z IL-12 rodiny jsou absolutně nezbytné pro diferenciaci Th1, IL-18 sám o sobě Th1 odpověď z naivních T-lymfocytů nespouští (de Jong a kol., 2004). Diferenciace do Th2 je podporována IL-4, MCP 1 (monocytic chemotactic protein 1, též známý jako CCL2) a OX40 ligandem (de Jong a kol., 2004; Kapsenberg, 2003). Kromě toho je omezena kapacita produkce IL-12 (de Jong a kol., 2004). Mezi faktory podporující vznik Treg patří IL-10, TGF-beta (transforming-growth factor beta) a inhibiční členové rodiny B7 (rodina molekul patřících do superrodiny imunoglobulinů) (de Jong a kol., 2004; Kadowaki, 2007; Kapsenberg, 2003).

Th1 odpověď je spouštěna v odpovědi na intracelulární patogeny (de Jong a kol., 2004; Diebold, 2008; Zhu a Paul, 2009). Aktivované Th1 produkují hodně interferonu-gama a TNF-beta a pomáhají aktivovat makrofágy a CTL (de Jong a kol., 2004; Diebold, 2008; Kadowaki, 2007; Zhu a Paul, 2009). Th1 reakce také vede k produkci neutralizujících protilátek (Diebold, 2008). Th2 odpověď je naopak potřeba v reakci na extracelulární parazity, mezi něž patří většina patogenních bakterií, houby, protozoa a helminti (de Jong a kol., 2004; Diebold, 2008; Zhu a Paul, 2009). V těchto případech není třeba útok na vlastní buňky, není tedy třeba aktivovat CTL (Diebold, 2008). Th2 produkují IL-4, IL-5 a IL-13,

které spouští produkci imunoglobulinu E (typ protilátky) (de Jong a kol., 2004; Kadowaki, 2007; Zhu a Paul, 2009). Ten pak aktivuje mastocyty a eosinofily, které likvidují extracelulární parazity (Zhu a Paul, 2009). Th2 odpověď dále vede k aktivaci vývoje B-lymfocytů a látkové složky imunitního systému (Diebold, 2008). Th1 a Th2 jsou hlavní rozlišované typy imunitní reakce. Další skupinou efektorových Th jsou Th17. Mají roli v infekcích různými patogeny jako intracelulárními a extracelulárními bakteriemi, houbami a parazity, jako je *Toxoplasma gondii* (Diebold, 2008; Zhu a Paul, 2009). Treg potlačují odpovědi efektorových T-lymfocytů, čímž regulují imunitní odpověď a udržují toleranci (de Jong a kol., 2004; Kadowaki, 2007; Kapsenberg, 2003). Vzhledem k množství různých signálů, které může DC v infikované tkáni obdržet a vzhledem k flexibilitě systému nemusí být hranice mezi jednotlivými typy odpovědi zcela jasné. Mohou se vyskytovat i různé namíchané odpovědi (Diebold, 2008).

Zatímco DC aktivuje Th, Th jí také předává signál, který je nezbytný pro schopnost DC aktivovat CTL (Behrens a kol., 2004; Diebold, 2008). Kromě toho tento signál způsobí další zesílení produkce kostimulačních molekul a cytokinů (Diebold, 2008). Jde pouze o kvantitativní zlepšení, povaha signálů vysílaných DC se tedy nemění (Diebold, 2008). CTL jsou aktivovány ve stejné části mízních uzlin, kde dochází k aktivaci Th. Bylo ukázáno, že sekundární expanze paměťových buněk je závislá na Th, zatímco primární reakce na patogen není (Behrens a kol., 2004). Pokud ale byla pomoc poskytnutá při primární reakci, nebyla při sekundární potřeba (Behrens a kol., 2004). V některých případech je však pomoc vyžadována už při primární reakci (Behrens a kol., 2004). V souhrnu to znamená, že prakticky všechny CTL odpovědi vyžadují pomoc Th, minimálně pro tvorbu efektivní paměti a sekundární imunitní reakce (Behrens a kol., 2004). Pro aktivaci CTL s pomocí Th musí CTL a Th rozpoznat antigen na téže DC. DC tak poskytuje propojení mezi Th a CTL (Behrens a kol., 2004).

2. Model

Naším cílem bylo vytvořit jednoduchý model vývoje DC a jejich vlivu na imunitní odpověď. Bylo tedy nezbytné zaměřit se na klíčové principy a některé aspekty zanedbat. Jelikož DC během svého života migrují mezi různými tkáněmi v těle a různá vývojová stadia tráví v různých prostředích, rozdělíme model do kompartmentů podle těchto prostředí. Vývoj DC začíná v kostní dřeni, pokračuje v tkáních, mizních cévách a končí v mizních uzlinách. To jsou 4 výchozí kompartmenty reprezentující důležitá prostředí, v nichž se DC vyskytuje. V případě kostní dřene není třeba samostatný kompartment, protože to nejdůležitější, tedy průběžné doplňování DC z prekursorů, lze jednoduše zahrnout přímo do kompartmentu tkáně. Mizní céva v naší situaci slouží hlavně jako trasa migrace z tkání do uzlin. I toto se dá jednoduše zahrnout do ostatních kompartmentů a přechodů mezi nimi. Zůstává tedy tkáň a mizní uzlina. Je však třeba mít na paměti, že oba funkčně zahrnují více prostředí. V následujícím textu si tyto kompartmenty představíme blíže a definujeme model.

2.1 Tkáňový kompartment

Tkáň je místem, kam pronikají patogeny a je tedy hlavním dějištěm imunitní reakce. Z mnoha matematických modelů napadení organismu, popřípadě reakcí na rakovinné bujení jsme se pro tuto práci snažili vybrat a upravit minimální model popisující hlavní vlastnosti imunitního systému. Mezi takové jednoduché modely patří například základní matematický model imunitní odpovědi od Mayera, Zaenker a Heiden (Mayer a kol., 1995) či model od Sotolonga-Costy a kol (Sotolongo-Costa a kol., 2003). Všechny tyto modely staví na rovnicích modelu Lotka-Volterra (Wangersky, 1978; Lotka, 1920; Volterra, 1926), které modelují vztahy velikostí populací predátorů a jejich kořisti. Vztáhněme situaci z Lotka-Volterry na naši. Predátory budou buňky imunitního systému, zatímco kořisti patogeny. Označme všechny složky imunitního systému souhrnně jako Er a patogeny jako $PATO$. Oproti základním členům model trochu rozšíříme, aby více odpovídal imunitnímu systému. Lotka-Volterra model rozšířený pro naši situaci tak bude vypadat následovně:

$$\frac{dPATO}{dt} = k_1PATO - k_2ErPATO, \quad (1)$$

$$\frac{dEr}{dt} = k_{er1}ErPATO - dEr - k_{er2}PATO + k_{er3}Er. \quad (2)$$

Rovnice (1) popisuje vývoj populace patogenů v čase. Pro popis dynamiky vývoje množení patogenů jsme pro jednoduchost zvolili exponenciální růst. Další možnosti popisu dynamiky je možné nalézt v práci Pillis a Radunskaya (2014). Buňky imunitního systému proti patogenům bojují, setkání patogenů s imunitními buňkami tedy snižuje velikost populace patogenů. Rovnice (2) popisuje vývoj populace imunitních buněk v čase. Ta oproti patogenům díky vzájemným interakcím roste, což odpovídá rekrutaci složek imunitního systému na místo potřeby a celkově nástupu imunitní reakce. dEr vystihuje omezenou délku života imunitních buněk. Další dva výrazy se v klasickém Lotka-Volterra modelu nenachází.

U $k_{er2}PATO$ je to kvůli tomu, že kořist většinou neovlivňuje predátora v negativním slova smyslu. To ale tak úplně neplatí u patogenů, které mohou buňky imunitního systému poškozovat, či dokonce zabíjet, nebo brzdit jejich produkci. Takové imunopresivní vlivy vykazují například rakovinná onemocnění (Constantino a kol., 2017). Právě to daný člen, navržený v práci Sotolonga-Costy a kol (Sotolonga-Costa a kol., 2003) popisuje. Poslední člen rovnice, $k_{er3}Er$, popisuje doplňování populace Er i v nepřítomnosti nákazy. V původním Lotka-Volterra modelu nic takového není, protože predátoři bez kořisti coby potravy nepřežijí. Buňky imunitního systému ale musí být přítomné neustále.

V upraveném Lotka-Volterra modelu Er zahrnuje všechny složky imunitního systému. My se na některé chceme soustředit více, a tak bude třeba je vyčlenit. Konkrétně půjde o DC a Th s Tr , jejichž aktivace na DC závisí. Klíčová je pro nás aktivace specifické imunity, vývoj populace DC , která je pro tuto aktivaci zásadní, a vliv obou těchto procesů na celkovou imunitní odpověď. Jelikož se snažíme o model co nejjednodušší, bude třeba některé věci zanedbat. Modelujeme na buněčné úrovni, veškeré molekulární aspekty tedy zanedbáváme, protože jsou mimo rozlišení našeho modelu. To se týká i změn DC při maturaci.

Entita DC v tkáni spojuje nezralé i zmaturované DC . Teoreticky zahrnuje i prekursor, protože ty samostatnou entitu nemají a DC jsou kontinuálně doplňovány z vlastních řad. Jde o vyjádření doplňování DC prekursorů z kostní dřeně. V závislosti na infekci lze tuto produkci zvýšit. Populace DC je rozdělena na DCa a DCi . DCa odkazují na DC , které po maturaci imunitní odpověď podporují, zatímco DCi na ty, které ji tlumí. Jde o zjednodušení situace v organismu, kdy plně zmaturované $cDC1$ a $cDC2$ vyvolávají prozánětlivou reakci, zatímco DC maturující v inhibičních podmínkách či nematurované úplně vyvolávají protizánětlivou reakci, která imunitní odpověď tlumí. Díky rozdělení DC na DCa a DCi je v modelu umožněna regulace imunitní odpovědi, která se přirozeně vyskytuje i v těle. Zároveň jde o znázornění situace v organismu, kdy DC ovlivňují imunitní odpověď různě podle stimulů, se kterými se při maturaci setkaly. V tomto ohledu zanedbáváme rozlišení podle typu patogenů a dalších signálů z prostředí, které by polarizovaly diferenciaci Th , protože neuvažujeme více typů patogenů, ale zaměřujeme se na reakci na obecný patogen. Část DC migruje do mízních uzlin, což odpovídá migraci maturujících DC v organismu. DC v tkáni neinteragují s ostatními imunitními buňkami. V tomto ohledu se chovají jako nematurované. Jejich schopnost ovlivňovat imunitní reakci je zahrnuta v kompartmentu pro mízní uzlinu. Přidáním DC do upraveného Lotka-Volterra modelu dostaneme model tkáně s DC :

$$\frac{dPATO}{dt} = k_1PATO - k_2ErPATO - k_3DCaPATO - k_4DCiPATO, \quad (3)$$

$$\frac{dEr}{dt} = k_{er1}ErPATO - dEr - k_{er2}PATO + k_{er3}Er, \quad (4)$$

$$\frac{dDCa}{dt} = k_3(k_5 + PATO)DCa - m_1DCa, \quad (5)$$

$$\frac{dDCi}{dt} = k_4(k_5 + PATO)DCi - m_2DCi. \quad (6)$$

V rovnici pro populaci patogenů (3) přibyly dva členy popisující úbytek patogenů při interakcích s DCa a DCi . To odpovídá endocytóze. V rovnici pro Er , což

v tento moment zahrnuje všechny složky imunitního systému kromě DC, se nic nezměnilo. Do modelu přibyly dvě rovnice (5) a (6) pro DCa a DCi . První výraz v obou rovnicích $(k_x(k_5 + PATO)DCx)$ popisuje přibývání buněk. DC jsou neustále doplňovány v závislosti na parametru k_5 . Pokud je přítomna infekce, tedy $PATO$, je buněk produkováno více. Zvýšení příbytku buněk je úměrné množství patogenu. To odpovídá jak možnosti produkce více DC prekurzorů v kostní dřeni při zánětu, tak maturaci a verbování DC z okolí na místo nákazy. Druhé výrazy těchto rovnic, $m_x DCx$, popisují odchod části DC do mízních uzlin.

V mízních uzlinách DC aktivují T-lymfocyty a v důsledku toho i specifickou imunitu obecně. Jak jsme již uvedli výše, nebudeme rozlišovat jednotlivé typy Th a zavedeme jedinou entitu Th zobecňující Th, které podporují imunitní odpověď. Dále zavedeme Tr zastupující Tregy, které odpověď tlumí, čímž ji regulují. Po aktivaci v uzlinách tyto entity přichází do tkáně, kde ovlivňují imunitní reakci. Všechny ostatní složky imunitního systému zůstanou zahrnuty v Er , neboť je pro pozorování DC a celkové odpovědi není třeba rozlišovat. Er tak zahrnuje jak látkové, tak buněčné složky vrozené i specifické imunity. Vzhledem k tomu je část Er rovněž aktivována v uzlinách a následně přichází do tkání. To symbolizuje složky specifické imunity, jako jsou B-lymfocyty nebo CTL. Po přidání Th a Tr do modelu tkáně s DC dostáváme celkový model tkáně :

$$\frac{dPATO}{dt} = k_1 PATO - k_2 Er PATO - k_3 DCa PATO - k_4 DCi PATO, \quad (7)$$

$$\frac{dEr}{dt} = k_{er1} Er PATO - dEr - k_{er2} PATO + k_{er3} Er + k_{er4} Th Er - k_{er5} Er Tr + m_3 Er_{lu}, \quad (8)$$

$$\frac{dDCa}{dt} = k_3(k_5 + PATO)DCa - m_1 DCa, \quad (9)$$

$$\frac{dDCi}{dt} = k_4(k_5 + PATO)DCi - m_2 DCi, \quad (10)$$

$$\frac{dTh}{dt} = m_4 Th_{lu} - dTh, \quad (11)$$

$$\frac{dTr}{dt} = m_5 Tr_{lu} - dTr. \quad (12)$$

V rovnici pro patogeny (7) se přidání Th a Tr přímo neprojevovalo. Nově přidané entity ovlivňují populaci imunitních buněk, jak je vidět v rovnici pro Er (8). V té přibily 3 výrazy. $k_{er4} Th Er$ popisuje podporu, kterou Th poskytují Er . Populace Er v přítomnosti Th narůstá. Imunitní reakce musí být zároveň regulována. Regulaci pomocí Tr popisuje $k_{er5} Er Tr$, což určuje snižování velikosti populace Er působením Tr . $m_3 Er_{lu}$ popisuje přítok Er_{lu} z mízní uzliny, což znázorňuje ostatní složky specifické imunity. V rovnicích pro DCa a DCi se nic nezměnilo. Do modelu přibyly rovnice pro Th a Tr . Jejich členy $m_x Ty_{lu}$ popisují jejich příchod po aktivaci v kompartmentu uzliny. Členy dTy vyjadřují omezenou délku života těchto buněk.

