

Os primórdios da interação dinâmica para a infecção viral por HTLV-I

Najla Varalta¹

Faculdade de Engenharia, UNESP, Bauru, SP

Marcos Silveira²

Faculdade de Engenharia, UNESP, Bauru, SP

Resumo. Modelos matemáticos não-lineares derivados das clássicas equações de Lotka-Volterra tem sido utilizados com êxito para estudo da resposta imunológica na ocasião de diversas infecções virais. Ainda é um grande desafio estabelecer termos mecanísticos, bem como valores precisos para os parâmetros relacionados a transmissibilidade viral e proliferação de células T CD8⁺. Uma vez que a compreensão do sistema imunológico humano tem grande destaque, estuda-se aqui a resposta imunológica frente a infecções por HTLV-I, de forma a determinar a influência da função de resposta CTL no valor de equilíbrio das três populações do sistema a parâmetros biológicos.

Palavras-chave. Dinâmica não-linear, Modelagem Matemática, Progressão de Infecções

1 Introdução

Diversos modelos matemáticos foram propostos para estudar a progressão de infecções virais como HIV [5, 7], HPV [8] e HTLV [2, 6]. Existe uma variação considerável nas estimativas de parâmetros biológicos, como taxas de transmissibilidade viral, proliferação e morte de células T. Portanto, aqui é apresentado um estudo do comportamento do sistema imunológico quando estimulado pelo HTLV-I, determinando a sensibilidade do sistema com relação à taxa de mortalidade de células infectadas, ao coeficiente de transmissibilidade e forma da função de resposta CTL.

Cerca de 20 milhões de pessoas estão infectadas por HTLV-I (Human T cell lymphotropic virus type I) no mundo, sendo que o Brasil é um dos países com maior número de casos. A infecção pode causar duas doenças: HAM/TSP (HTLV-I associated myelopathy/tropical spastic paraparesis) que é uma doença desmielinizante, e também, ATL (adult T-cell leukemia), um linfoma agressivo [1].

¹najlavaralta@gmail.com

²m.silveira@feb.unesp.br

2 Modelagem para a infecção do HTLV-I

Lang e Li (2012) estudaram os diferentes tipos de equilíbrio em um modelo de HTLV-I, associado a quando o organismo não tem infecção, é um hospedeiro assintomático, ou tem desenvolvimento de HAM/TSP. O modelo descreve a relação entre células T CD4⁺ não-infectadas (x), células T CD4⁺ infectadas (y) e linfócitos T citotóxicos (CTL) (z). O modelo não leva em consideração a população de vírus, pois o HTLV-I não é presente no sangue como partículas virais livres. O modelo de EDOs acopladas é expresso por

$$\dot{x} = \lambda - \beta xy - dx, \quad \dot{y} = \sigma \beta xy - pyz - ay, \quad \dot{z} = cyf(z) - bz. \quad (1)$$

Na qual a função de resposta CTL é dada por $f(z) = z^n / (z^n + \alpha)$; λ , β e d são as taxas de produção, infecção e morte de células CD4⁺ não-infectadas (x); σ , p e a são as taxas de sobrevivência após infecção, lise intermediada por CTL e morte de células T CD4⁺ infectadas (y); c e b são as taxas de proliferação e morte de CTL (z); n e α são parâmetros da função resposta CTL. Seguindo os resultados apresentados por [4], neste trabalho será apresentado a influência da forma da função de resposta CTL (parâmetro n) na estabilidade dos pontos de equilíbrio.

3 Estabilidade

No âmbito biológico, um ponto de equilíbrio pode ser interpretado como o estado em que o paciente não apresenta infecção, ou tem uma infecção contínua. Os pontos de equilíbrio do sistema (1) são dados satisfazendo

$$\lambda - \beta xy - dx = 0, \quad \sigma \beta xy - pyz - ay = 0, \quad cyf(z) - bz = 0. \quad (2)$$

O sistema possui três equilíbrios que serão discutidos com mais detalhes posteriormente e podem ser reescritos na forma : $P_1 = (\frac{\lambda}{d}, 0, 0)$, $P_2 = (\bar{x}, \bar{y}, 0)$ e $P_3 = (x^*, y^*, z^*)$.

