

Modelado de la dinámica del VIH

(Modelado compartimental)

MODELOS Y SIMULACIÓN DE SISTEMAS BIOLÓGICOS



Contenidos

1

Introducción

¿Qué es el VIH?

2

Modelo matemático de infección por VIH

3

Modelos de tratamientos antirretrovirales

4

Tarea

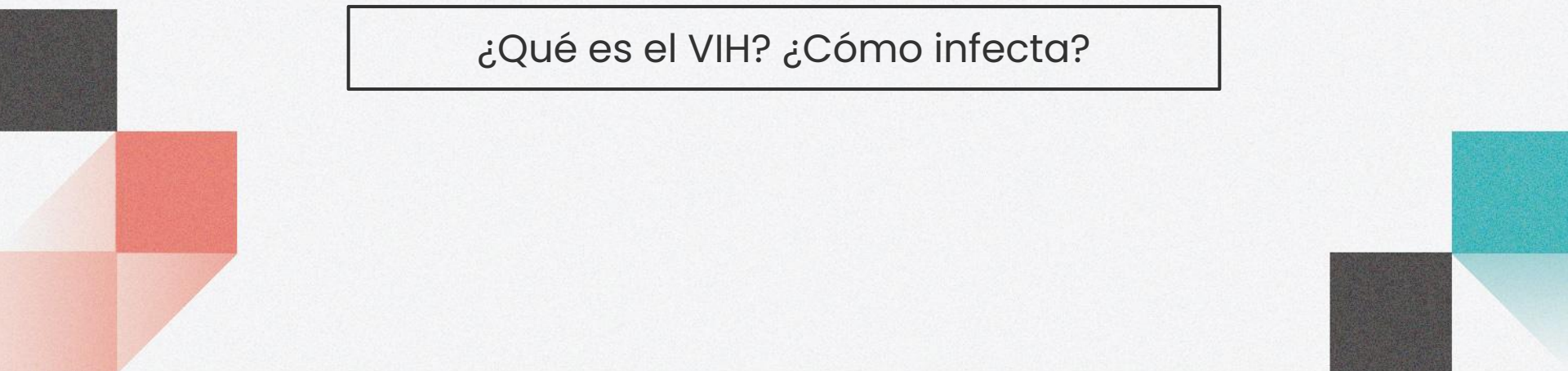
Entregas pasadas y futuras





1

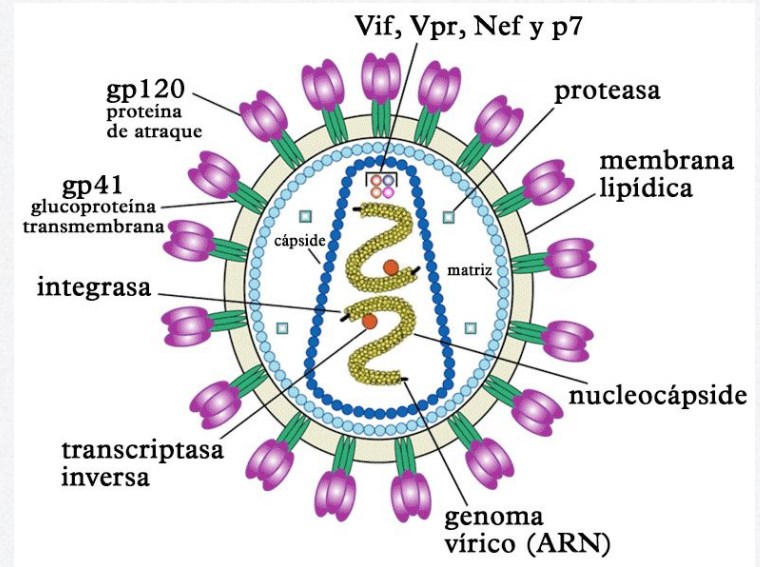
Introducción



¿Qué es el VIH? ¿Cómo infecta?

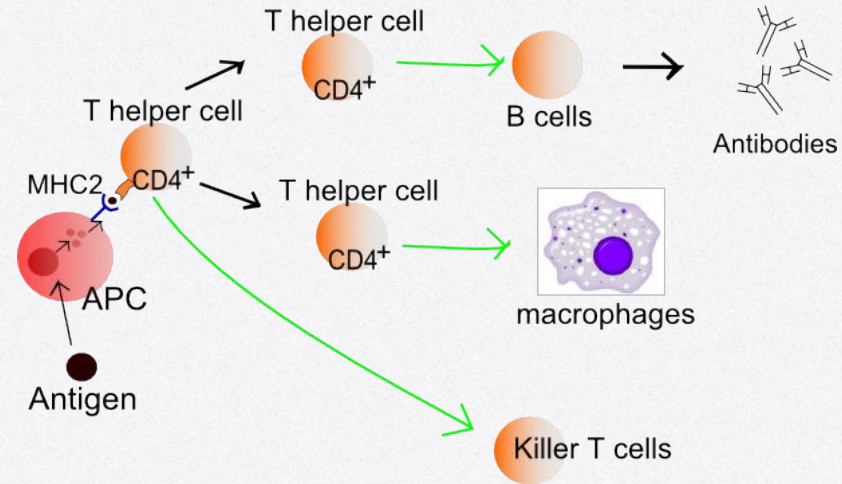
Introducción

- VIH: Virus de la Inmunodeficiencia Humana
- Retrovirus
- Causante del Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) (1986)
- El VIH infecta células vitales del sistema inmunológico humano, como las células T *helper* (específicamente las células T CD4+), los macrófagos y las células dendríticas

