

## Modelagem Intracelular do Sistema Imune Humoral

José Ronaldo Alves<sup>1</sup>

Univasf, Senhor do Bonfim, BA e IMECC/Unicamp, Campinas, SP

Beatriz Laiate<sup>2</sup>

FGV/EMAp, Rio de Janeiro, RJ

Felipe Longo<sup>3</sup>, João Frederico C. A. Meyer<sup>4</sup>, Ana Isabel da Fonseca<sup>5</sup>

IMECC/Unicamp, Campinas, SP

Este trabalho introduz um modelo matemático do sistema imunológico humoral humano considerando três populações celulares distintas, a saber, populações de macrófagos, células B e células-alvo. Apresentamos um sistema de equações diferenciais ordinárias para o qual uma análise de estabilidade é feita.

O sistema imune humano é uma importante ferramenta de defesa contra agentes infecciosos, este sistema pode ser dividido em dois tipos distintos: imunidade inata e imunidade adaptativa, neste trabalho nos concentraremos apenas nesta última. A imunidade adaptativa se divide em dois tipos diferentes: a imunidade celular e a imunidade humoral, constituindo mecanismos distintos e complementares. Em particular, a imunidade humoral atua mais diretamente contra patógenos que se encontram no fluxo sanguíneo do hospedeiro, sendo pouco eficiente contra patógenos que já se encontrem no interior das células. O modelo em questão apresenta três equações que visam descrever a dinâmica populacional dos linfócitos B, macrófagos e das células alvo. As células B, são os linfócitos responsáveis pela resposta humoral, ou seja, atuam contra o antígeno quando este não está no interior de uma célula. Dentre as populações de células envolvidas na resposta humoral merecem destaque os macrófagos por sua ampla atuação.

É por meio da homeostasia destas populações celulares que o corpo humano busca manter o equilíbrio. Podemos descrever esta homeostasia por meio de um sistema dinâmico, onde  $k_b$ ,  $k_c$  e  $k_m$  representam a taxa de produção constante, pela medula óssea, de células de defesa, células alvo (fagócitos mononucleares, células musculares, células adiposas, neurônios entre outras populações celulares) e macrófagos respectivamente. Estas populações celulares têm o tempo médio de vida dados por  $\mu_b^{-1}$ ,  $\mu_c^{-1}$  e  $\mu_m^{-1}$ , onde  $\mu_b$ ,  $\mu_c$  e  $\mu_m$  indicam as taxas de mortalidade das células B, das células-alvo e dos macrófagos, respectivamente. [1–4]

Dessa forma, o sistema imunológico, no estágio livre de infecções, pode ser descrito por meio do seguinte sistema de equações diferenciais:

$$\begin{cases} \frac{dC}{dt} = k_c - \mu_c C \\ \frac{dB}{dt} = k_b - \mu_b B \\ \frac{dM}{dt} = k_m - \mu_m M \end{cases} \quad (1)$$

No sistema acima temos que  $C$ ,  $B$  e  $M$  representam respectivamente as populações de células-alvo, linfócitos B e macrófagos. O ponto de equilíbrio será dado por:

<sup>1</sup>ronaldo.alves@univasf.edu.br

<sup>2</sup>beatrizlaiate@gmail.com, beatriz.laiate@fgv.br

<sup>3</sup>longo@ime.unicamp.br

<sup>4</sup>jmeyer@unicamp.br

<sup>5</sup>fonseca.anaisabel2@gmail.com

$$\bar{P}_e = \left( \frac{k_c}{\mu_c}, \frac{k_b}{\mu_b}, \frac{k_m}{\mu_m} \right), \quad (2)$$

que é assintoticamente estável. Vale ressaltar que o modelo (1) pode ser visto como uma dinâmica do sistema imune num dado intervalo de tempo entre infecções naturais, uma vez que o organismo está constantemente exposto ao risco de interações com agentes patogênicos presentes no ambiente. Dessa forma, é esperado que a solução de (1), dada por:

$$\begin{cases} C(t) = \left( C_0 - \frac{k_c}{\mu_c} \right) e^{-\mu_c t} + \frac{k_c}{\mu_c} \\ B(t) = \left( B_0 - \frac{k_b}{\mu_b} \right) e^{-\mu_b t} + \frac{k_b}{\mu_b} \\ M(t) = \left( M_0 - \frac{k_m}{\mu_m} \right) e^{-\mu_m t} + \frac{k_m}{\mu_m} \end{cases} \quad (3)$$

sofre perturbações no decorrer do tempo em virtude da presença de patógenos no organismo.

Note que quando  $t \rightarrow \infty$ , a solução (3) tende ao ponto de equilíbrio, visto que em cada equação do sistema acima os segundos membros são funções exponenciais decrescentes, ainda que esta situação não se confirme biologicamente.

Por fim, a implementação de tal modelo para a Doença de Chagas mostrou efetivo potencial de aplicabilidade.

## Agradecimentos

Os autores deste trabalho gostariam de agradecer à Universidade Federal do Vale do São Francisco (Univasf), à Escola de Matemática Aplicada da Fundação Getúlio Vargas (FGV/EMAp), ao Instituto de Matemática, Estatística e Computação Científica da Universidade Estadual de Campinas (IMECC/Unicamp) e ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), processo nº 40692/2020-7.

## Referências

- [1] D. M. V. Avelar. “Aspectos imunológicos celulares e humorais na fase crônica da doença de Chagas”. Em: **Repositório Institucional da Fiocruz** (2008).
- [2] A. D. Ricci, L. Bracco, E. Salas-Sarduy, J. M. Ramsey, M. S. Nolan, M. K. Lynn, J. Altcheh, G. E. Ballering, F. Torrico, N. Kesper et al. “The Trypanosoma cruzi Antigen and Epitope Atlas: antibody specificities in Chagas disease patients across the Americas”. Em: **Nature Communications** 14.1 (2023), p. 1850.
- [3] S. P. Vega-Royero e G. J. Sibona. “Who benefits from cellular immune response during the Chagas disease?” Em: **Biosystems** 171 (2018), pp. 66–73.
- [4] H. M. Yang. “A mathematical model to assess the immune response against Trypanosoma cruzi infection”. Em: **Journal of Biological Systems** 23.01 (2015), pp. 131–163.