Význam všech parametrů a proměnných modelu tkáňového kompartmentu je shrnut v tabulkách 1 a 2.

Parametr	Význam
d	délka života buněk, míra umírání
k_1	rychlost množení patogenů
k_2	účinnost likvidace patogenů imunitou (Er)
k_3	rychlost reakce DCa a $PATO$
k_4	rychlost reakce DCi a $PATO$
k_5	rychlost množení DCa a DCi bez infekce
k_{er1}	rychlost nárůstu počtu imunitních buněk v místě infekce
k_{er2}	míra poškozování imunitních buněk patogenem
k_{er3}	posilování a udržování imunitního systému (v klidové situaci)
k_{er4}	schopnost Th aktivovat další Er
k_{er5}	schopnost Tr inhibovat Er
m_1	míra migrace DCa do kompartmentu uzliny
m_2	míra migrace DCi do kompartmentu uzliny
m_3	míra migrace Er_{lu} z kompartmentu uzliny
m_4	míra migrace Th_{lu} z kompartmentu uzliny
m_5	míra migrace Tr_{lu} z kompartmentu uzliny

Tabulka 1: Parametry tkáňového kompartmentu

Proměnná	Význam
$PATO$	množství patogenů v tkáni, množství nádorových buněk
DCa	množství prozánětlivých DC (podporující imunitní reakci)
DCi	množství protizánětlivých DC
Th	množství Th
Tr	množství Treg
Er	množství ostatních buněk imunitního systému

Tabulka 2: Proměnné tkáňového kompartmentu

2.2 Kompartment mízniích uzlin

Míznií uzlina je místem, kde DC aktivují nebo se nepřímo podílí na aktivaci složek specifické části imunity. Jak již bylo řečeno v předchozí sekci, různé signály, které DC získají při maturaci a později je předávají naivním T-lymfocytům, jsou zjednodušeny na inhibiční a aktivační signály, které mají příslušné entity zakódované v sobě. V míznií uzlině je podstatný proces aktivace různých buněk. Z tkáně přichází DCa a DCi , jejichž implicitní maturací vznikají Ma a Mi . V uzlině se vyskytují naivní buňky Tx , z nichž se mohou stát Th_{lu} , Tr_{lu} nebo Er_{lu} . Th_{lu} a Tr_{lu} vznikají po aktivaci Tx pomocí Mx v závislosti na příslušných signálech. Er_{lu} potřebují ke vzniku kromě Tx a Ma navíc Th_{lu} , což odpovídá důležitosti Th pro aktivaci dalších složek specifické imunity v organismu. Licencování DC k aktivaci CTL je zanedbáno, neboť model nemá topologii. Posilující signály, které dostávají DC od Th ale uvažovány jsou. Model dění v míznií uzlině vypadá následovně:

$$\frac{dMa}{dt} = l_1 Ma^2 Tx - l_2 Ma + m_1 DCa, \quad (13)$$

$$\frac{dMi}{dt} = l_3 Mi^2 Tx - l_2 Mi + m_2 DCi, \quad (14)$$

$$\frac{dTh_{lu}}{dt} = l_4 Ma Tx - m_4 Th_{lu}, \quad (15)$$

$$\frac{dTr_{lu}}{dt} = l_5 Mi Tx - m_5 Tr_{lu}, \quad (16)$$

$$\frac{dEr_{lu}}{dt} = l_6 Ma Th_{lu} Tx - m_3 Er_{lu}, \quad (17)$$

$$\frac{dTx}{dt} = 0. \quad (18)$$

Rovnice pro Ma a Mi (13, 14), stejně jako pro Th a Tr (15, 16) jsou si velice podobné, jen výsledný efekt buněk je opačný. Popíšeme je tedy po dvojicích. První výraz v rovnicích pro Ma (13) a Mi (14), $l_x Mx^2 Tx$, znázorňuje ony posilující signály, které DC dostává od T-lymfocyty, který zrovna aktivuje. V modelu je posílení popsáno příbytkem Ma či Mi , což odpovídá schopnosti posílených DC aktivovat více buněk. Reakce se účastní Tx a ne Th_{lu} nebo Tr_{lu} , protože jde o buňku, u níž aktivace v momentě, kdy dochází k předávání posilujících signálů, teprve probíhá. $l_2 Mx$ popisuje smrt Ma a Mi , která po nějaké době strávené v uzlině nastává. Výraz $m_x DCx$ je příchodem maturovaných buněk z tkáně. V rovnicích pro Th_{lu} (15) a Tr_{lu} (16) člen $l_x Mx Ty$ popisuje jejich aktivaci a diferenciaci, neboli vznik z Tx . To, jestli vznikne Th_{lu} nebo Tr_{lu} je dáno tím, zda s Tx reaguje s Ma či Mi . $m_x Ty_{lu}$ popisuje odchod aktivovaných buněk do místa infekce, tedy do tkáně. Další rovnice (17) je rovnicí pro Er_{lu} , které zde zastupují buňky specifické imunity, které k aktivaci potřebují pomoc Th. To popisuje první člen, který říká, že při interakci Ma s Th_{lu} a Tx vznikají Er_{lu} . Druhý člen popisuje odchod Er_{lu} do tkáně. Tx se při reakcích nespotřebovávají a není tedy třeba je doplňovat. Změna velikosti jejich populace v čase je tak nulová, jak udává poslední rovnice (18). Tato situace odráží velkou dostupnost naivních lymfocytů v uzlinách. Antigenní specifita je dána parametry jednotlivých výrazů.

Významy parametrů a proměnných modelu kompartmentu uzliny jsou shrnuty v tabulkách 3 a 4.

Celý model je tvořen celkovým modelem tkáně a modelem dění v mízní uzlině, které jsou propojené pomocí entit, které mezi nimi putují.

Parametr	Význam
l_1	míra zvětšení aktivace Ma po signalizaci od Tx
l_2	délka života DC_x , míra umírání
l_3	míra zvětšení aktivace Mi po signalizaci od Tx
l_4	rychlost aktivace Th
l_5	rychlost aktivace Tr
l_6	rychlost aktivace Er

Tabulka 3: Parametry kompartmentu uzliny

Proměnná	Význam
Ma	zmaturované DCa
Mi	zmaturované DCi
Tx	naivní T buňky
Th	Th
Tr	$Treg$
Er	ostatní buňky imunitního systému

Tabulka 4: Proměnné kompartmentu uzliny

3. Výsledky

3.1 Metody

Model byl implementován v jazyce julia (Bezanson a kol., 2017), v prostředí Pluto (Fonsp), za použití knihovny Catalyst (SciML). Implementace je přiložena k práci v příloze A.1. Kompartmenty byly nejprve implementovány samostatně a následně propojeny. Propojený model byl analyzován Monte Carlo metodou. Nejprve jsme náhodně generovali parametry z prostoru parametrů, což nám dalo představu o možném chování modelu. Před dalším generováním bylo odhadnuto rozmezí parametrů, ze kterého se mají parametry náhodně vybírat. Důvod byl takový, že při některých hodnotách parametrů nebylo možné získat řešení. Výsledky simulací s takto nagenеровanými parametry jsme roztrídili do skupin reprezentujících hlavní typy chování. V rámci těchto skupin jsme následně provedli analýzu citlivosti na změnu parametrů. U vybraných průběhů jsme každý parametr změnil tak, že jsme k němu přičetli konkrétní hodnotu a simulaci opakovali. Cílem bylo najít nejmenší přičítanou hodnotu takovou, že výsledná simulace vykazuje jiný typ chování, než ta původní. Totéž jsme opakovali i s odčítáním. Posledním stupněm analýzy bylo generování fázových diagramů. Kompletní implementace je k nalezení v git repozitáři (Sara-Strachalova).

3.2 Výsledky analýzy

Z analýzy možných průběhů při různém nastavení parametrů vyplynulo 7 hlavních typů chování modelu: uzdraveno, smrt v důsledku nemoci, smrt způsobená imunitním systémem, chronická nemoc, chronický zánět, alergie a biologicky neplausibilní. Porovnáme-li tyto výsledky s výsledky základního matematického modelu imunitní odpovědi od Mayera, Zaenkera a Heideny (Mayer a kol., 1995), zjistíme, že se v mnohém shodují. Model Mayera, Zaenkera a Heideny obsahuje 2 proměnné, jednu pro cíle imunitního systému (například patogeny, ale obecně jde o cokoli, co spouští imunitní odpověď, stejně jako *PATO* v našem modelu) a druhou pro všechny efekторы imunitního systému. Ve svém modelu určili Mayer, Zaenker a Heiden 4 hlavní typy chování, a totiž: imunní stav, smrtelná nemoc, chronická nemoc a limitní cyklus. Imunní stav je takový, kdy simulace dokonverguje k tomu, že se v systému nadále nevyskytují žádné cíle. Vyskytují se zde jen efektorové buňky, odpovídající imunitní paměti. Díky nim je v případě další infekce imunitní odpověď rychlejší. Za určitých podmínek nelze dosáhnout imunitního stavu a populace cílů roste k nekonečnu, což odpovídá smrtelné nemoci. Dalším typem chování je stav, kdy jsou přítomny jak imunitní buňky tak jejich cíle, a koexistují v určité rovnováze. Tento stav odpovídá různě závažné chronické nemoci a může být oscilační i monotónní. Limitní cyklus představuje odlišný typ koexistence. V tomto případě množství cílů a velikost imunitní odpovědi neustále oscilují kolem nestabilního rovnovážného stavu (Mayer a kol., 1995).

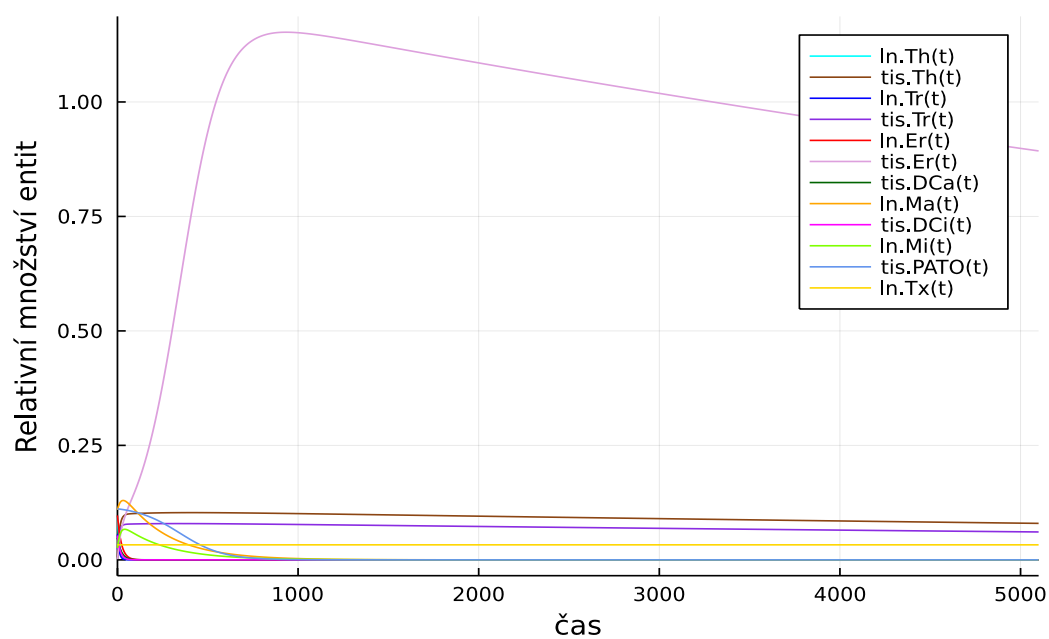
V následujícím textu si blíže představíme typy chování, které vykazoval náš model a srovnáme je s popsány typy modelu Mayera, Zaenkera a Heideny. Podíváme se také na to, jakou roli v jednotlivých typech hrají DC. Parametry,

které byly použity k vytvoření grafů průběhů ukázkových simulací, které se v této kapitole nachází, jsou uvedeny v příloze A.2.