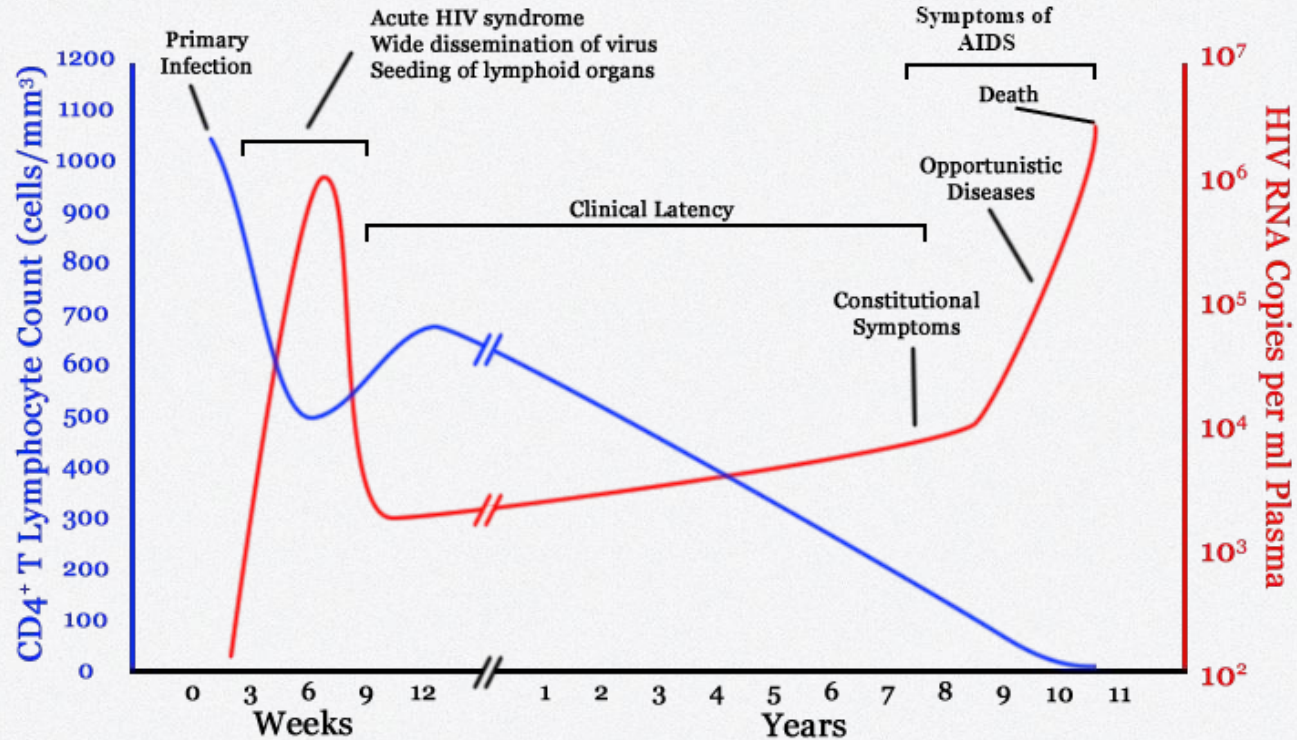


Introducción

- VIH: Virus de la Inmunodeficiencia Humana
- Retrovirus
- Causante del Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) (1986)
- El VIH infecta células vitales del sistema inmunológico humano, como las células T *helper* (específicamente las células T CD4+), los macrófagos y las células dendríticas

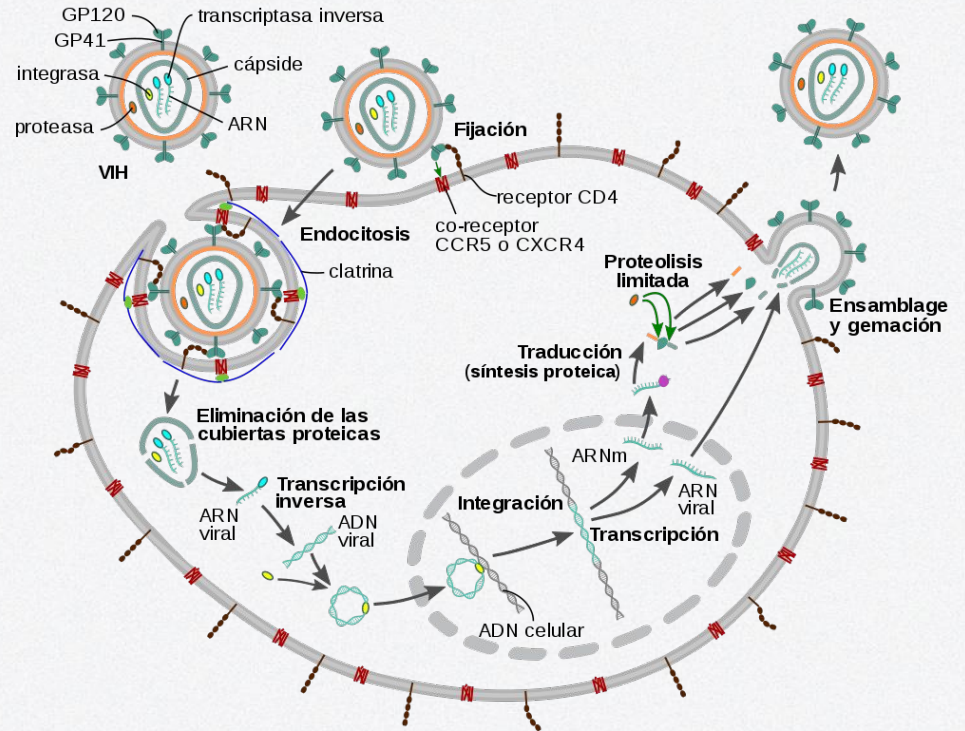


Introducción



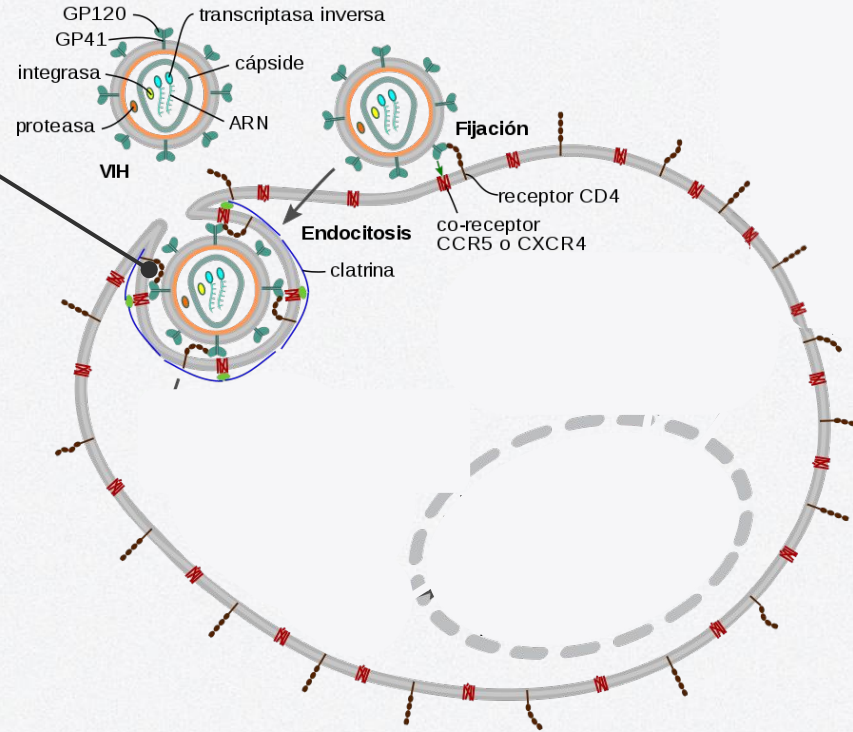
Introducción

- El VIH invade las células T CD4+ y las convierte en “fábricas de virus”.
- El proceso implica varios pasos y cada uno ofrece un potencial objetivo para terapias.