3.1 Região pertinente

Nota-se que o sistema apresentado em (1) é invariante positivamente em \mathbb{R}_+^3 , uma vez que a população celular tem quantidades não negativas [1] e, com isto, pode-se restringir as análises deste modelo em \mathbb{R}_+^3 . A partir da primeira equação em (2), obtém-se: $\dot{x} \leq \lambda - dx$. Isto implica que $x(t) \leq \frac{\lambda}{d}$ para todo $t \geq 0$ se $x(0) \leq \frac{\lambda}{d}$ e assim, $\limsup_{t \rightarrow \infty} x \leq \frac{\lambda}{d}$.

Da segunda e terceira equações em (2), obtém-se $(x+y)' = \lambda - dx - (1-\sigma)\beta xy - ay - pyz$. Então, $(x+y)' = \lambda - \mu(x+y)$, onde $\mu = \min\{d, a\}$. Assim, $\limsup_{t \rightarrow \infty} (x+y) \leq \frac{\lambda}{\mu}$.

A partir desta relação, conclui-se que para uma solução (x, y, z) de 1 com $x(0)+y(0) \leq \frac{\lambda}{\mu}$, segue a seguinte inequação diferencial: $z' \leq cy - bz \leq c\frac{\lambda}{\mu} - bz$, e assim, $\limsup_{t \rightarrow \infty} z \leq \frac{c\lambda}{b\mu}$. Dessa forma, o sistema dinâmico (1) pode ser analisado de acordo com a região positivamente invariante viável (Γ): $\Gamma = \left\{ (x, y, z) \in \mathbb{R}_+^3 : x \leq \frac{\lambda}{d}, x+y \leq \frac{\lambda}{\mu}, z \leq \frac{c\lambda}{b\mu} \right\}$.

Neste modelo, a reprodução básica com relação a infecção viral e à resposta CTL é dada por R_0 e R_1 , respectivamente [6]. Esta relação descreve a número médio de células recém infectadas, geradas a partir de uma célula infectada no início do processo de infecção. Ou seja, no momento da infecção, todas as células são não-infectadas (em termos de epidemiologia, todas as células são suscetíveis à infecção), e dessa forma, ainda não existe uma resposta CTL ($z(t) = 0$). De fato, além do equilíbrio P_1 , o sistema tem dois equilíbrios relacionados às infecções crônicas, sendo $P_2 = (\bar{x}, \bar{y}, 0)$ e $P_3 = (x^*, y^*, z^*)$ na região Γ , sendo $\bar{x}, \bar{y}, (x^*, y^*, z^*)$, todos estritamente positivos. O equilíbrio P_2 está relacionado a um estado chamado hospedeiro assintomático, ou seja, a infecção não apresenta uma resposta CTL observável, enquanto que P_3 está associado ao desenvolvimento do HAM/TSP, cuja infecção possui uma resposta CTL persistente. Assim, quando um dos três estados estacionários do sistema eventualmente se instala, determina-se uma combinação de dois parâmetros limiares, $R_0 = \frac{\sigma\beta\lambda}{ad}$ e $R_1 = \frac{\sigma\beta\lambda c}{a(dc+\beta b\alpha)}$. Assim, apresenta-se o Teorema 3.1, demonstrado em [1].

Teorema 3.1. *Nota-se que $R_1 < R_0$ sempre se mantém, e as três situações a seguir são possíveis:*

- *Se $R_0 \leq 1$, o equilíbrio P_1 é globalmente estável na região Γ , e nenhuma infecção crônica por HTLV-I é possível;*
- *Se $R_1 \leq 1 < R_0$, então P_1 é instável e P_2 é estável. Assim, todas as soluções no interior de Γ convergem para P_2 . Neste caso, a infecção por HTLV-I sempre se torna crônica, mas nenhuma resposta CTL pode ser estabelecida. O sistema se comporta como o de um portador assintomático;*
- *Se $1 < R_1$, tanto P_1 quanto P_2 são instáveis. A HAM/TSP relacionado ao equilíbrio P_3 no interior de Γ é estável. O sistema (2) é uniformemente persistente e todas as soluções persistentes convergem para P_3 . Neste caso, tanto a infecção por HTLV-I crônica quanto uma resposta de CTL positiva a longo prazo são estabelecidas.*