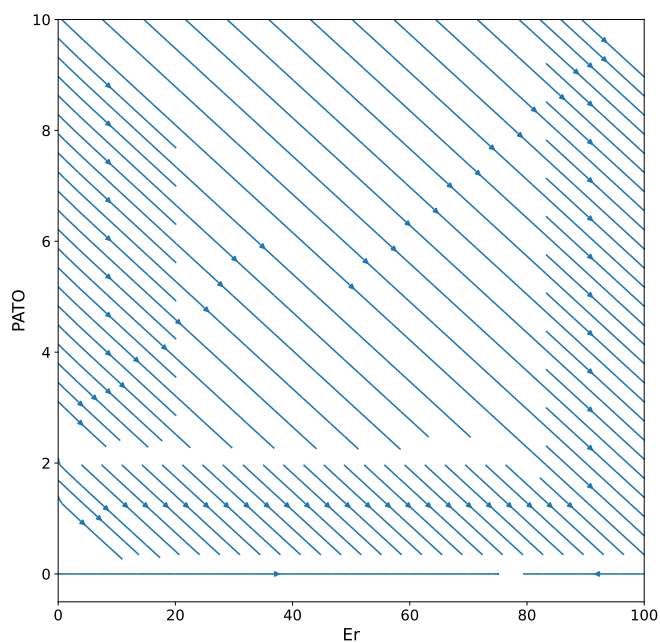
3.2.1 Uzdraveno

Jde o chování, které by se dalo interpretovat jako infekce a následné zotavení. Složky imunitního systému se v reakci na patogen aktivují a vymytí jej. Velikost populace patogenu tedy klesne na 0. V organismu by mohlo jít o situaci, kdy do těla pronikne patogen a začne se množit, imunitní systém jej ale včas detekuje a aktivuje vhodnou imunitní odpověď, která tělo patogenu zbaví a organismus se uzdraví. Po aktivaci specifické části imunitní odpovědi v těle zůstávají paměťové buňky, které při další infekci stejným patogenem pomáhají vyvinout rychlejší a efektivnější odpověď. To ve svém modelu pozorovali i Mayer, Zaenker a Heiden v podobě imunitního stavu. I v našem modelu pozorujeme zvýšené hladiny imunitních buněk interpretovatelné jako paměťové buňky. Populace těchto buněk se mohou dále měnit, například postupně klesá jejich velikost. Existují jak situace, kdy se paměť vyvine pouze v rámci tkáňových *Er* (viz obrázek 3.1), tak takové, kdy je paměť realizována ve všech entitách, které podporují imunitní odpověď (*Th*, *Er* v tkáni i uzlině, *Dca*, *Ma*), jak je znázorněno na obrázku 3.3. Druhý případ je na interpretaci náročnější, protože se zdá, že "paměť" disponují i složky nespecifické imunity. Je ale třeba si uvědomit, že i tento případ odpovídá situaci, kdy je odpověď na další infekci rychlejší a efektivnější, díky většímu množství imunitních buněk. To je způsob, jakým v zjednodušeném modelu paměť vnímáme. Obrázky 3.2 a 3.4 jsou fázovými diagramy k obrázkům 3.1 a 3.3.

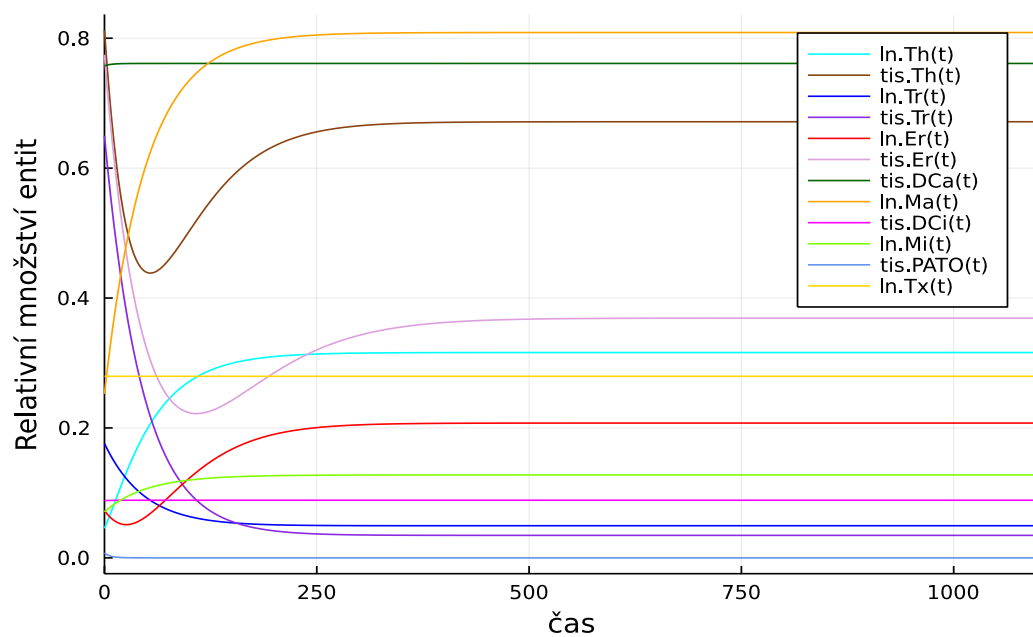
V těchto typech průběhů DC významně přispívají k potlačení infekce. *Dca* i *Ma* poměrně rychle a efektivně pomohou aktivaci *Th* a ty zase posílení celkové odpovědi.



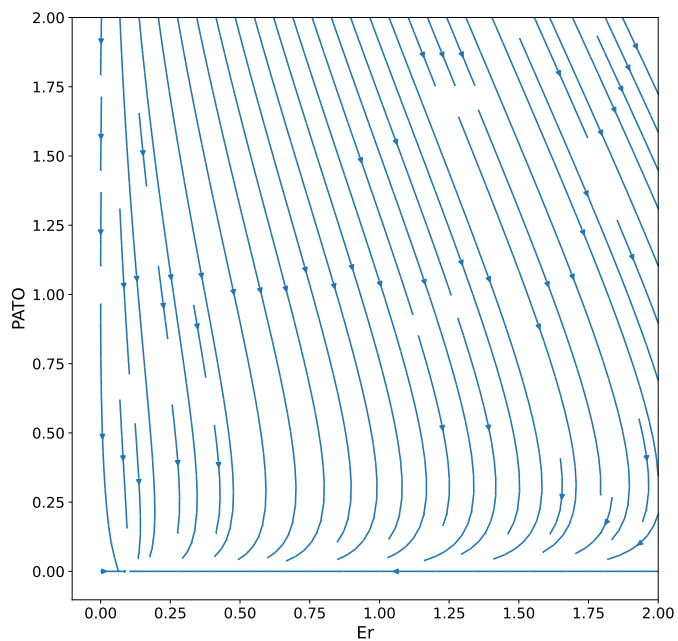
Obrázek 3.1: **Příklad průběhu typu Uzdraveno: PATO** klesnou k 0, což odpovídá jejich vymýcení. Zvýšená hladina Er představuje paměť specifické části imunitního systému



Obrázek 3.2: **Fázový diagram k průběhu z obrázku 3.1:** řez znázorňující $PATO$ a Er , odpovídá uzdravení a vzniku paměti



Obrázek 3.3: **Příklad průběhu typu Uzdraveno: PATO** klesnou k 0, což odpovídá jejich vymýcení. Imunitní buňky v systému zůstávají, což odpovídá paměti.

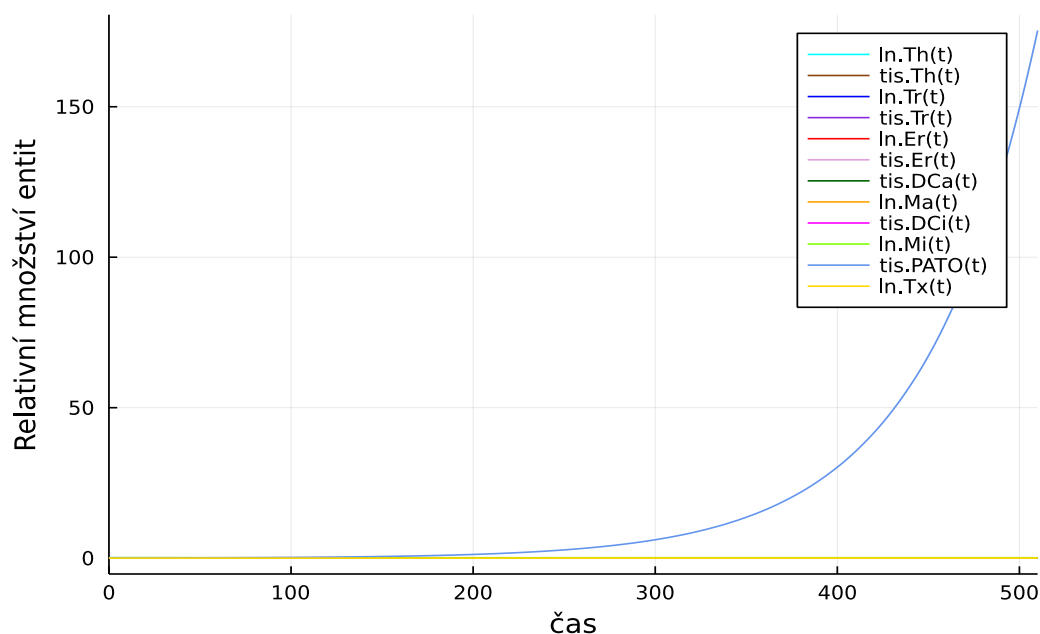


Obrázek 3.4: **Fázový diagram k průběhu z obrázku 3.3:** řez znázorňující *PATO* a *Er*. Na diagramu je vidět vymýcení patogenů i ustálení paměti.

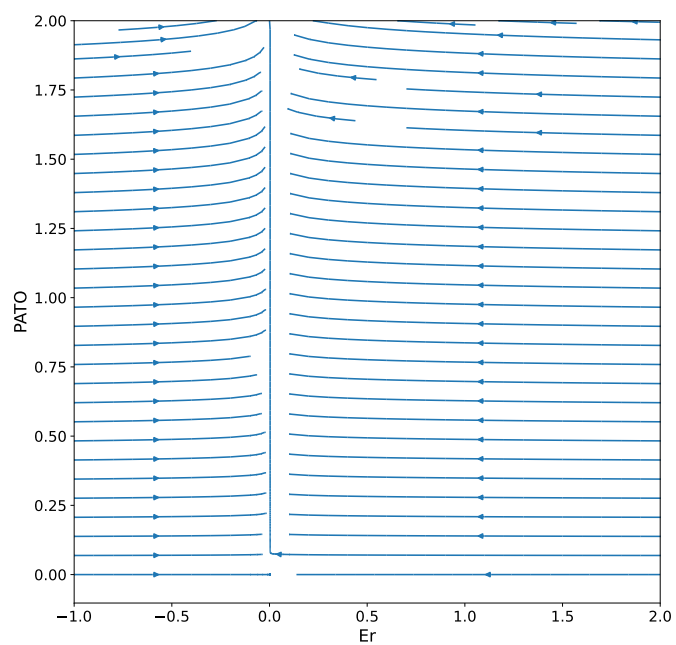
3.2.2 Smrt v důsledku nemoci

Jedná se o situaci, kterou Mayer, Zaenker a Heiden popsali ve svém modelu jako smrtelnou nemoc. V našem případě je to stejné. Imunitní systém nezareaguje na patogen dostatečně a ten se nekontrolovatelně množí. Tento typ chování interpretujeme jako nemoc, která skončí smrtí organismu, neboť složky imunitního systému nijak neovlivní množení patogenu a předpokládáme, že takové množení vede k fatálním následkům. Ukázkový graf průběhu simulace s tímto typem chování je na obrázku 3.5 a fázový diagram k němu na obrázku 3.6.

Chování tohoto typu se vyznačuje tím, že imunitní systém nestihne zareagovat. V některých případech je navíc pozorovatelná větší aktivita DCi a v důsledku toho i Mi a Tr , čímž je odpověď naopak ještě více tlumena, což vede k fatálním následkům.



Obrázek 3.5: **Příklad průběhu typu Smrt v důsledku nemoci:** $PATO$ se nekontrolovatelně množí, což povede ke smrti

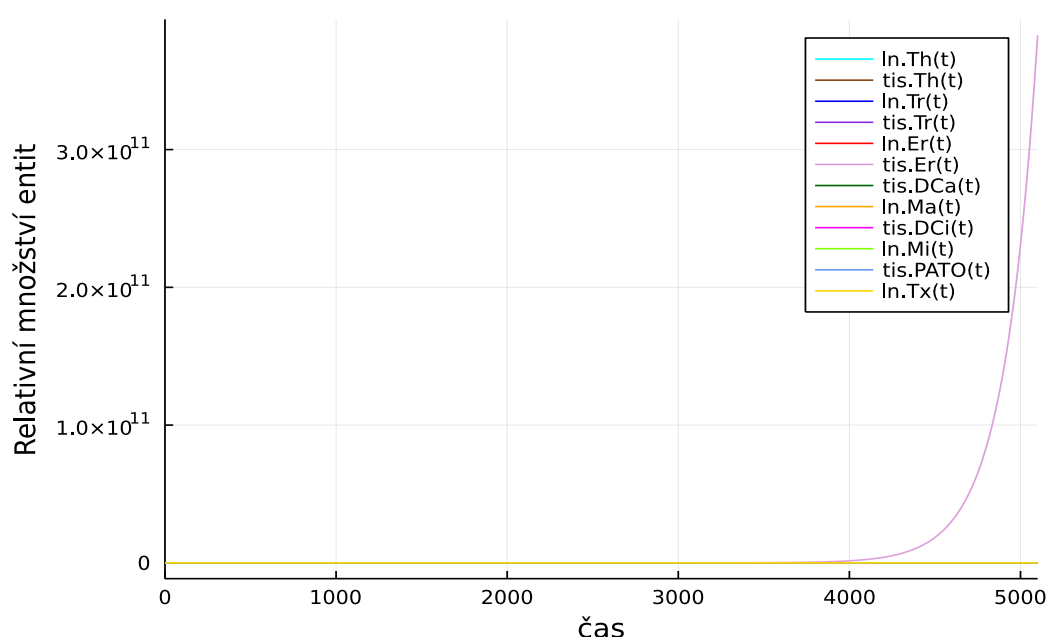


Obrázek 3.6: **Fázový diagram k průběhu z obrázku 3.5:** řez znázorňující $PATO$ a Er . Je vidět, že $PATO$ neustále porostou

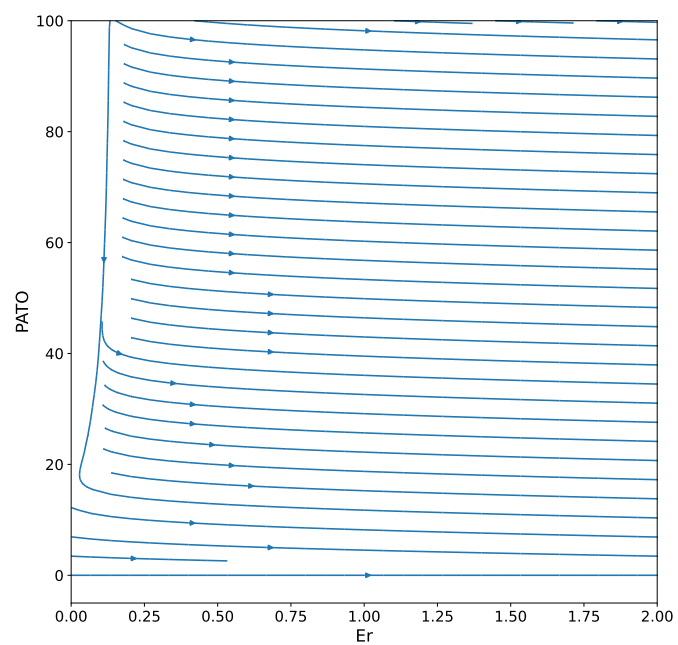
3.2.3 Smrt způsobená imunitním systémem

Tento typ chování ve své práci Mayer, Zaenker a Heiden nepopsali. Jedná se o situaci, kdy velikost populace Er nekontrolovatelně roste k nekonečnu podobně, jako v předchozím typu chování rostla populace patogenů. I v tomto případě předpokládáme, že růst povede k smrti organismu. Paralelou z reálného světa mohou být akutní záněty, přílišná reakce imunitního systému na nemoc (cytokinové bouře), ale i anafylaktický šok a další.