Introducción

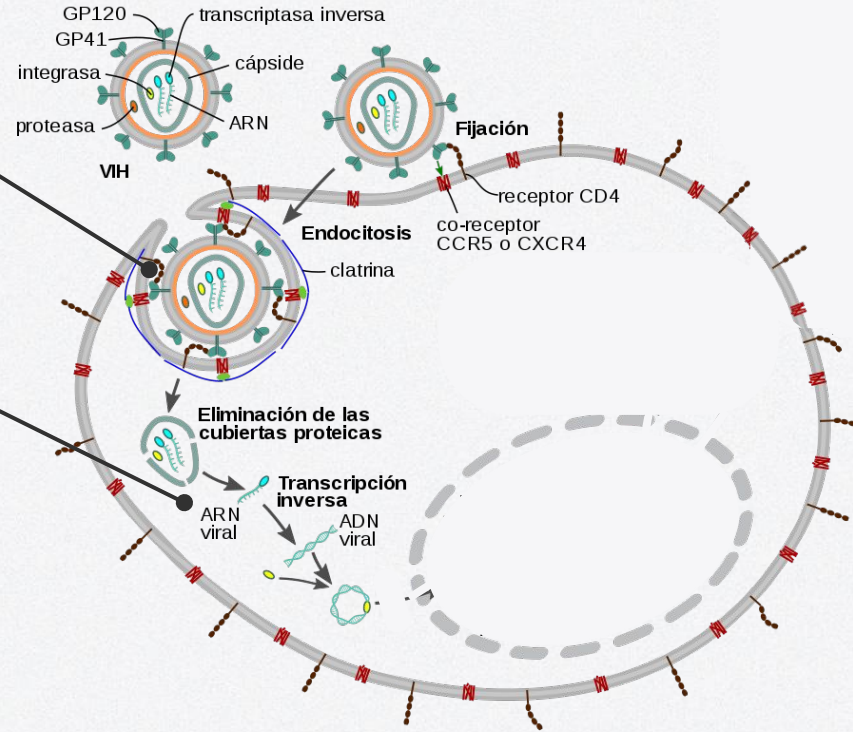
El VIH se une a los receptores en la célula hospedera, liberando su material genético (ARN)



Introducción

El VIH se une a los receptores en la célula hospedera, liberando su material genético (ARN)

La enzima transcriptasa reversa (RT) convierte el ARN viral en ADN

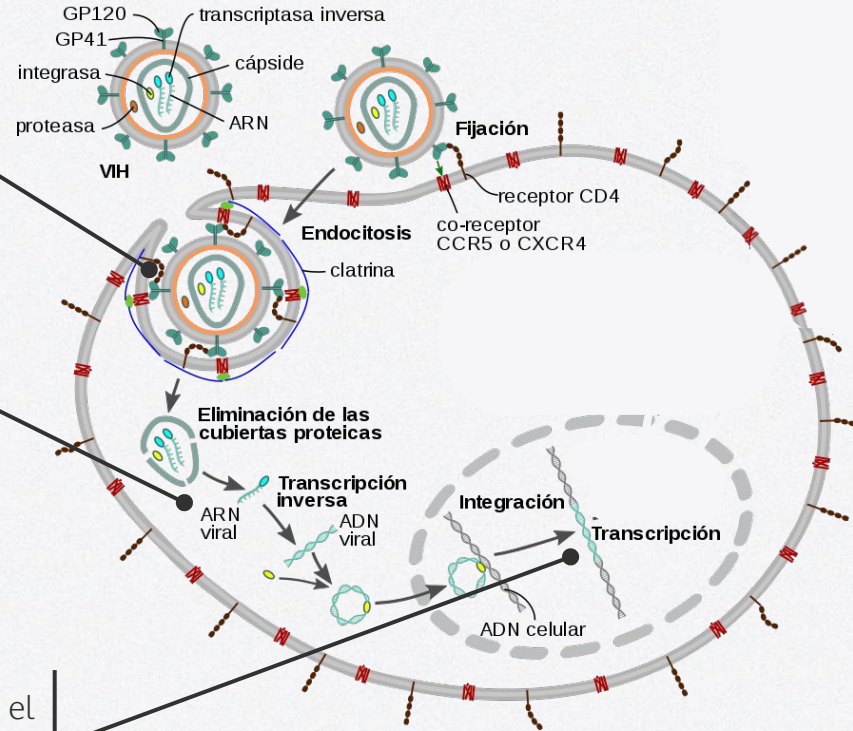


Introducción

El VIH se une a los receptores en la célula hospedera, liberando su material genético (ARN)

La enzima transcriptasa reversa (RT) convierte el ARN viral en ADN

La enzima integrasa integra el ADN viral en el genoma de la célula hospedera

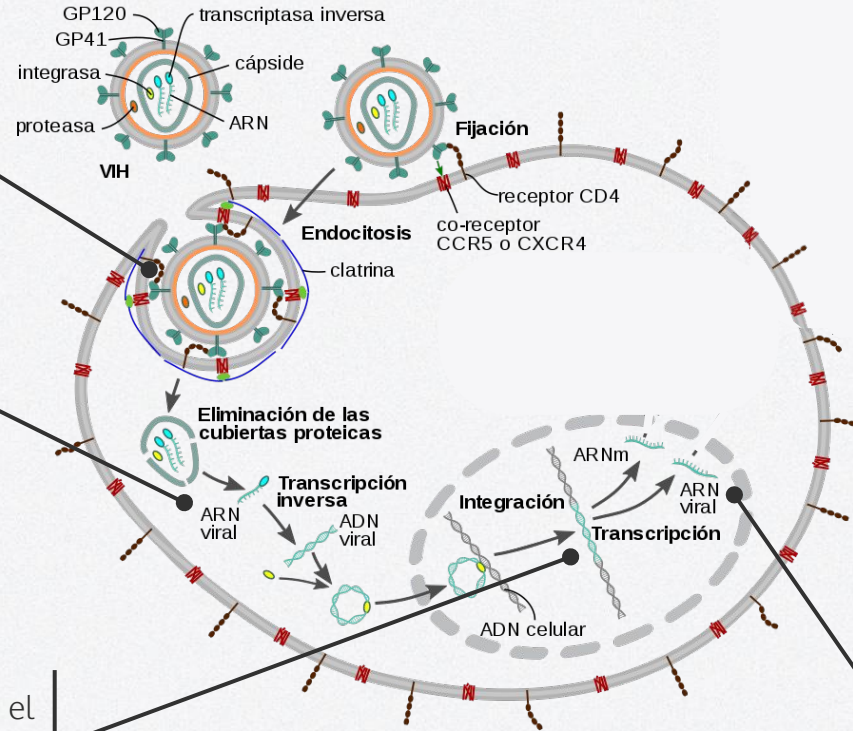


Introducción

El VIH se une a los receptores en la célula hospedera, liberando su material genético (ARN)