3.2 Equilíbrio

Considera-se primeiramente a função resposta CTL com $n = 1$. Assim, os pontos de equilíbrio satisfazem

$$\lambda - \beta xy - dx = 0, \quad \sigma\beta xy - pyz - ay = 0, \quad cy \left[\frac{z}{z + \alpha} \right] - bz = 0. \quad (3)$$

3.2.1 Primeiro ponto de equilíbrio $P_1 = (\frac{\lambda}{d}; 0; 0)$

Relevando a primeira equação do sistema (3), $x = \frac{\lambda}{\beta y + d}$. Por outro lado, $y = 0 \vee \sigma\beta x - pz - a = 0$. Dessa forma, tem-se 2 casos a considerar: Se $y = 0 \Rightarrow x = \lambda/d$. Da última equação do sistema (3), tem-se $z = 0$. Dessa forma, o primeiro ponto de equilíbrio sempre existe e é dado por $P_1 = (\frac{\lambda}{d}; 0; 0)$. Caso contrário, tem-se o segundo ponto de equilíbrio.

3.2.2 Segundo ponto de equilíbrio $P_2 = (\bar{x}, \bar{y}, 0)$

P_2 existe se $R_0 > 1$. Assim, como $\bar{x} = \frac{\lambda}{\beta\bar{y}+d}$, tem-se $\sigma\beta\left(\frac{\lambda}{\beta\bar{y}+d}\right) - p\bar{z} - a = 0$. Com isto, $\beta\bar{y} + d = \frac{\sigma\beta\lambda}{p\bar{z}+a}$. Assim, $\bar{y} = \frac{\sigma\beta\lambda-d(p\bar{z}+a)}{(p\bar{z}+a)\beta}$. Na terceira equação do sistema (3), $\frac{\bar{y}c\bar{z}}{\bar{z}+\alpha} - b\bar{z} = 0$. Com isto, $\bar{z}\left[\frac{c\bar{y}}{\bar{z}+\alpha} - b\right] = 0$. Em relação a \bar{z} , em suma tem-se $\bar{x} = \frac{\lambda}{\beta\bar{y}+d} \wedge \bar{y} = \frac{\sigma\beta\lambda-d(p\bar{z}+a)}{(p\bar{z}+a)\beta}$, logo tem-se dois casos para considerar:

Se $\bar{z} = 0 \Rightarrow \bar{y} = \frac{\sigma\beta\lambda-ad}{a\beta}$ e em termos de R_0 , $\bar{y} = \frac{d(R_0-1)}{\beta}$. Assim, a variável \bar{x} é expressa por $\bar{x} = \frac{\lambda}{\left(\frac{\sigma\beta\lambda-ad}{a}\right)+d}$, ou $\bar{x} = \frac{a}{\sigma\beta}$. Obtém-se então o segundo ponto de equilíbrio $P_2\left(\frac{a}{\sigma\beta}; \frac{\beta\sigma\lambda-ad}{a\beta}; 0\right)$. Se $\bar{z} \neq 0$, tem-se o terceiro ponto de equilíbrio.

3.2.3 Terceiro ponto de equilíbrio $P_3 = (x^*, y^*, z^*)$

A partir da terceira equação do sistema (3), obtém-se $y^* = \frac{b}{c}(z^* + \alpha)$. A partir da segunda equação, $y^*(\sigma\beta x^* - a - pz^*) = 0$. Tem-se $y^* = 0 \wedge \sigma\beta x^* - a - pz^* = 0$. Se $y^* = 0$, $z^* = -\alpha$, o que não é plausível para este sistema. Dessa forma, $\sigma\beta x^* - a + pz^* = 0$. Assim, $x^* = \frac{a+pz^*}{\sigma\beta}$. Atribuindo estes valores na primeira equação do sistema (3), tem-se

$$\lambda - \frac{da}{\sigma\beta} - \frac{dpz^*}{\sigma\beta} - \frac{b\beta}{c\sigma\beta}(a + pz^*)(z^* + \alpha) = 0.$$