Smrt způsobená imunitním systémem se vyznačuje nedostatkem regulace. Posilující vlivy Dca , Ma a Th jsou silnější než regulační vlivy DCi , Mi a Tr , a tak imunitní reakce nabývá na síle, až se vymkne kontrole. Ukázkový průběh tohoto typu je na obrázku 3.7 a k němu náležející fázový diagram na obrázku 3.8.



Obrázek 3.7: **Příklad průběhu typu Smrt způsobená imunitním systémem:** populace Er nekontrolovatelně roste, což povede ke smrti způsobené přílišnou imunitní reakcí

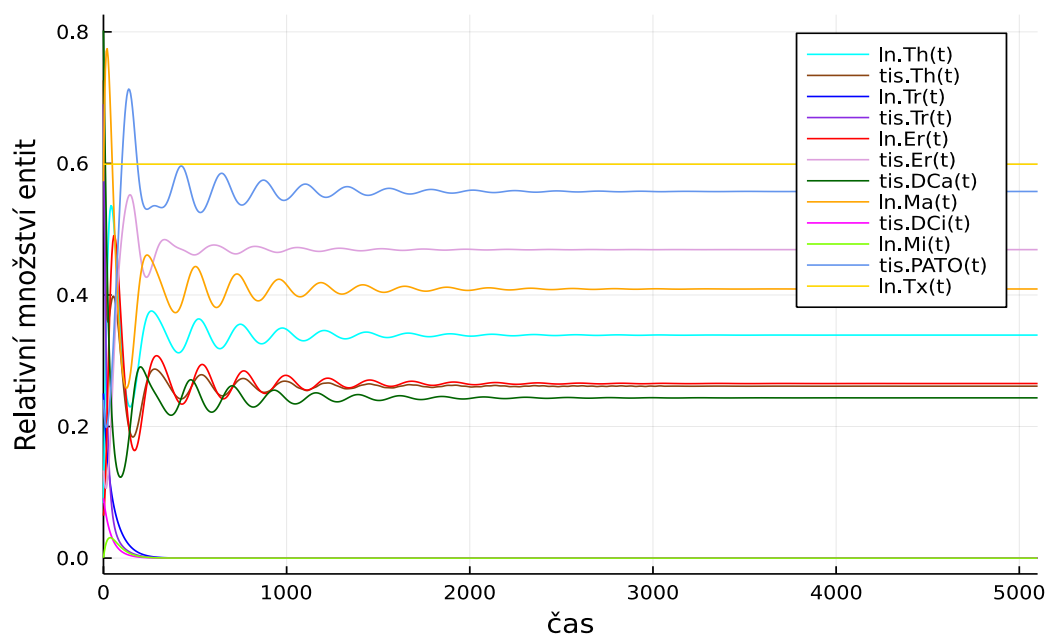


Obrázek 3.8: **Fázový diagram k průběhu z obrázku 3.7:** řez znázorňující PTO a Er . Na diagramu je vidět, že Er neustále porostou

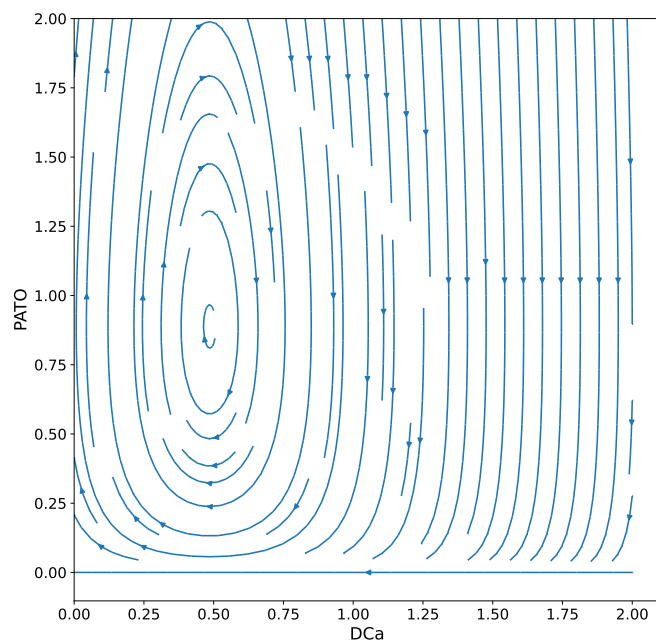
3.2.4 Chronická nemoc

Stejně jako Mayer, Zaenker a Heiden jsme i my pozorovali typ chování, který popsali jako chronickou nemoc. Jde o situace, kdy spolu buňky imunitního systému a patogeny koexistují. Imunitní odpověď je aktivní, takže nedochází k nekontrolovatelnému nárůstu množství patogenů, nedochází ale ani k jejich vymýcení. Velikosti populací jednotlivých entit mohou více či méně oscilovat, nebo se po čase ustálit. Ustálený průběh může vypadat například jako na obrázku 3.9 s fázovým diagramem na obrázku 3.10. Oscilační průběh zachycuje obrázek 3.11 s fázovým diagramem na obrázku 3.12. Celkově mají patogeny oproti imunitě větší populaci. Důsledky pro organismus jsou takové, že se s nemocí potýká dlouhodobě, jak tomu u reálných chronických nemocí opravdu je.

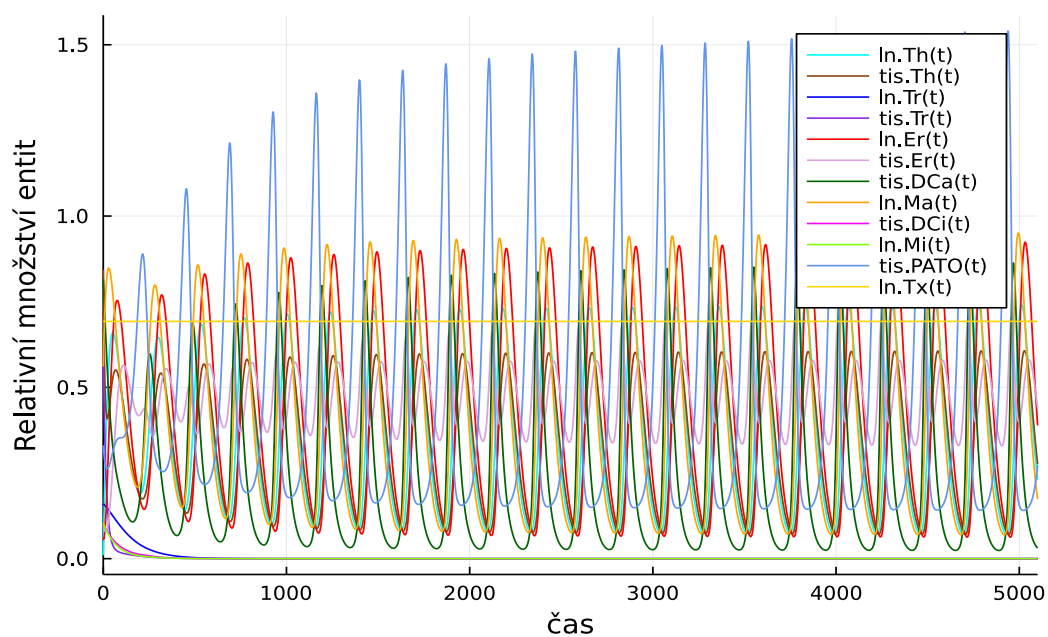
V případě chronické nemoci jsou inhibiční elementy výrazněji aktivní na začátku simulace, kdy dojde ke stanovení mírné převahy *PATO* vůči imunitnímu systému. Přestože po celou simulaci jsou *DCa*, *Ma* i *Th* aktivní, převahu již nepřekonají a dojde k ustálení rovnováhy.



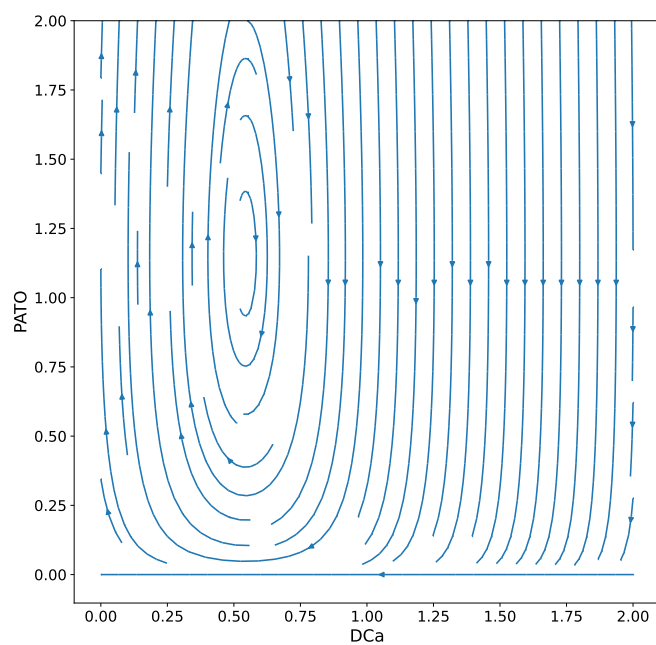
Obrázek 3.9: Příklad průběhu typu Chronická nemoc: složky imunity i *PATO* se ustálí a koexistují, nedojde ani k uzdravení ani ke smrti



Obrázek 3.10: **Fázový diagram** k průběhu z obrázku 3.9: řez znázorňující *PATO* a *DCa*. Na diagramu je vidět oscilace



Obrázek 3.11: **Příklad průběhu typu Chronická nemoc**: složky imunity i *PATO* oscilují, ale jde o koexistenci, nedojde ani k uzdravení ani ke smrti

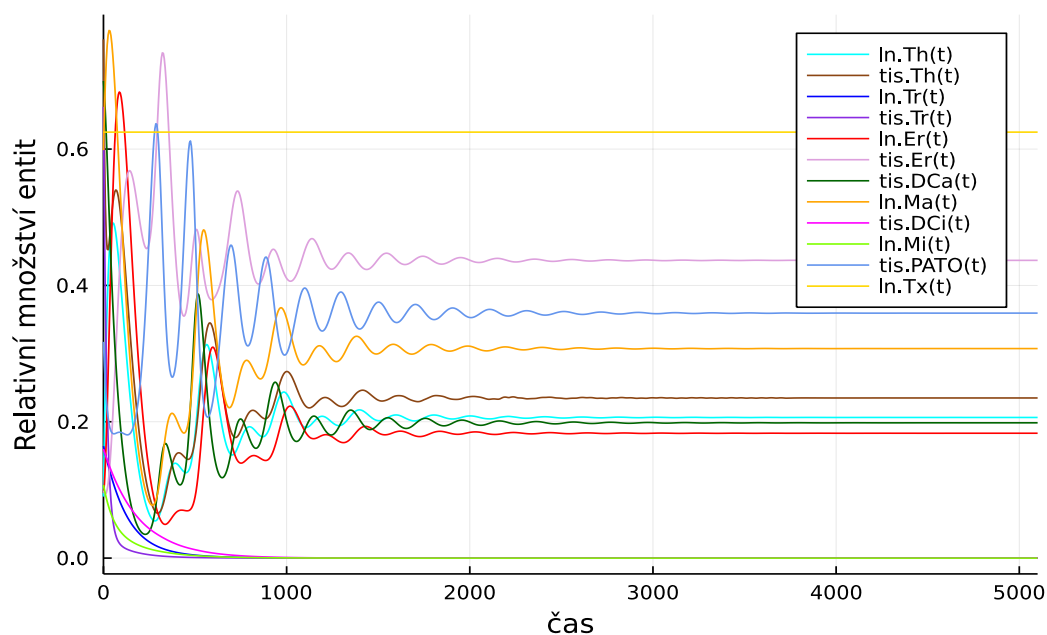


Obrázek 3.12: **Fázový diagram k průběhu z obrázku 3.11:** řez znázorňující PTO a DCa . Na diagramu je vidět oscilace

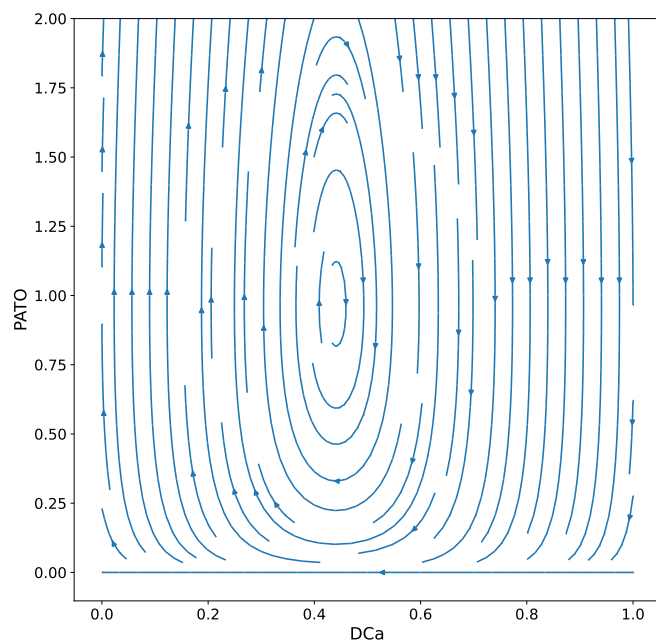
3.2.5 Chronický zánět

Ačkoliv v práci Mayera, Zaenkera a Heidena není chronický zánět vyčleněn jako samostatná kategorie, domníváme se, že vyčlenění má smysl. Pro chronický zánět platí vše, co pro chronickou nemoc. I zde spolu patogeny a složky imunitního systému koexistují. Rozdíl je v tom, že imunitní buňky převažují nad patogeny. Vyčlenění má podle nás smysl vzhledem k možnosti rozdílné interpretace. Zatímco u chronických nemocí (infekcí) je zdrojem pacientových obtíží přítomnost patogenů, v případě chronického zánětu jsou obtíže způsobeny zvýšenou přítomností složek imunitního systému.