La enzima transcriptasa reversa (RT) convierte el ARN viral en ADN

La enzima integrasa integra el ADN viral en el genoma de la célula hospedera



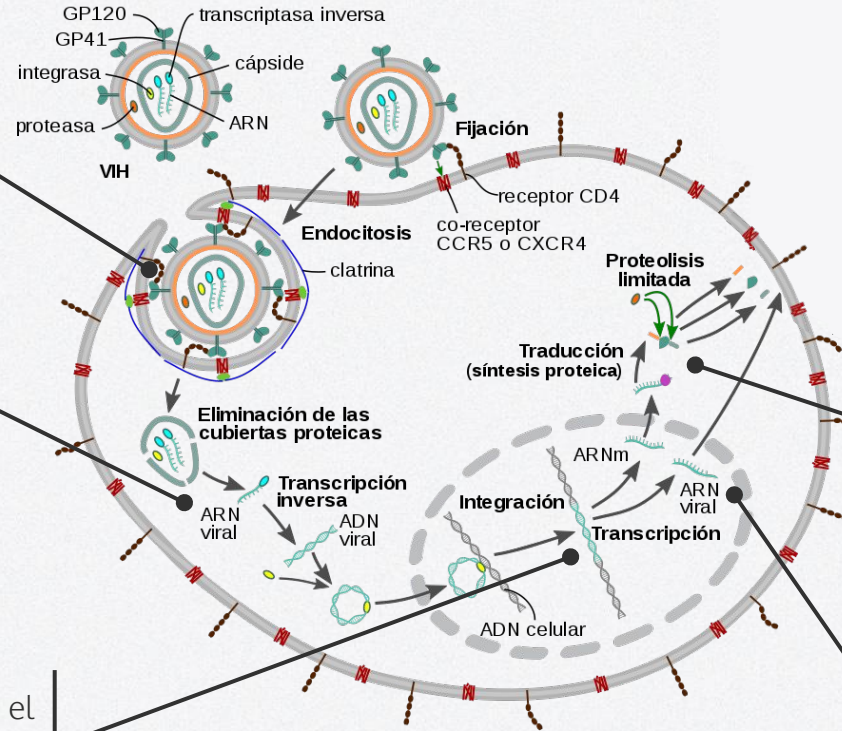
La célula infectada produce ARN viral nuevo, generando proteínas y otras partes del virus

Introducción

El VIH se une a los receptores en la célula hospedera, liberando su material genético (ARN)

La enzima transcriptasa reversa (RT) convierte el ARN viral en ADN

La enzima integrasa integra el ADN viral en el genoma de la célula hospedera



La enzima proteasa corta las proteínas virales en piezas pequeñas

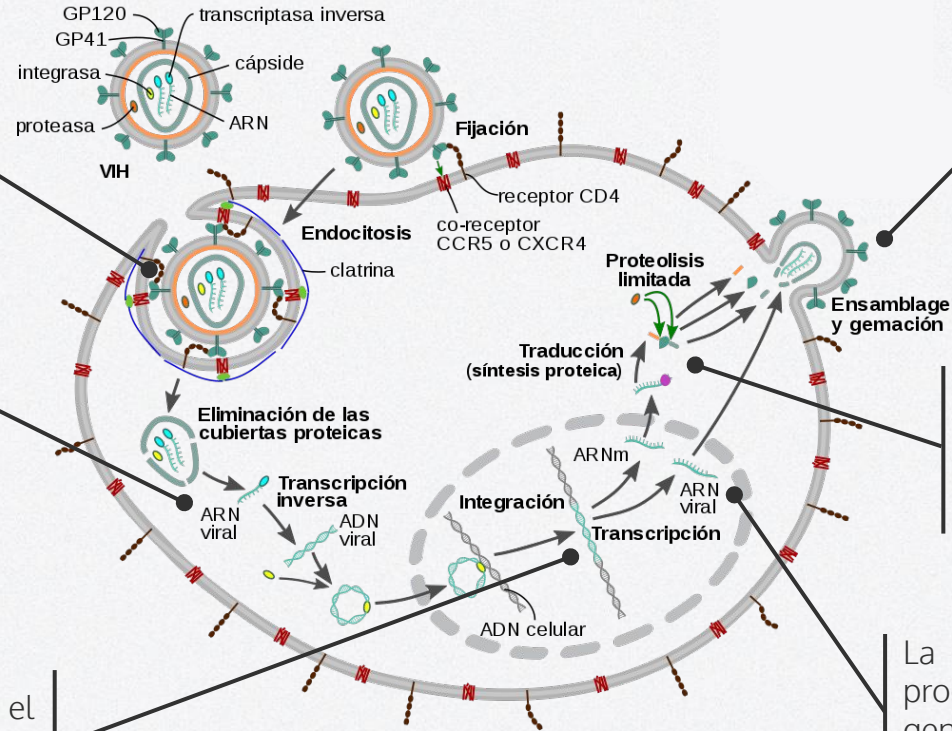
La célula infectada produce ARN viral nuevo, generando proteínas y otras partes del virus

Introducción

El VIH se une a los receptores en la célula hospedera, liberando su material genético (ARN).

La enzima transcriptasa reversa (RT) convierte el ARN viral en ADN.

La enzima integrasa integra el ADN viral en el genoma de la célula hospedera.