Multiplicando-se todos os fatores por $\frac{a(dc+\beta b\alpha)}{a(dc+\beta b\alpha)}$, considerando, $\zeta = \frac{a(dc+\beta b\alpha)}{\sigma\beta c}$ e lembrando que $R_1 = \frac{\sigma\beta\lambda c}{a(dc+\beta b\alpha)}$, obtém-se o polinômio quadrático:

$$g(z) = \zeta \left\{ R_1 - 1 - z \left[\frac{p}{a} + \frac{\beta b}{(dc + \beta b\alpha)} \right] - z^2 \left[\frac{p\beta b}{a(dc + \beta b\alpha)} \right] \right\}. \tag{4}$$

Observa-se que $g(0) = \zeta(R_1 - 1)$, $g'(0) < 0$, e que g é côncava para baixo. Essas observações implicam que g possui uma única raiz positiva se $R_1 > 1$.

3.3 Equilíbrio para função de resposta do CTL no caso generalizado

Dessa forma, o sistema estudado passa a ter a função do CTL em relação ao parâmetro n . Assim, os pontos de equilíbrio satisfazem

$$\lambda - \beta xy - dx = 0, \quad \sigma\beta xy - pyz - ay = 0, \quad cy \left[\frac{z^n}{z^n + \alpha} \right] - bz = 0. \tag{5}$$

Fazendo manipulações algébricas, os pontos de equilíbrio são:

$$\frac{\lambda\sigma\beta - da}{\sigma\beta} = \frac{1}{\sigma\beta c} \{ \beta b p z^2 + (dpc + \beta ba)z^1 + \beta b\alpha p z^{2-n} + \beta ba\alpha z^{1-n} \},$$

$$y = \frac{b}{c} z^{1-n}(z^n + \alpha), \quad x = \frac{a + pz}{\sigma\beta}. \tag{6}$$

Note que, quando $n = 1$ na função sigmoidal da resposta do CTL, tem-se

$$x = \frac{a + pz}{\sigma\beta}, \quad y = \frac{b}{c}(z + \alpha), \quad \frac{1}{\sigma\beta c} \{ \lambda\sigma\beta c - a(dc + \beta b\alpha) - z[p(dc + \beta b\alpha) + \beta ba] - z^2[p\beta b] \} = 0.$$

Ou seja, é um caso particular do caso generalizado proposto.

4 Análise de estabilidade

Nesta seção, cada ponto de equilíbrio será classificado com a sua respectiva estabilidade à partir dos autovalores Γ_1 e Γ_2 . Tomando a função de resposta CTL para $n=1$, como foi visto anteriormente para o sistema apresentado em (3), existem três pontos de equilíbrio.

4.1 Caso $P_1 = (\frac{\lambda}{d}; 0; 0)$

Considerando o Jacobiano relacionado ao sistema estudado e aplicando no primeiro ponto de equilíbrio P_1 , tem-se que o polinômio característico da matriz Jacobiana é dado por $(-d - \Gamma)(\frac{\sigma\beta\lambda}{d} - a - \Gamma)(-b - \Gamma)$, cujas raízes são $\Gamma = -d$, $\Gamma = \frac{\sigma\beta\lambda}{d} - a$ e $\Gamma = -b$. Caso $\frac{\sigma\beta\lambda}{d} < a$, este ponto é estável pois a parte real do autovalores são negativos.

Porém, tem-se que $\frac{\sigma\beta\lambda}{d} - a$, então $a(R_0 - 1) > 0$. Como, $a(R_0 - 1) > 0$, uma das raízes possui a parte real positiva então este ponto de equilíbrio é instável.

4.2 Caso $P_2 = (\frac{a}{\beta\sigma}, \frac{\beta\sigma\lambda - ad}{a\beta}; 0)$

De forma análoga ao caso anterior, tem-se que polinômio característico da matriz Jacobiana é dado por:

$$-\Gamma^3 + \left[-\frac{\beta\lambda\sigma}{a} - b + \frac{c\lambda\sigma}{a\alpha} - \frac{cd}{\beta\alpha} \right] \Gamma^2 + \left[-\beta\lambda\sigma - \frac{b\beta\lambda\sigma}{a} + \frac{\beta c\lambda^2\sigma^2}{a^2\alpha} + ad - \frac{cd\lambda\sigma}{a\alpha} \right] \Gamma - b\beta\lambda\sigma + \frac{\beta c\lambda^2\sigma^2}{a\alpha} + abd - 2\frac{cd\lambda\sigma}{\alpha} + \frac{acd^2}{\beta\alpha} = 0,$$