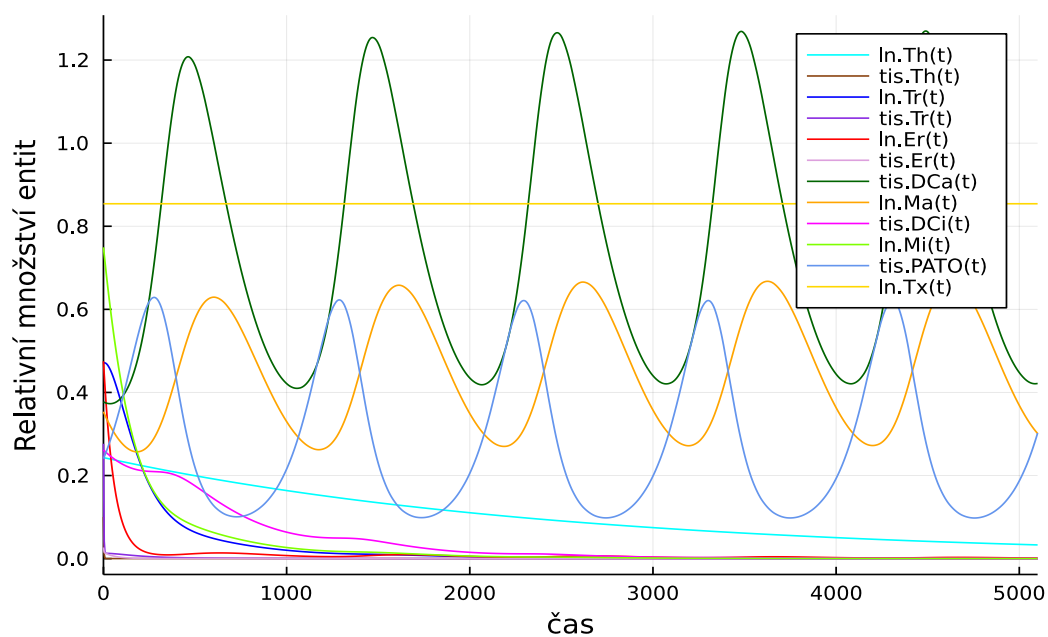
I v tomto případě jsou inhibiční elementy výrazněji aktivní na začátku simulace a po ustálení rovnováhy do průběhu příliš nezasahují. I podpůrné složky jsou ale od začátku velmi aktivní a získají převahu. Reakci podporující část imunity i zde zůstává aktivní po celou dobu simulace. V případě chronického zánětu platí, že může více či méně oscilovat, stejně jako tomu je u chronické nemoci. Příklady průběhů a příslušné fázové diagramy jsou na obrázcích 3.13, 3.14, 3.15 a 3.16.



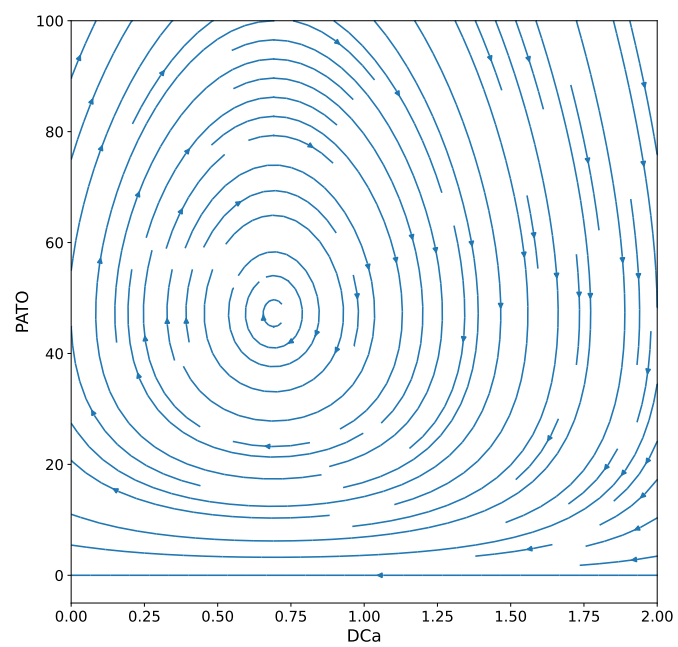
Obrázek 3.13: **Příklad průběhu typu Chronický zánět:** složky imunity i *PATO* se ustálí a koexistují. *Er* mají vyšší počty než *PATO*, což naznačuje zánětlivé prostředí



Obrázek 3.14: **Fázový diagram k průběhu z obrázku 3.13:** řez znázorňující *PATO* a *DCa*. Na diagramu je vidět oscilace



Obrázek 3.15: **Příklad průběhu typu Chronický zánět:** složky imunity i *PATO* oscilují. Jde o koexistenci. Nedojde ani k uzdravení, ani ke smrti

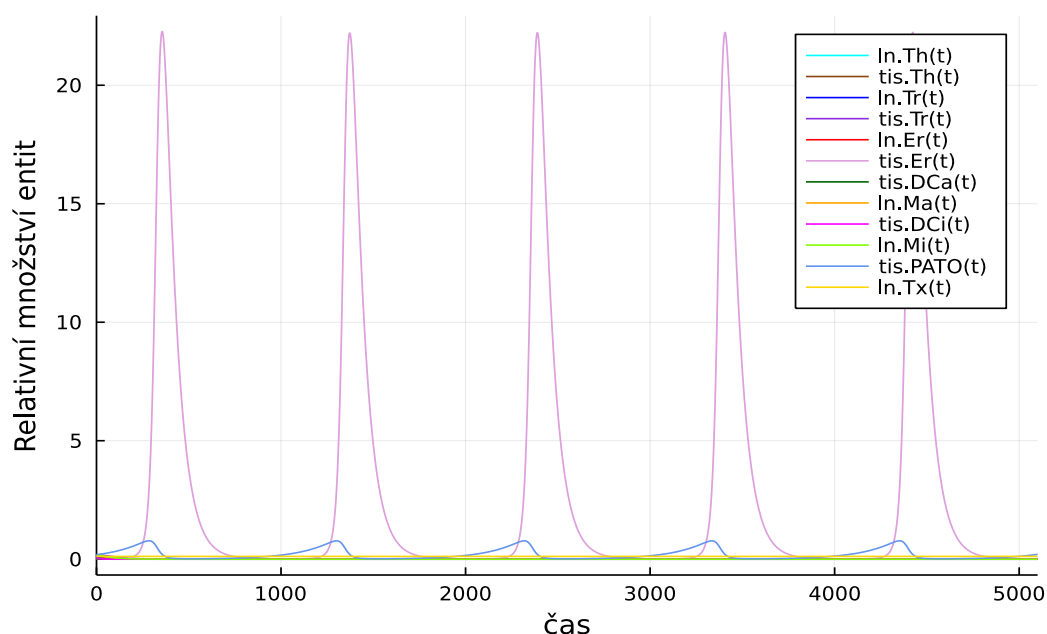


Obrázek 3.16: Fázový diagram k průběhu z obrázku 3.15 řez znázorňující PTO a DCa . Na diagramu je vidět oscilace

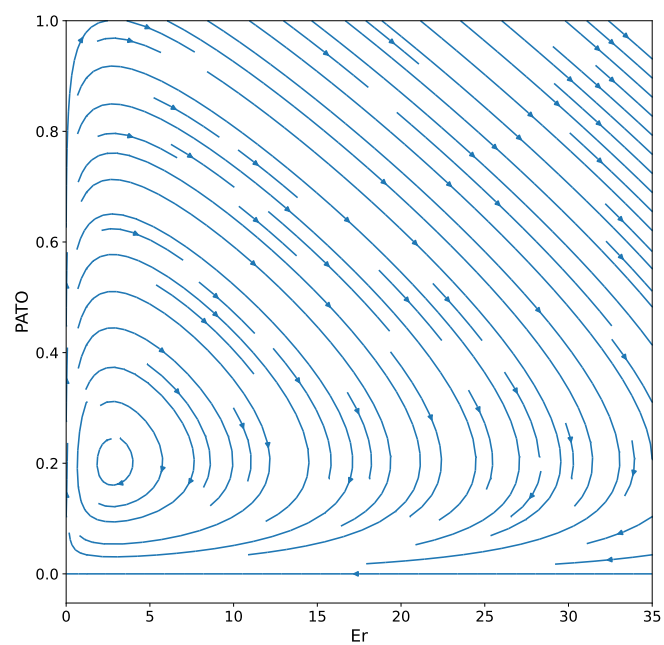
3.2.6 Alergie

Ani tento stav nebyl v práci Mayera, Zaenkera a Heideny popsán. Některé simulace vykazovaly silnou reakci na slabé podněty v podobě malého počtu patogenů. Toto chování lze interpretovat jako alergickou reakci, při které dochází k silné imunitní reakci na neškodný podnět. Připomeňme, že *PATO* vyjadřuje obecně cokoliv se schopností spustit imunitní reakci. Příklad průběhu je na obrázku 3.17 a fázový diagram na obrázku 3.18.

V případech těchto simulací se nejprve zdá, že je imunitní odpověď dobře regulována. Později se ale více projeví vliv aktivačních *DCa*, *Ma* a *Th*, což vede k nadměrné reakci.



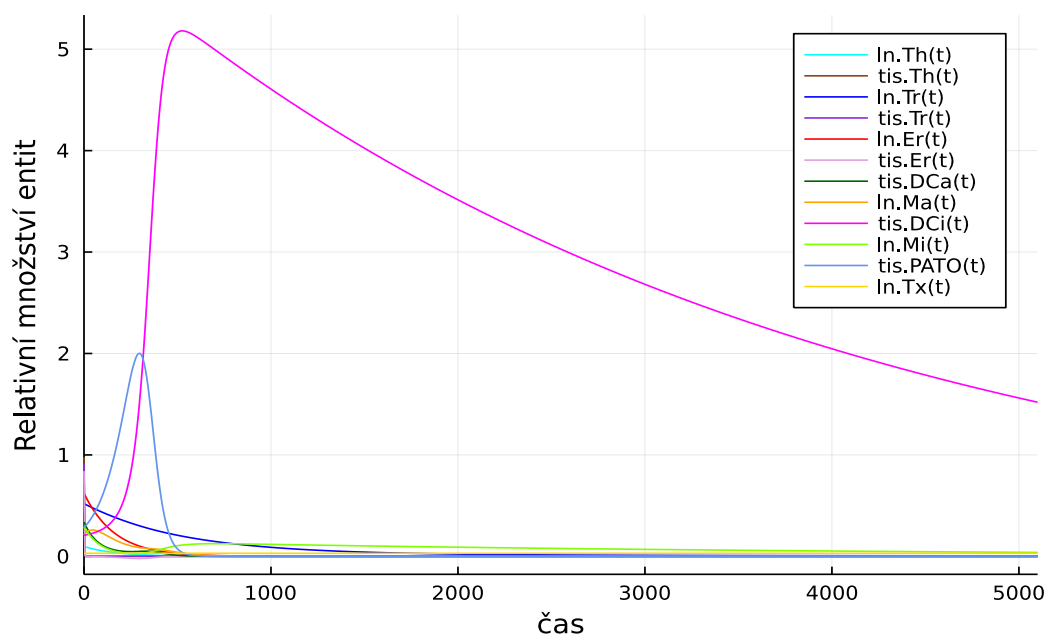
Obrázek 3.17: **Příklad průběhu typu Alergie:** na malé množství *PATO* vzniká nadměrná reakce imunitních *Er*