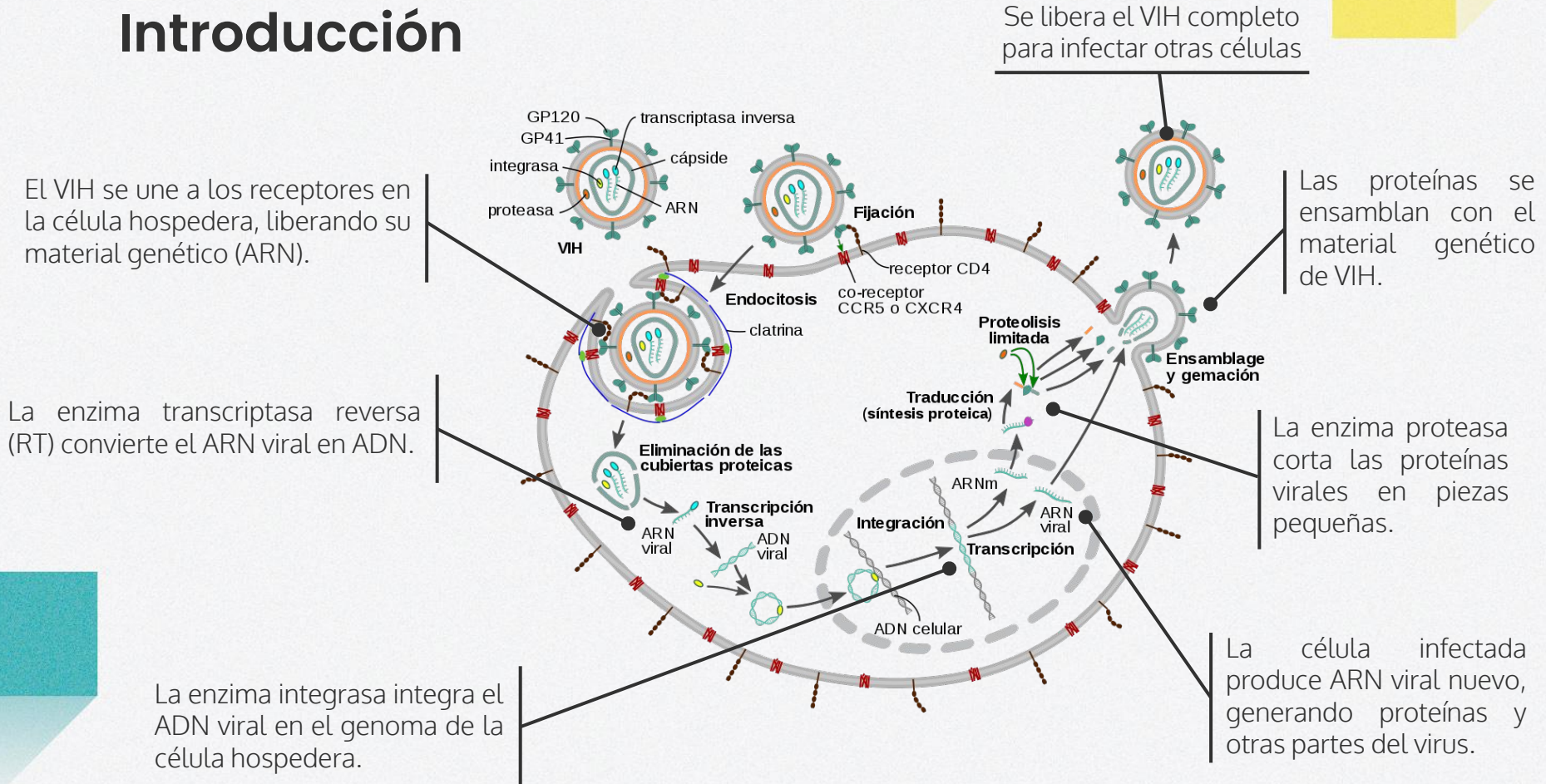


Las proteínas se ensamblan con el material genético de VIH.

La enzima proteasa corta las proteínas virales en piezas pequeñas.

La célula infectada produce ARN viral nuevo, generando proteínas y otras partes del virus.

Introducción



El VIH se une a los receptores en la célula hospedera, liberando su material genético (ARN).

La enzima transcriptasa reversa (RT) convierte el ARN viral en ADN.

La enzima integrasa integra el ADN viral en el genoma de la célula hospedera.

Se libera el VIH completo para infectar otras células

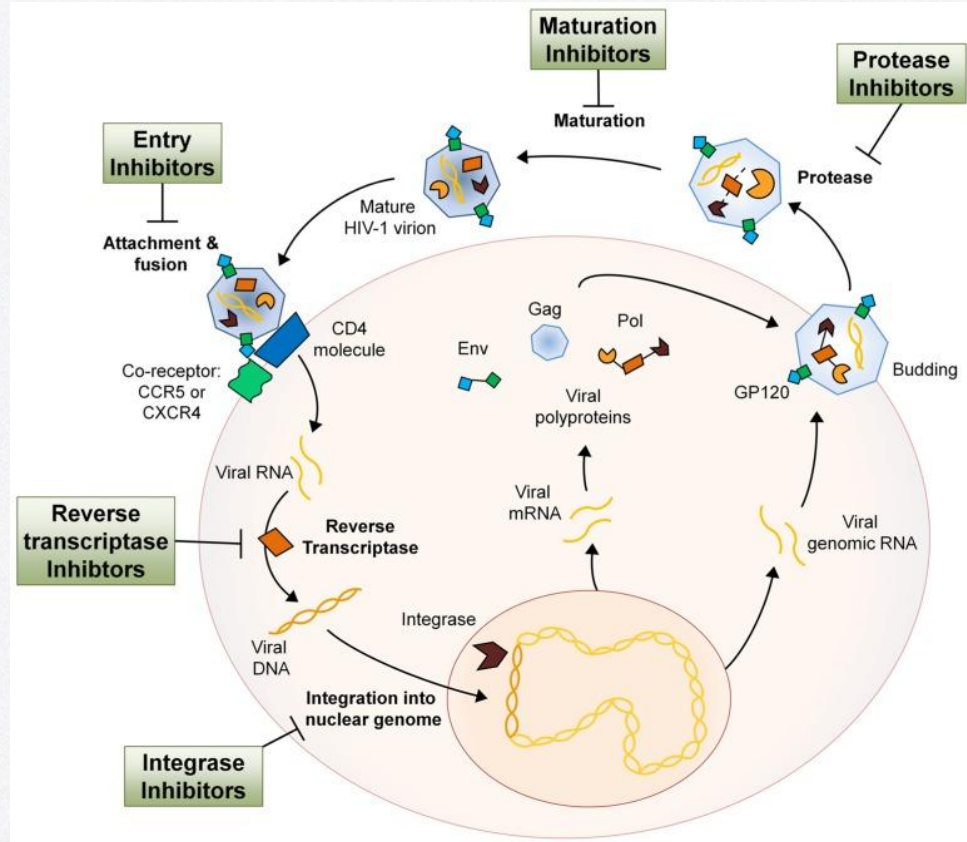
Las proteínas se ensamblan con el material genético de VIH.

La enzima proteasa corta las proteínas virales en piezas pequeñas.

La célula infectada produce ARN viral nuevo, generando proteínas y otras partes del virus.

Introducción

- Desarrollo de tratamiento antirretrovirales altamente activos (HAART).
- HAART: cóctel compuesto por
 - inhibidores de proteasa (PI)
 - inhibidores de transcriptasa reversa (RTI)
 - Inhibidores de fusión
 - Inhibidores de integrasa
 - Inhibidores de maduración





Modelar y simular la dinámica de la infección por VIH, con y sin la presencia de tratamientos antirretrovirales y efecto del sistema inmune.