cujas raízes são:

$$\Gamma_1 = \frac{1}{a\beta\alpha} [-a\alpha b\beta + \beta c\lambda\sigma - acd], \quad \Gamma_2 = -\frac{1}{2}A, \quad \Gamma_3 = \frac{1}{2}A. \quad (7)$$

com $A = \frac{-\beta\lambda\sigma + \sqrt{\beta^2\lambda^2\sigma^2 - 4a^2\beta\lambda\sigma + 4a^3d}}{a}$. Dessa forma, sabendo que todos os parâmetros são estritamente positivos, a taxa de mortalidade de CTL deve satisfazer $b > \frac{\beta c\lambda\sigma - acd}{a\alpha\beta}$.

Para Γ_2 , segue que $-\beta\lambda\sigma + \sqrt{\beta^2\lambda^2\sigma^2 - 4a^2\beta\lambda\sigma + 4a^3d} < 0$. Assim, $4(a^3d - a^2\beta\lambda\sigma) < 0$. Dessa forma, as condições para estabilidade em relação a taxa de mortalidade (a) e produção (σ) são, respectivamente, $a < \frac{\beta\lambda\sigma}{d}$ e $\sigma > \frac{ad}{\beta\sigma}$.

E por fim, em relação a Γ_3 , obtém-se $\beta\lambda\sigma + \sqrt{\beta^2\lambda^2\sigma^2 - 4a^2\beta\lambda\sigma + 4a^3d} > 0$. Assim, $4(a^3d - a^2\beta\lambda\sigma) > 0$. Dessa forma, as condições para estabilidade em relação a taxa de mortalidade (a) e produção (σ) são, respectivamente, $a > \frac{\beta\lambda\sigma}{d}$ e $\sigma < \frac{ad}{\beta\sigma}$.

4.3 Caso $P_3 = (x^*, y^*, z^*)$

Observa-se que o terceiro ponto de equilíbrio pode ser reescrito em termos de $g(z)$, isto é:

$$g(z) = \frac{1}{\sigma\beta c} \{ \lambda\sigma\beta c - a(dc + \beta b\alpha) - z^*[p(dc + \beta b\alpha) + \beta ba] - (z^*)^2[p\beta b] \}. \quad (8)$$

Nota-se que $g(0) = \zeta(R_1 - 1)$, $g'(0) < 0$, e g é côncava para baixo. Essas observações implicam que g possui uma única raiz positiva se $R_1 > 1$. Desta forma, seja z_1 e z_2 as raízes da função polinomial de segundo grau $g(z)$, é válido atribuir valores que satisfaçam $z_1 \leq g(z) \leq z_2$.

Assim, aplica-se o Jacobiano primeiramente em z_1 , para posteriormente aplicar em z_2 , que são os extremos de interesse. As raízes de $g(z)$ são

$$z_1 = \frac{1}{2} \frac{1}{p\beta b} \left[-ab\beta p - \beta ba - cdp + (B)^{\frac{1}{2}} \right], \quad z_2 = -\frac{1}{2} \frac{1}{p\beta b} \left[ab\beta p + \beta ba + cdp + (B)^{\frac{1}{2}} \right]$$

com $B = \alpha^2 b^2 \beta^2 p^2 - 2a\alpha b^2 \beta^2 p + 2\alpha b \beta c d p^2 + 4b\beta^2 c \lambda p \sigma + a^2 b^2 \beta^2 - 2ab\beta c d p + c^2 d^2 p^2$.