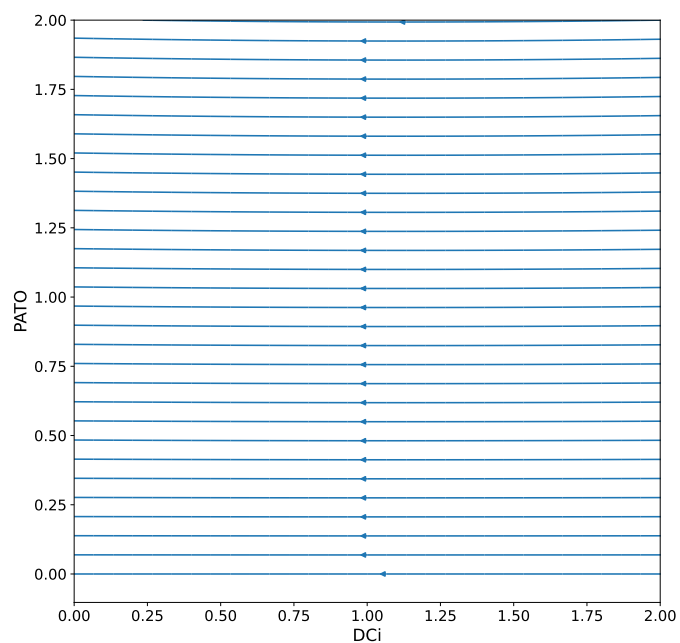
Obrázek 3.18: **Fázový diagram k průběhu z obrázku 3.17:** řez znázorňující PTO a Er ukazuje nadměrnou imunitní reakci, která ale nevede ke smrti

3.2.7 Biologicky neplausibilní

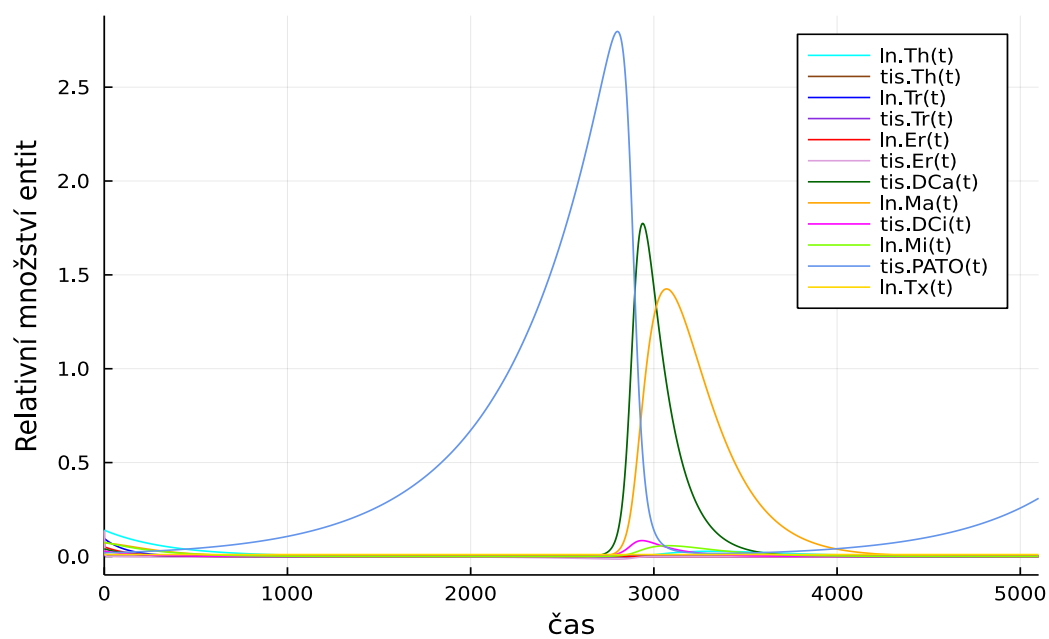
Mezi situacemi, které jsou naším modelem simulovány, jsou i takové, které nepovažujeme za biologicky interpretovatelné. Jde o neplausibilní typy chování, kdy je například patogen vymýcen pouze za pomoci Ma a Dca , tedy pouze dendritických buněk, bez zapojení ostatních složek imunity. Dále může jít například o situace, kdy veškerou imunitní odpověď zprostředkují pouze entity, které imunitu inhibují (např. DCi a Mi), a i přesto velikost populace patogenu klesne na 0. V některých extrémních případech se stane, že velikost populace některého typu buněk klesne pod 0. Příklady biologicky neplausibilních průběhů a jejich fázové diagramy jsou na obrázcích 3.19, 3.20, 3.21 a 3.22.



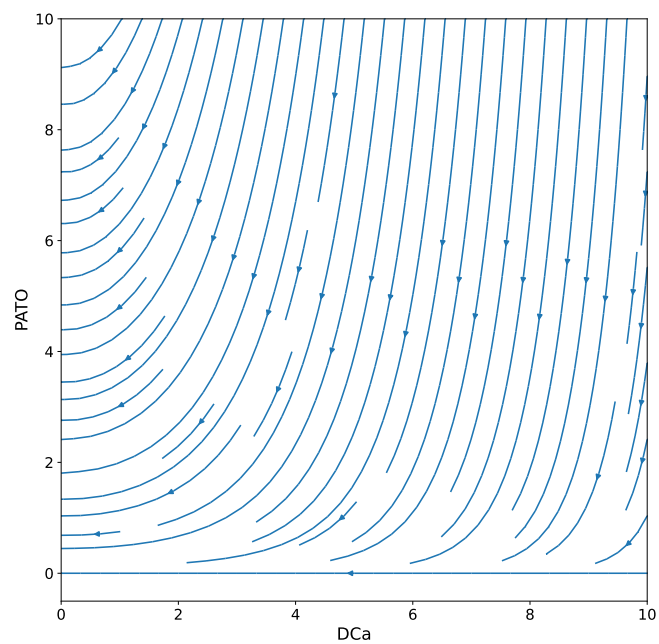
Obrázek 3.19: **Příklad průběhu typu Biologicky neplausibilní:** veškerou imunitní odpověď obstarávají inhibiční DCi



Obrázek 3.20: Fázový diagram k průběhu z obrázku 3.19: řez znázorňující $PATO$ a DCi



Obrázek 3.21: Příklad průběhu typu Biologicky neplausibilní: imunitní reakci zajišťují pouze DC



Obrázek 3.22: **Fázový diagram k průběhu z obrázku 3.21:** řez znázorňující $PATO$ a DCa

3.2.8 Výsledky analýzy citlivosti na vstupní parametry

Výsledky analýzy citlivosti na vstupní parametry jsou shrnuty v tabulce 5. Z analýzy vyplývá, že nejstabilnější jsou Smrt způsobená imunitním systémem a Chronický zánět. Naopak nejvíce citlivá na vstupní parametry je Smrt v důsledku nemoci, což je v souladu s naším pozorováním v průběhu práce s modelem.

Typ průběhu	Kladná změna	Záporná změna
Smrt v důsledku nemoci	0.0001	0.001
Smrt způsobená imunitním systémem	0.01	0.01
Chronická nemoc	0.0001	0.01
Chronický zánět	0.01	0.01
Alergie	0.001	0.01
Biologicky neplausibilní	0.001	0.001

Tabulka 5: **Výsledky analýzy citlivosti na vstupní parametry:** sloupec Kladná změna udává nejmenší hodnotu přičtenou k parametrům simulace s daným typem průběhu takovou, že dojde ke změně typu průběhu. Sloupec Záporná změna udává nejmenší hodnotu odečtenou od parametrů takovou, že dojde ke změně typu průběhu.

Závěr

V práci byl prezentován jednoduchý model chování imunitního systému, se zvláštním zaměřením na dendritické buňky. Model sestává ze dvou kompartmentů. První z nich popisuje brzký vývoj dendritických buněk a situaci v tkáních, kde se dendritické buňky nachází coby nematurované. Tato část modelu zahrnuje i výskyt nebezpečí a reakci na něj vzniklou jak v tkáních, tak v druhém kompartmentu, odkud přichází aktivované buňky. Pokud dendritická buňka obdrží podnět k maturaci, migruje do druhého kompartmentu, který popisuje mizní uzliny. Sem přijdou maturované dendritické buňky, které jsou předurčené buď k podpoře nebo inhibici imunitní odpovědi. Podle této jejich povahy aktivují buňky specifické imunity, které imunitní reakci budou buď podporovat, nebo regulovat. Aktivované buňky představující buňky specifické imunity pak migrují do prvního kompartmentu, kde ovlivňují imunitní odpověď. Pro udržení jednoduchosti modelu muselo být několik věcí zanedbáno a zjednodušeno. Z analýzy modelu vyplynulo, že dobře modeluje různé typy chování pozorované v živých systémech. Některé z jeho typů chování dobře odpovídají staršímu základnímu modelu imunitní reakce (Mayer a kol., 1995). Náš model ale modeluje i taková chování, která jsou v realitě přinejmenším velmi nepravděpodobná. V některých částech parametrického prostoru je model nestabilní. Funkci dendritických buněk v něm ale vidět lze. Celkově model popisuje imunitní systém docela dobře. Většinou nepodlehne nebezpečí, stejně jako tomu je v reálných organismech.

V budoucnu by bylo zajímavé udělat podrobnější analýzu modelu za využití dalších nástrojů a metod. Model by se rovněž dal rozšířit o zpoždění, které by více odpovídalo realitě. Odráželo by totiž čas potřebný například k migraci či aktivaci buněk. Model by rovněž bylo zajímavé rozšířit tak, aby simuloval i podávání léčby, případně upravit na popis léčby nádorů pomocí dendritických buněk.

Seznam použité literatury

- ARABAMERI, A., ASEMANI, D. a HAJATI, J. (2018). Mathematical modeling of in-vivo tumor-immune interactions for the cancer immunotherapy using matured dendritic cells. *Journal of Biological Systems*, **26**(01), 167–188. doi: 10.1142/s0218339018500080. URL <https://doi.org/10.1142/s0218339018500080>.
- BEHRENS, G., LI, M., SMITH, C. M., BELZ, G. T., MINTER, J., CARBONE, F. R. a HEATH, W. R. (2004). Helper t cells, dendritic cells and CTL immunity. *Immunology & Cell Biology*, **82**(1), 84–90. doi: 10.1111/j.1440-1711.2004.01211.x. URL <https://doi.org/10.1111/j.1440-1711.2004.01211.x>.
- BEZANSON, J., EDELMAN, A., KARPINSKI, S. a SHAH, V. B. (2017). Julia: A fresh approach to numerical computing. *SIAM review*, **59**(1), 65–98. URL <https://doi.org/10.1137/141000671>.
- BOUSSO, P. (2008). T-cell activation by dendritic cells in the lymph node: lessons from the movies. *Nature Reviews Immunology*, **8**(9), 675–684. doi: 10.1038/nri2379. URL <https://doi.org/10.1038/nri2379>.
- CELLA, M., SALLUSTO, F. a LANZAVECCHIA, A. (1997). Origin, maturation and antigen presenting function of dendritic cells. *Current opinion in immunology*, **9**(1), 10–16*.
- CELLA, M., SALIO, M., SAKAKIBARA, Y., LANGEN, H., JULKUNEN, I. a LANZAVECCHIA, A. (1999). Maturation, activation, and protection of dendritic cells induced by double-stranded RNA. *Journal of Experimental Medicine*, **189**(5), 821–829. doi: 10.1084/jem.189.5.821. URL <https://doi.org/10.1084/jem.189.5.821>.
- COLLIN, M. a BIGLEY, V. (2018). Human dendritic cell subsets: an update. *Immunology*, **154**(1), 3–20. doi: 10.1111/imm.12888. URL <https://doi.org/10.1111/imm.12888>.
- CONSTANTINO, J., GOMES, C., FALCÃO, A., NEVES, B. M. a CRUZ, M. T. (2017). Dendritic cell-based immunotherapy: a basic review and recent advances. *Immunologic Research*, **65**(4), 798–810. doi: 10.1007/s12026-017-8931-1. URL <https://doi.org/10.1007/s12026-017-8931-1>.
- DALOD, M., CHELBI, R., MALISSEN, B. a LAWRENCE, T. (2014). Dendritic cell maturation: functional specialization through signaling specificity and transcriptional programming. *The EMBO Journal*, **33**(10), 1104–1116. doi: 10.1002/emboj.201488027. URL <https://doi.org/10.1002/emboj.201488027>.
- DE JONG, E. C., SMITS, H. H. a KAPSENBERG, M. L. (2004). Dendritic cell-mediated t cell polarization. *Springer Seminars in Immunopathology*, **26**(3), 289–307. doi: 10.1007/s00281-004-0167-1. URL <https://doi.org/10.1007/s00281-004-0167-1>.