Objetivo del práctico



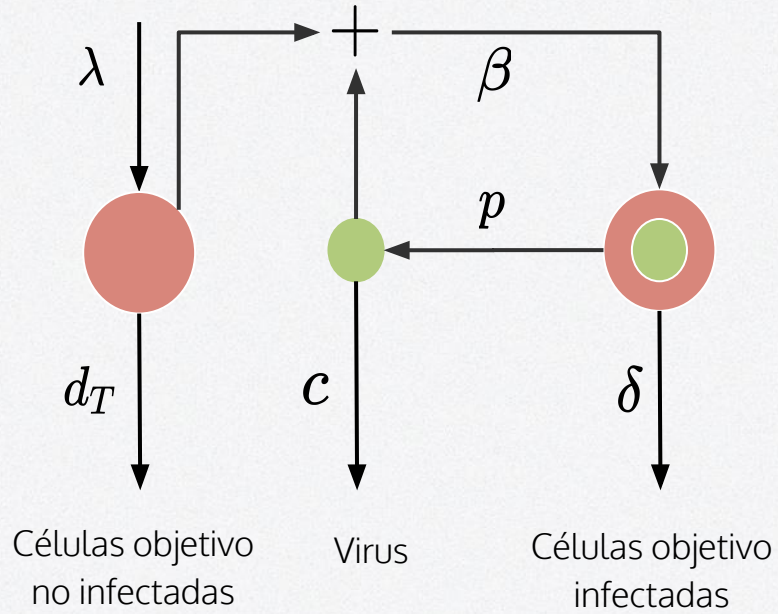


2

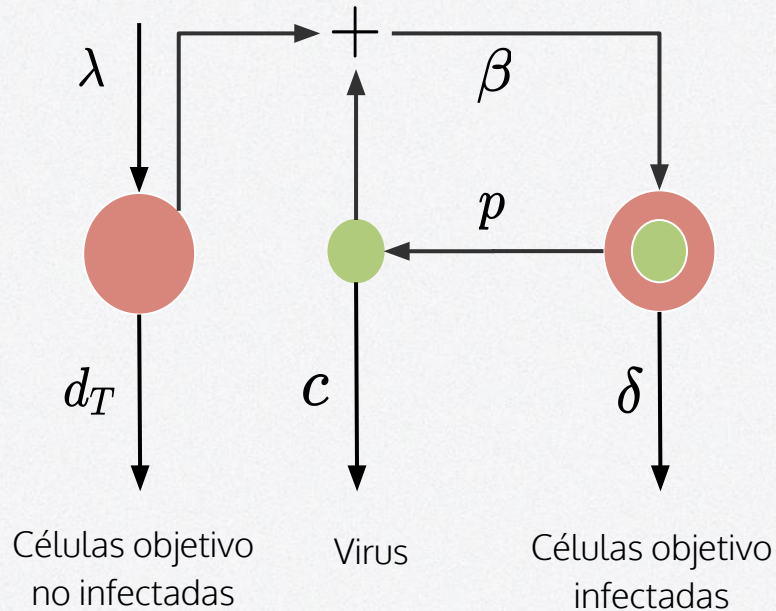
Modelado matemático de la infección por VIH

Supuestos y ecuaciones

Supuestos



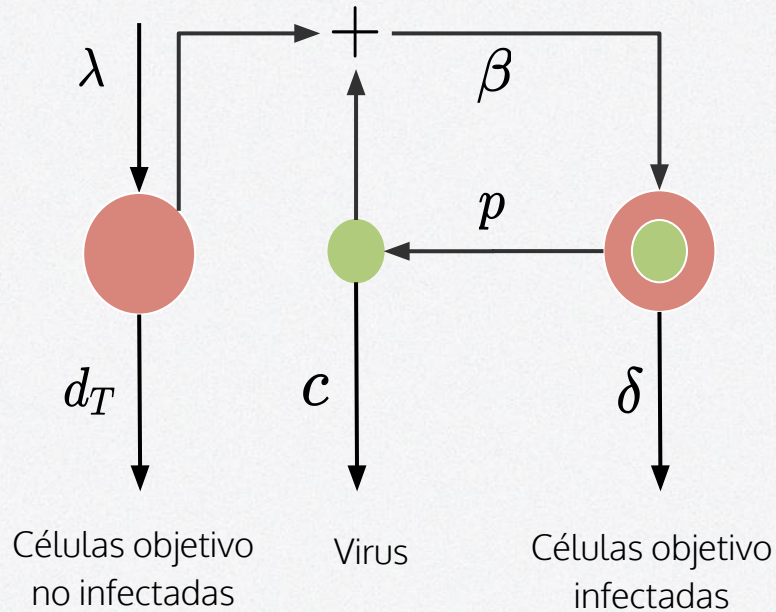
Supuestos



CD4+ T

- Células objetivo (Target) no infectadas: **T**
- Células infectadas: **I**
- Virus libre: **V**
- Tasa constante de producción de células objetivo: λ
- Tasa de muerte de célula objetivo: d_T
- Tasa de infección: β
- Tasa de muerte de células infectadas: δ
- Tasa constante de producción de virus libres producidos por células infectadas: p
- Tasa de eliminación de la circulación por virus: c

Ecuaciones



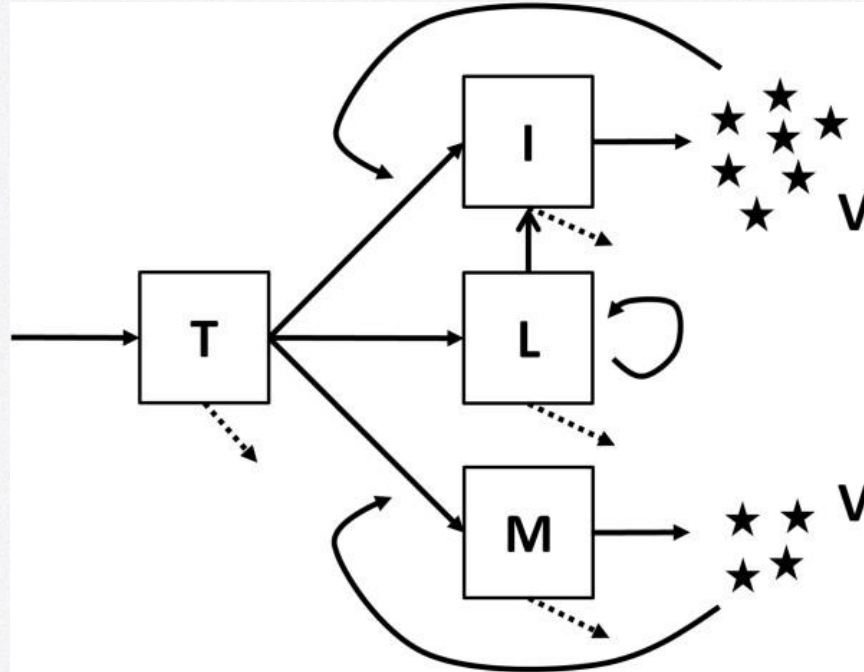
$$\frac{dT}{dt} = \lambda - d_T T - \beta VT$$

$$\frac{dI}{dt} = \beta VT - \delta I$$

$$\frac{dV}{dt} = pI - cV$$

$$\delta > d_T$$

Ecuaciones



Perelson, A. S., & Ribeiro, R. M. (2013). Modeling the within-host dynamics of HIV infection..