Numericamente, considera-se o conjunto básico de parâmetros em [4, 6], ou seja, $\lambda = 2$, $\beta = 1$, $d = 1$, $\sigma = 1$, $p = 1.99$, $a = 1$, $c = 3.85$, $b = 0.5$, $\alpha = 0.45$. Com isto, tem-se

$$z_1 = 0.3171853673 + 3.241728274i; 0.3171853673 - 3.241728274i; -1.043004232$$

e

$$z_2 = -0.1836685554 + 0.6843358835i; -0.1836685554 - 0.6843358835i; -0.9793812611.$$

Utilizando $x = \frac{a+pz}{\sigma\beta}$ e $y = \frac{\lambda\sigma\beta - ad - dpz}{\beta(a+pz)}$, substituindo na terceira equação (2) e tomando $f(z) = \frac{z}{z+\alpha}$, tem-se $f(z) = \frac{bz}{c} \left[\frac{\beta(a+pz)}{\lambda\sigma\beta - ad - dpz} \right]$. Assim, mostra-se que z^* é uma solução possível da equação $f(z) = h(z)$, onde

$$f(z) = \frac{b\beta}{c} \left[\frac{az + pz^2}{\lambda\sigma\beta - ad - dpz} \right] := h(z). \quad (9)$$

Nota-se que $h(z)$ é côncava para cima com raízes $(-\frac{a}{p}, 0)$. Gráficamente, uma solução de z^* corresponde a uma intersecção do primeiro quadrante dos gráficos de $f(z)$ e $h(z)$.

Para $0 \leq z \leq \frac{a}{p}(R_0 - 1)$, $h(z) \geq 0$ é côncava para cima, enquanto $f(z)$ pode mudar a sua concavidade quando $n \geq 2$. Dessa forma, pode não ter exatamente uma ou duas interseções. Como consequência, quando $R_0 > 1$, não pode haver, exatamente um, ou dois equilíbrios de HAM/TSP.

5 Conclusão

Neste trabalho, mostrou-se que a interação dinâmica entre a resposta imune e a infecção viral é complexa e multifacetada. As expressões para os pontos de equilíbrio e

critérios de estabilidade são dados como função da taxa de mortalidade do CTL, a taxa de lise mediada por CTL e o parâmetro n da função sigmoideal da resposta CTL.

Especificamente, a forma da função de resposta CTL influencia o valor de equilíbrio das três populações, e também a estabilidade de cada ponto. Foi demonstrado que a função $h(z)$ muda a concavidade quando $n \geq 2$, influenciando a estabilidade de P_3 . Porém, foi visto também que a estabilidade de P_1 e P_2 não depende de n . Além disso, outros estudos de análise de sensibilidade paramétrica, mostram que existem coexistência de dois ou mais equilíbrios estáveis. Mais estudos são necessários para determinar qual estado predomina, como diagramas de bifurcação computacional e bacias de atração.

Agradecimentos

A primeira autora agradece a CAPES por apoio financeiro durante este projeto.

Referências

- [1] H. G. Acevedo, M. Y. Li and S. Jacobson, Multistability in a Model for CTL Response to HTLV-I Infection and Its Implications to HAM/TSP Development and Prevention, *Bull. Math. Biol.*, volume 72, 681-696, 2010. DOI: 10.1007/s11538-009-9465-z.
- [2] B. Asquith and C. R. M. Bangham, The Role of Cytotoxic T Lymphocytes in Human T-cell Lymphotropic Virus Type 1 Infection, *J. theor. Biol.*, volume 207, 65-79, 2000. DOI: 10.1006/jtbi.2000.2156.
- [3] W. E. Boyce and R. C. DiPrima. *Equações Diferenciais Elementares e Problemas de Valores de Contorno*. LTC, Rio de Janeiro, 2006.
- [4] J. Lang and M. Y. Li, Stable and transient periodic oscillations in a mathematical model for CTL response to HTLV-I infection, *J. Math. Biol.*, volume 65, 181-199, 2012. DOI: 10.1007/s00285-011-0455-z.
- [5] M. A. Nowak and C. R. M. Bangham, Population dynamics of immune responses to persistent viruses, *Science*, volume 272, 74-79, 1996.
- [6] M. A. Nowak and R. M. May, *Virus dynamics: mathematical principles of immunology and virology*. Oxford University Press, 2000.
- [7] A. S. Perelson and D. Kirschner and R. Boer, Dynamics of HIV infection of CD4+ T cells, *Mathematical biosciences*, volume 114, 81-125, 1993.
- [8] A. S. Perelson, Modelling viral and immune system dynamics, *Nature Reviews Immunology*, volume 2, 28-36, 2002. DOI: 10.1038/nri700.