- DE WINDE, C. M., MUNDAY, C. a ACTON, S. E. (2020). Molecular mechanisms of dendritic cell migration in immunity and cancer. *Medical Microbiology and Immunology*, **209**(4), 515–529. doi: 10.1007/s00430-020-00680-4. URL <https://doi.org/10.1007/s00430-020-00680-4>.*.
- DIEBOLD, S. S. (2008). Determination of t-cell fate by dendritic cells. *Immunology & Cell Biology*, **86**(5), 389–397. doi: 10.1038/icb.2008.26. URL <https://doi.org/10.1038/icb.2008.26>.*.
- DURDUN, E., ENDELE, M., MUSUMECI, A., FAILMEZGER, H., WANG, S.-H., TRESCH, A., SCHROEDER, T. a KRUG, A. B. (2016). Continuous single cell imaging reveals sequential steps of plasmacytoid dendritic cell development from common dendritic cell progenitors. *Scientific Reports*, **6**(1). doi: 10.1038/srep37462. URL <https://doi.org/10.1038/srep37462>.
- FONSP. Fonsp/pluto.jl: simple reactive notebooks for julia. URL <https://github.com/fonsp/Pluto.jl>.
- KADOWAKI, N. (2007). Dendritic cells—a conductor of t cell differentiation—. *Allergology International*, **56**(3), 193–199. doi: 10.2332/allergolint.r-07-146. URL <https://doi.org/10.2332/allergolint.r-07-146>.*.
- KAPSENBERG, M. L. (2003). Dendritic-cell control of pathogen-driven t-cell polarization. *Nature Reviews Immunology*, **3**(12), 984–993. doi: 10.1038/nri1246. URL <https://doi.org/10.1038/nri1246>.*.
- LOTKA, A. J. (1920). Analytical note on certain rhythmic relations in organic systems. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **6**(7), 410–415.
- MACKAY, I. R., ROSEN, F. S., DELVES, P. J. a ROITT, I. M. (2000). The immune system. *The New England Journal of Medicine*, **343**(1), 37–49*.
- MAYER, H., ZAENKER, K. S. a AN DER HEIDEN, U. (1995). A basic mathematical model of the immune response. *Chaos: An Interdisciplinary Journal of Nonlinear Science*, **5**(1), 155–161. doi: 10.1063/1.166098. URL <https://doi.org/10.1063/1.166098>.
- NICHOLSON, L. B. (2016). The immune system. *Essays in Biochemistry*, **60**(3), 275–301. doi: 10.1042/ebc20160017. URL <https://doi.org/10.1042/ebc20160017>.*.
- PARKIN, J. a COHEN, B. (2001). An overview of the immune system. *The Lancet*, **357**(9270), 1777–1789. doi: 10.1016/s0140-6736(00)04904-7. URL [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(00\)04904-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(00)04904-7).*.
- PILLIS, L. G. D. a RADUNSKAYA, A. E. (2014). Modeling tumor-immune dynamics. In *Mathematical Models of Tumor-Immune System Dynamics*, pages 59–108. Springer.
- SARA-STRACHALOVA. Sara-strachalova/dc-model. URL <https://github.com/sara-strachalova/dc-model>.

- SciML. Sciml/catalyst.jl: Chemical reaction network and systems biology interface for scientific machine learning (sciml). high performance, gpu-parallelized, and o(1) solvers in open source software. URL <https://github.com/SciML/Catalyst.jl>.
- SICHEN, D., LAMBRECHT, B. N., GUILLIAMS, M. a SCOTT, C. L. (2017). Development of conventional dendritic cells: from common bone marrow progenitors to multiple subsets in peripheral tissues. *Mucosal Immunology*, **10**(4), 831–844. doi: 10.1038/mi.2017.8. URL <https://doi.org/10.1038/mi.2017.8>.*.
- SOMPAYRAC, L. M. (2019). *How the immune system works*. The How it Works Series. Wiley-Blackwell, Hoboken, NJ, 6 edition.
- SOTOLONGO-COSTA, O., MOLINA, L. M., PEREZ, D. R., ANTORANZ, J. a REYES, M. C. (2003). Behavior of tumors under nonstationary therapy. *Physica D: Nonlinear Phenomena*, **178**(3-4), 242–253. doi: 10.1016/s0167-2789(03)00005-8. URL [https://doi.org/10.1016/s0167-2789\(03\)00005-8](https://doi.org/10.1016/s0167-2789(03)00005-8).
- UPADHAYA, S., SAWAI, C. M., PAPALEXI, E., RASHIDFARROKHI, A., JANG, G., CHATTOPADHYAY, P., SATIJA, R. a REIZIS, B. (2018). Kinetics of adult hematopoietic stem cell differentiation in vivo. *Journal of Experimental Medicine*, **215**(11), 2815–2832. doi: 10.1084/jem.20180136. URL <https://doi.org/10.1084/jem.20180136>.
- VOLTERRA, V. (1926). Fluctuations in the abundance of a species considered mathematically. *Nature*, **118**(2972), 558–560.
- WANGERSKY, P. J. (1978). Lotka-volterra population models. *Annual Review of Ecology and Systematics*, **9**, 189–218. ISSN 00664162. URL <http://www.jstor.org/stable/2096748>.
- ZHU, J. a PAUL, W. E. (2009). Heterogeneity and plasticity of t helper cells. *Cell Research*, **20**(1), 4–12. doi: 10.1038/cr.2009.138. URL <https://doi.org/10.1038/cr.2009.138>.*.

* review

Seznam obrázků

1.1	Schéma imunitní odpovědi obrázek znázorňuje jednotlivé složky imunity a jejich interakce. Obrázek převzat z Sompayrac (2019)	8
3.1	Příklad průběhu typu Uzdraveno: <i>PATO</i> klesnou k 0, což odpovídá jejich vymýcení. Zvýšená hladina <i>Er</i> představuje paměť specifické části imunitního systému	22
3.2	Fázový diagram k průběhu z obrázku 3.1: řez znázorňující <i>PATO</i> a <i>Er</i> , odpovídá uzdravení a vzniku paměti	22
3.3	Příklad průběhu typu Uzdraveno: <i>PATO</i> klesnou k 0, což odpovídá jejich vymýcení. Imunitní buňky v systému zůstávají, což odpovídá paměti.	23
3.4	Fázový diagram k průběhu z obrázku 3.3: řez znázorňující <i>PATO</i> a <i>Er</i> . Na diagramu je vidět vymýcení patogenů i ustálení paměti.	23
3.5	Příklad průběhu typu Smrt v důsledku nemoci: <i>PATO</i> se nekontrolovatelně množí, což povede ke smrti	24
3.6	Fázový diagram k průběhu z obrázku 3.5: řez znázorňující <i>PATO</i> a <i>Er</i> . Je vidět, že <i>PATO</i> neustále porostou	25
3.7	Příklad průběhu typu Smrt způsobená imunitním systémem: populace <i>Er</i> nekontrolovatelně roste, což povede ke smrti způsobené přílišnou imunitní reakcí	26
3.8	Fázový diagram k průběhu z obrázku 3.7: řez znázorňující <i>PATO</i> a <i>Er</i> . Na diagramu je vidět, že <i>Er</i> neustále porostou	27
3.9	Příklad průběhu typu Chronická nemoc: složky imunity i <i>PATO</i> se ustálí a koexistují, nedojde ani k uzdravení ani ke smrti	28
3.10	Fázový diagram k průběhu z obrázku 3.9: řez znázorňující <i>PATO</i> a <i>DCA</i> . Na diagramu je vidět oscilace	29
3.11	Příklad průběhu typu Chronická nemoc: složky imunity i <i>PATO</i> oscilují, ale jde o koexistenci, nedojde ani k uzdravení ani ke smrti	29
3.12	Fázový diagram k průběhu z obrázku 3.11: řez znázorňující <i>PATO</i> a <i>DCA</i> . Na diagramu je vidět oscilace	30
3.13	Příklad průběhu typu Chronický zánět: složky imunity i <i>PATO</i> se ustálí a koexistují. <i>Er</i> mají vyšší počty než <i>PATO</i> , což naznačuje zánětlivé prostředí	31
3.14	Fázový diagram k průběhu z obrázku 3.13: řez znázorňující <i>PATO</i> a <i>DCA</i> . Na diagramu je vidět oscilace	32
3.15	Příklad průběhu typu Chronický zánět: složky imunity i <i>PATO</i> oscilují. Jde o koexistenci. Nedojde ani k uzdravení, ani ke smrti	32
3.16	Fázový diagram k průběhu z obrázku 3.15: řez znázorňující <i>PATO</i> a <i>DCA</i> . Na diagramu je vidět oscilace	33
3.17	Příklad průběhu typu Alergie: na malé množství <i>PATO</i> vzniká nadměrná reakce imunitních <i>Er</i>	34

3.18	Fázový diagram k průběhu z obrázku 3.17: řez znázorňující <i>PATO</i> a <i>Er</i> ukazuje nadměrnou imunitní reakci, která ale nevede ke smrti	35
3.19	Příklad průběhu typu Biologicky neplausibilní: veškerou imunitní odpověď obstarávají inhibiční <i>DCi</i>	36
3.20	Fázový diagram k průběhu z obrázku 3.19: řez znázorňující <i>PATO</i> a <i>DCi</i>	37
3.21	Příklad průběhu typu Biologicky neplausibilní: imunitní reakci zajišťují pouze DC	37
3.22	Fázový diagram k průběhu z obrázku 3.21: řez znázorňující <i>PATO</i> a <i>DCa</i>	38

Seznam tabulek

1	Parametry tkáňového kompartmentu	17
2	Proměnné tkáňového kompartmentu	17
3	Parametry kompartmentu uzliny	19
4	Proměnné kompartmentu uzliny	19
5	Výsledky analýzy citlivosti na vstupní parametry: sloupec Kladná změna udává nejmenší hodnotu přičtenou k parametrům simulace s daným typem průběhu takovou, že dojde ke změně typu průběhu. Sloupec Záporná změna udává nejmenší hodnotu odečte- nou od parametrů takovou, že dojde ke změně typu průběhu. . . .	39
6	Hodnoty použité k ukázkovým simulacím typu Uzdraveno	51
7	Hodnoty použité k ukázkové simulaci typu Smrt v důsledku nemoci	52
8	Hodnoty použité k ukázkové simulaci typu Smrt způsobená imu- nitním systémem	53
9	Hodnoty použité k ukázkovým simulacím typu Chronická nemoc .	54
10	Hodnoty použité k ukázkovým simulacím typu Chronický zánět .	55
11	Hodnoty použité k ukázkové simulaci typu Alergie	56
12	Hodnoty použité k ukázkovým simulacím typu Biologicky neplausi- bilní	57

A. Přílohy

A.1 Implementace modelu

Potřebné knihovny

```
begin
    using Pluto
    using Plots
    using DifferentialEquations
    using Colors
    using Catalyst
    using Latexify
    import PyPlot
end
```

Implementace kompartmentu tkáně

```
begin
    tis_main = @reaction_network begin
        k3*DCa, PATO -->
        k3*(k5+PATO)*DCa, --> DCa
        k4*DCi, PATO -->
        k4*(k5+PATO)*DCi, --> DCi
        k1*PATO, --> PATO
        k2*Er, PATO -->
        k_er1*Er*PATO - k_er2*PATO - k_er5*Tr*Er +
        k_er3*Er + k_er4*Th*Er, --> Er

    end k1 k2 k3 k4 k5 k_er1 k_er2 k_er3 k_er4 k_er5

    tis_dead = @reaction_network begin
        d, Er -->
        d, Th -->
        d, Tr -->

    end d

    @named tis = extend(tis_main, tis_dead)

    ptis = (
        :d => 0.001,
        :k1 => 0.001,
        :k2 => 0.001,
        :k3 => 0.001,
        :k4 => 0.001,
        :k5 => 0.001,
        :k_er1 => 0.1,
        :k_er2 => 0.00001,
        :k_er3 => 0.001,
        :k_er4 => 0.001,
        :k_er5 => 0.001
    )
    tspantis = (0., 500.)
    utis = [
        :PATO => 0.1,
```

```

        :DCa => 0.001,
        :DCi => 0.001,
        :Er => 0.001,
        :Th => 0.01,
        :Tr => 0.001
    ]

    oprobttis = ODEProblem(tis, utis, tspantis, ptis)
    osolttis = DifferentialEquations.solve(oprobttis, AutoTsit5(Rosenbrock23()))

    Plots.plot(osolttis, ylabel = "Koncentrace entit v tkáni")
end

```

Implementace kompartmentu mízních uzlin

```

begin
    ln = @reaction_network ln begin
        14, Ma + Tx --> Th + Ma + Tx
        15, Mi + Tx --> Tr + Mi + Tx
        16, Ma + Th + Tx --> Er + Ma + Th + Tx
        12, Ma -->
        12, Mi -->
        11*Tx*Ma^2, --> Ma
        13*Tx*Mi^2, --> Mi

    end 11 12 13 14 15 16

    pln = (
        :11 => 1.,
        :12 => 1.,
        :13 => 1.,
        :14 => 1.,
        :15 => 1.,
        :16 => 1.
    )
    tspanln = (0., 500.)
    uln = [
        :Ma => 1.,
        :Mi => 1.,
        :Tx => 1.,
        :Th => 1.,
        :Tr => 1.,
        :Er => 1.
    ]

    oprobln = ODEProblem(ln, uln, tspanln, pln)
    osolln = DifferentialEquations.solve(oprobln, AutoTsit5(Rosenbrock23()))

    Plots.plot(osolln, ylabel = "Koncentrace entit v uzlině")
end

```

Implementace propojení kompartmentů

```
begin
    connected = @reaction_network connected begin
        m4, $(ln.Th) --> $(tis.Th)
        m5, $(ln.Tr) --> $(tis.Tr)
        m3, $(ln.Er) --> $(tis.Er)
        m1, $(tis.DCa) --> $(ln.Ma)
        m2, $(tis.DCi) --> $(ln.Mi)
    end m1 m2 m3 m4 m5

    @named connected = compose(connected, [tis, ln])

    pcon = (
        :m1 => 0.1,
        :m2 => 0.1,
        :m3 => 0.1,
        :m4 => 0.1,
        :m5 => 0.1,
        :tisd => 0.001,
        :tisk1 => 0.001,
        :tisk2 => 0.001,
        :tisk3 => 0.001,
        :tisk4 => 0.001,
        :tisk5 => 0.001,
        :tisk_er1 => 0.1,
        :tisk_er2 => 0.00001,
        :tisk_er3 => 0.001,
        :tisk_er4 => 0.001,
        :tisk_er5 => 0.001,
        :lnl1 => 0.1,
        :lnl2 => 0.1,
        :lnl3 => 0.1,
        :lnl4 => 0.1,
        :lnl5 => 0.1,
        :lnl6 => 0.1
    )
    tspancon = (0., 500.)
    ucon = [
        :lnTh => 0.1,
        :tisTh => 0.1,
        :lnTr => 0.1,
        :tisTr => 0.1,
        :lnEr => 0.1,
        :tisEr => 0.1,
        :tisDCa => 0.1,
        :tisDCi => 0.1,
        :lnMa => 0.1,
        :lnMi => 0.1,
        :tisPAT0 => 0.1,
        :lnTx => 0.1
    ]

    oprobcon = ODEProblem(connected, ucon, tspancon, pcon)
    osolcon = DifferentialEquations.solve(oprobcon, AutoTsit5(Rosenbrock23()))

    Plots.plot(osolcon, color=["aqua" "saddlebrown" "blue" "blueviolet" "red"
        "plum" "darkgreen" "orange" "magenta" "chartreuse" "cornflowerblue" "gold"],
```

```
        ylabel = "Koncentrace entit")  
end
```

A.2 Parametry použité k generování obrázků

Čísla v názvech sloupců odkazují na číslo obrázku, k jehož vytvoření byly dané parametry použity.