Simulación

$$\frac{dT}{dt} = \lambda - d_T T - \beta VT$$

$$\frac{dI}{dt} = \beta VT - \delta I$$

$$\frac{dV}{dt} = pI - cV$$

$$T_0 = 2 \times 10^5 \text{ copias. ml}^{-1}$$

$$I_0 = 0 \text{ copias. ml}^{-1}$$

$$V_0 = 5 \times 10^4 \text{ copias. ml}^{-1}$$

$$\lambda = 10^4 \text{ celulas. ml}^{-1} \cdot \text{dia}^{-1}$$

$$d_T = 0.01 \text{ dia}^{-1}$$

$$\beta = 8 \times 10^{-7} \text{ ml. copia}^{-1} \cdot \text{dia}^{-1}$$

$$\delta = 0.7 \text{ dia}^{-1}$$

$$p = 100 \text{ dia}^{-1}$$

$$c = 13 \text{ dia}^{-1}$$

Resultados

$$\frac{dT}{dt} = \lambda - d_T T - \beta VT$$

$$\frac{dI}{dt} = \beta VT - \delta I$$

$$\frac{dV}{dt} = pI - cV$$

$$T_0 = 2 \times 10^5 \text{ copias. ml}^{-1}$$

$$I_0 = 0 \text{ copias. ml}^{-1}$$

$$V_0 = 5 \times 10^4 \text{ copias. ml}^{-1}$$

$$\lambda = 10^4 \text{ celulas. ml}^{-1} \cdot \text{dia}^{-1}$$

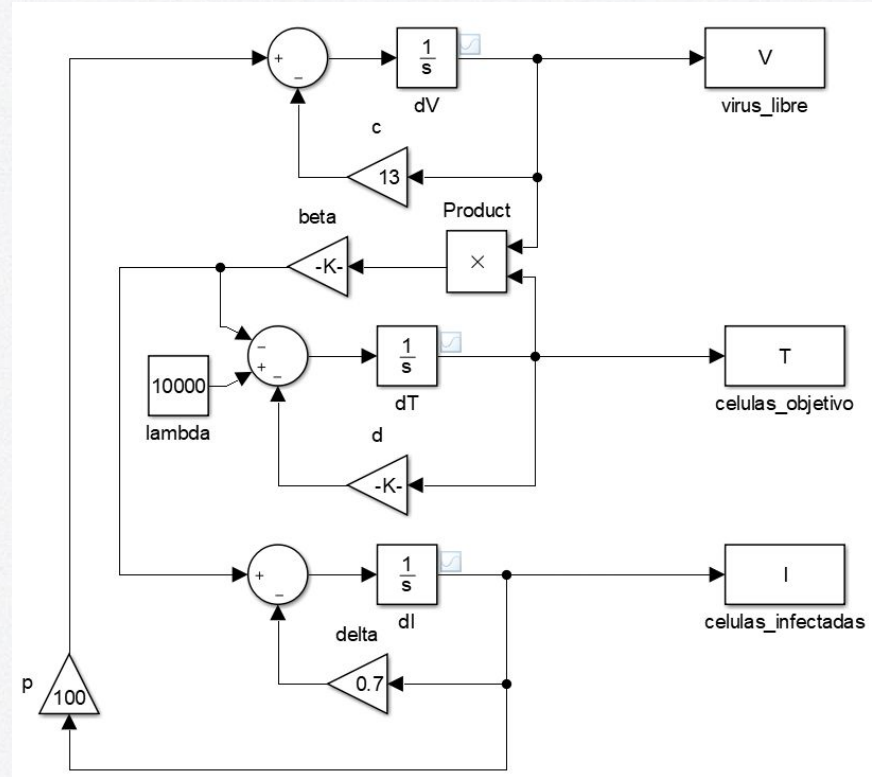
$$d_T = 0.01 \text{ dia}^{-1}$$

$$\beta = 8 \times 10^{-7} \text{ ml. copia}^{-1} \cdot \text{dia}^{-1}$$

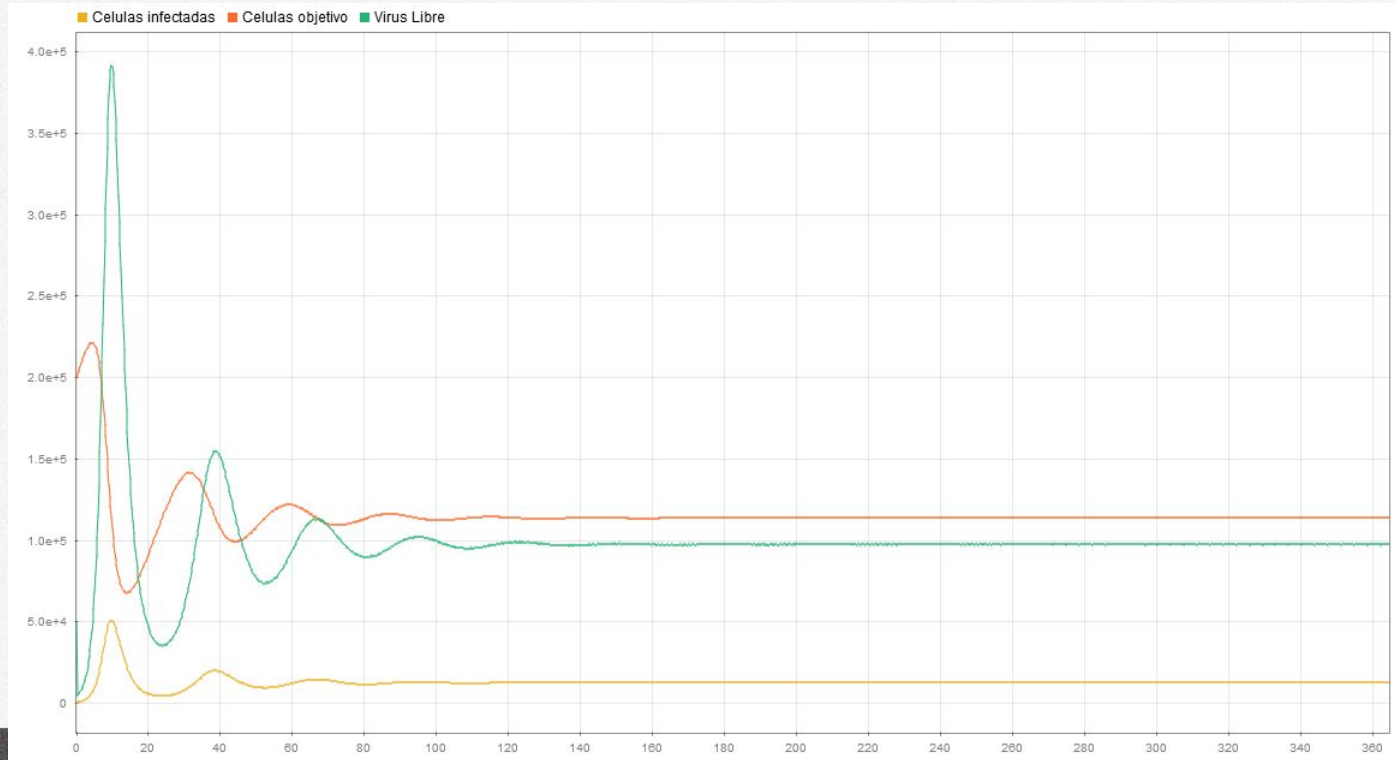
$$\delta = 0.7 \text{ dia}^{-1}$$

$$p = 100 \text{ dia}^{-1}$$

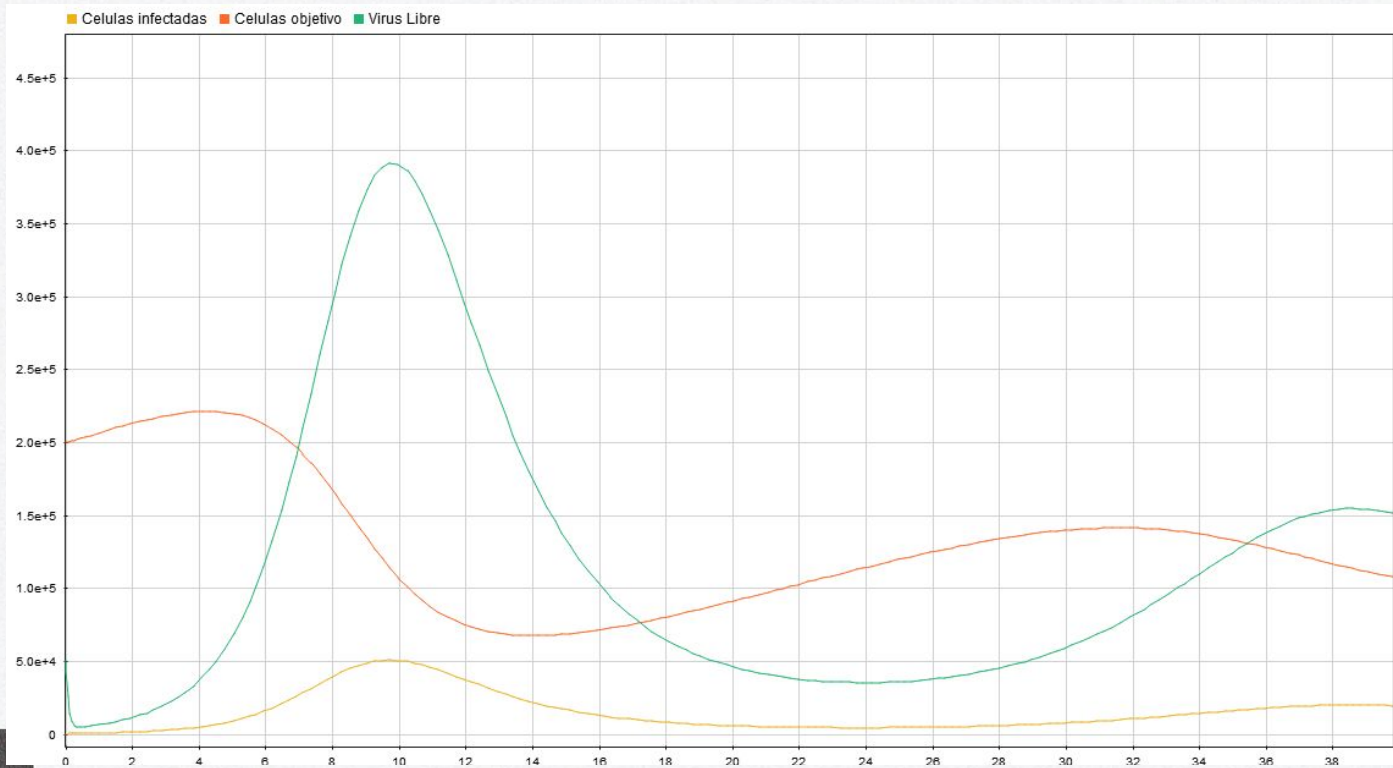