Uzdraveno

Parametr/Proměnná	3.1	3.3
<i>m1</i>	0.045371751142732716	0.023130427204817186
<i>m2</i>	0.06434530491186785	0.031156097975040743
<i>m3</i>	0.045926258157681484	0.0286017949315051
<i>m4</i>	0.08983897102733546	0.05594183130070255
<i>m5</i>	0.10732283218810702	0.01842129730695462
<i>tisd</i>	5.8087377482980707e-05	0.026338505875533904
<i>tisk1</i>	0.0001	0.01
<i>tisk2</i>	0.007104539014825073	0.1
<i>tisk3</i>	7.417751361457582e-05	0.0882896508714881
<i>tisk4</i>	0.01	0.11892391733090626
<i>tisk5</i>	0.004137183935948361	0.26198344852994354
<i>tisk_{er}1</i>	0.07342769626880559	0.07621633447746788
<i>tisk_{er}2</i>	0.0018807184269664956	0.00212988085018484
<i>tisk_{er}3</i>	0.000001	0.01
<i>tisk_{er}4</i>	0.00001	0.0010785606051886387
<i>tisk_{er}5</i>	0.0001	0.01351282484997579
<i>lnl1</i>	0.009398925471750547	0.009597747610759978
<i>lnl2</i>	0.004072279289749565	0.023938205788453504
<i>lnl3</i>	0.015144886355245147	0.06401361163361761
<i>lnl4</i>	0.005701116156832656	0.07822514986477154
<i>lnl5</i>	0.006289411273177534	0.025554052124094076
<i>lnl6</i>	0.0049671268062156364	0.08306183782609944
<i>lnTh</i>	0.09436355121974724	0.04538939264684372
<i>tisTh</i>	0.005384425098238693	0.8123283127251499
<i>lnTr</i>	0.055320931275867916	0.17618270305631922
<i>tisTr</i>	0.02244106135770888	0.6499295830446016
<i>lnEr</i>	0.09698911610828335	0.07300084154851294
<i>tisEr</i>	0.0015397220449483578	0.7744548859086254
<i>tisDCa</i>	0.04782366617699764	0.7573974654289903
<i>lnMa</i>	0.1090930950903168	0.25238755937522606
<i>tisDCi</i>	0.053334257633268545	0.0881151237422294
<i>lnMi</i>	0.0259546740902786	0.07079430044620649
<i>tisPATO</i>	0.11144052794495042	0.007551491915916642
<i>lnTx</i>	0.03280272605407132	0.2795068940163494

Tabulka 6: Hodnoty použité k ukázkovým simulacím typu Uzdraveno

Smrt v důsledku nemoci

[illegible]

Tabulka 7: Hodnoty použité k ukázkové simulaci typu Smrt v důsledku nemoci

Smrt způsobená imunitním systémem

Parametr/Proměnná	3.7
$m1$	0.010117276984490645
$m2$	0.005947821804664503
$m3$	0.015449687010683708
$m4$	0.008004666769238375
$m5$	0.00001
$tisd$	0.010201307781750683
$tisk1$	0.00011656630321864835
$tisk2$	0.003979744477091994
$tisk3$	0.0026422056226004806
$tisk4$	0.015651853041287744
$tisk5$	0.0005477889947785638
$tisk_{er1}$	0.006376530694582652
$tisk_{er2}$	0.001
$tisk_{er3}$	0.015237515705650911
$tisk_{er4}$	0.0049869813340200604
$tisk_{er5}$	0.006223078073852938
$lnl1$	0.0005437590085156459
$lnl2$	0.015122087867902494
$lnl3$	0.013091774903395064
$lnl4$	0.001
$lnl5$	0.00338063173363041
$lnl6$	0.001
$lnTh$	1.0124950805831818
$tisTh$	0.5739786867473919
$lnTr$	0.48697179774241056
$tisTr$	0.9899217641472831
$lnEr$	0.9651510992593187
$tisEr$	0.8629200287415657
$tisDCa$	0.8526866201027933
$lnMa$	0.372214118581379
$tisDCi$	0.37051092217774906
$lnMi$	0.21897632790243302
$tisPATO$	0.6681131104819917
$lnTx$	0.784970704695777

Tabulka 8: Hodnoty použité k ukázkové simulaci typu Smrt způsobená imunitním systémem

Chronická nemoc

Parametr/Proměnná	3.9	3.11
<i>m1</i>	0.055184903703390395	0.0475085141672427
<i>m2</i>	0.025383523710918975	0.014436680084314889
<i>m3</i>	0.028852388125985368	0.0255563744897314
<i>m4</i>	0.05168952085918399	0.058136077280590656
<i>m5</i>	0.02468187772883243	0.010590574733839493
<i>tisd</i>	0.06704108888181001	0.0668239239160583
<i>tisk1</i>	0.0506448027137049	0.05226847377912094
<i>tisk2</i>	0.06356943518960491	0.06697979458720342
<i>tisk3</i>	0.08552503708659531	0.08243407293696663
<i>tisk4</i>	0.007395239702018533	0.00798257962808653
<i>tisk5</i>	0.08789705840212705	0.08093877313661982
<i>tisk_er1</i>	0.04591321295250736	0.046269289335817525
<i>tisk_er2</i>	0.0001	0.0014633676154839383
<i>tisk_er3</i>	0.024416746712986416	0.02151767630356066
<i>tisk_er4</i>	0.0031554789646361095	0.004494785285709205
<i>tisk_er5</i>	0.01988937970762146	0.014945924527861034
<i>lnl1</i>	0.0011385855253738756	0.008420113326055734
<i>lnl2</i>	0.03313710859652585	0.03174642075892566
<i>lnl3</i>	0.06407511603640474	0.06356189701280109
<i>lnl4</i>	0.07152415774475429	0.071887432895849
<i>lnl5</i>	0.03499156416797781	0.0162932827492775
<i>lnl6</i>	0.0921914348133653	0.07384867899868036
<i>lnTh</i>	0.08371349020093877	0.01
<i>tisTh</i>	0.7262855505977609	0.8434136087601727
<i>lnTr</i>	0.2502692947310907	0.16006264336043535
<i>tisTr</i>	0.6901269312914347	0.6098873151133716
<i>lnEr</i>	0.06451481127081946	0.056258420461026054
<i>tisEr</i>	0.13320572570831785	0.09910265597739805
<i>tisDCa</i>	0.802163096504064	0.8153686148463254
<i>lnMa</i>	0.5728974318525405	0.5606221494074383
<i>tisDCi</i>	0.09096071252438376	0.10228656662827618
<i>lnMi</i>	0.00043313467632297153	0.10398476252175909
<i>tisPATO</i>	0.24067219400681072	0.330572079859774
<i>lnTx</i>	0.5988471504958772	0.6924712860665223

Tabulka 9: Hodnoty použité k ukázkovým simulacím typu Chronická nemoc

Chronický zánět

Parametr/Proměnná	3.13	3.15
<i>m1</i>	0.03604557119232147	0.004094265420084058
<i>m2</i>	0.005514572424926065	0.0025885633006273306
<i>m3</i>	0.0164582954313544	0.017177015151855872
<i>m4</i>	0.06566928888300214	0.000396799823622054
<i>m5</i>	0.010322018830531507	0.014999547878889456
<i>tisd</i>	0.05767659216194692	0.5511067828726901
<i>tisk1</i>	0.045863974799080574	0.010816741520946142
<i>tisk2</i>	0.06454014134656534	0.0026010342250838807
<i>tisk3</i>	0.08907145692316264	0.01405449493552168
<i>tisk4</i>	0.001	0.003933348709638345
<i>tisk5</i>	0.045310846818503975	0.007915477160364559
<i>tisk_er1</i>	0.058746000345394504	0.009274345992032928
<i>tisk_er2</i>	0.0045654964497547365	0.0001
<i>tisk_er3</i>	0.0321925154541971	0.0131862462177795
<i>tisk_er4</i>	0.005224819707825275	0.001
<i>tisk_er5</i>	0.01	0.1
<i>lnl1</i>	0.001	0.0031956040850367722
<i>lnl2</i>	0.02346249415889149	0.008237873512701032
<i>lnl3</i>	0.033498370645705995	0.0025028749831094424
<i>lnl4</i>	0.07053603708823837	0.000001
<i>lnl5</i>	0.008014712490638634	0.011392420863002762
<i>lnl6</i>	0.07607336912139175	0.0023336920424980893
<i>lnTh</i>	0.0901792236162956	0.24318657284255754
<i>tisTh</i>	0.761063578882291	0.1
<i>lnTr</i>	0.16426336853654022	0.47073143675629114
<i>tisTr</i>	0.6619808585856448	0.27650440826198003
<i>lnEr</i>	0.09608667902946363	0.4749281582394857
<i>tisEr</i>	0.09910854320220791	0.02688964659301625
<i>tisDCa</i>	0.6999201468551102	0.3772027526242133
<i>lnMa</i>	0.5984684316810228	0.3536454292261082
<i>tisDCi</i>	0.16005748171723236	0.261508140105711
<i>lnMi</i>	0.10726121680227196	0.7492986364220487
<i>tisPATO</i>	0.3172697207953727	0.2405468459123384
<i>lnTx</i>	0.6248820800923129	0.8541663789097385

Tabulka 10: Hodnoty použité k ukázkovým simulacím typu Chronický zánět

Alergie

Parametr/Proměnná	3.17
$m1$	0.0425952750398917
$m2$	0.06711048828883565
$m3$	0.05511927900326965
$m4$	0.09909138673735256
$m5$	0.10016858096633488
$tisd$	0.017435572314237625
$tisk1$	0.005436175853540348
$tisk2$	0.0018497152426051162
$tisk3$	0.005806393833240829
$tisk4$	0.0033502531259519356
$tisk5$	0.000000000000001
$tisk_{er}1$	0.08154632403598479
$tisk_{er}2$	0.0000001
$tisk_{er}3$	0.001
$tisk_{er}4$	0.01
$tisk_{er}5$	0.005850670046442652
$lnl1$	0.0048351410707944764
$lnl2$	0.014209266077152819
$lnl3$	0.009969064386010636
$lnl4$	0.011567551960393906
$lnl5$	0.1
$lnl6$	0.0019773493299518833
$lnTh$	0.0933670238506081
$tisTh$	0.03999940393499284
$lnTr$	0.12398890244444061
$tisTr$	0.08923571022538396
$lnEr$	0.01
$tisEr$	0.001972512777883434
$tisDCa$	0.019594835823005377
$lnMa$	0.16590722298369387
$tisDCi$	0.07277956083059087
$lnMi$	0.14915286519230597
$tisPATO$	0.19
$lnTx$	0.11804044053293541

Tabulka 11: Hodnoty použité k ukázkové simulaci typu Alergie

Biologicky neplausibilní

Parametr/Proměnná	3.19	3.21
<i>m1</i>	0.01497344246434887	0.00776356483955099
<i>m2</i>	0.0002855391211527116	0.006056603345712758
<i>m3</i>	0.006123862191203064	0.0074242069697731975
<i>m4</i>	0.006088199120098897	0.002946013726378983
<i>m5</i>	0.0018754622375136525	0.008219384706937394
<i>tisd</i>	0.9397193020298411	0.47026143751349997
<i>tisk1</i>	0.01077540242350207	0.0018322438056131774
<i>tisk2</i>	0.00035796515512579894	0.0032049219539217093
<i>tisk3</i>	0.008332642642175992	0.014058074612049236
<i>tisk4</i>	0.006857747042704886	0.01
<i>tisk5</i>	0.0022082659936168607	0.012691297935227676
<i>tisk_er1</i>	0.009981382253695001	0.011204925400830798
<i>tisk_er2</i>	0.01	0.002239453381187439
<i>tisk_er3</i>	0.0012135919387719725	0.0005193593185729121
<i>tisk_er4</i>	0.01	0.0016227192966850228
<i>tisk_er5</i>	0.01	0.005414113275978832
<i>lnl1</i>	0.011462003917585685	0.0011138720167501092
<i>lnl2</i>	0.011382971001629107	0.005027295649425396
<i>lnl3</i>	0.0010875084195845254	0.004970509833953194
<i>lnl4</i>	0.0023173768005262324	0.01
<i>lnl5</i>	0.006476655488389019	0.012977640110549452
<i>lnl6</i>	0.010175419681847701	0.0001223891838538103
<i>lnTh</i>	0.09759677339172805	0.13994883147488366
<i>tisTh</i>	0.9784813109262733	0.09060262158183183
<i>lnTr</i>	0.5191558510304897	0.09524907803294563
<i>tisTr</i>	0.9106759793490629	0.01
<i>lnEr</i>	0.6218716081306588	0.05141526321875975
<i>tisEr</i>	0.8409972292979124	0.13858607729765043
<i>tisDCa</i>	0.33758970545275857	0.040426239474509656
<i>lnMa</i>	0.20980423949233162	0.07118638032754965
<i>tisDCi</i>	0.20744706516149117	0.028501213315978935
<i>lnMi</i>	0.29082007855313424	0.07539790539383345
<i>tisPATO</i>	0.2853857327394418	0.019427169754804546
<i>lnTx</i>	0.030255424573448514	0.01

Tabulka 12: Hodnoty použité k ukázkovým simulacím typu Biologicky neplausibilní