$$c = 13 \text{ dia}^{-1}$$



Resultados



Resultados





3

Modelos de tratamientos antirretrovirales

Modelo de Perelson y de Adams & Banks.

Modelo de tratamiento antirretroviral

MODELO DE PERELSON ET. AL.

Incluir efectos de terapias antirretrovirales (TAR):

- Inhibición de transcriptasa reversa :
 - Previene el establecimiento de una infección productiva.
- Inhibición de proteasa:
 - Previene la maduración de viriones en partículas infecciosas.

Modelo de tratamiento antirretroviral

MODELO DE PERELSON ET. AL.

Incluir efectos de terapias antirretrovirales (TAR):

- Inhibición de transcriptasa reversa :
 - Previene el establecimiento de una infección productiva (el virus no infecta).
- Inhibición de proteasa:
 - Previene la maduración de viriones en partículas infecciosas.



ERTI : Efectividad del inhibidor de transcriptasa reversa

Modelo de tratamiento antirretroviral

MODELO DE PERELSON ET. AL.

Incluir efectos de terapias antirretrovirales (TAR):

- Inhibición de transcriptasa reversa :

- Previene el establecimiento de una infección productiva (el virus no infecta).



ϵ_{RTI} : Efectividad del inhibidor de transcriptasa reversa

- Inhibición de proteasa:

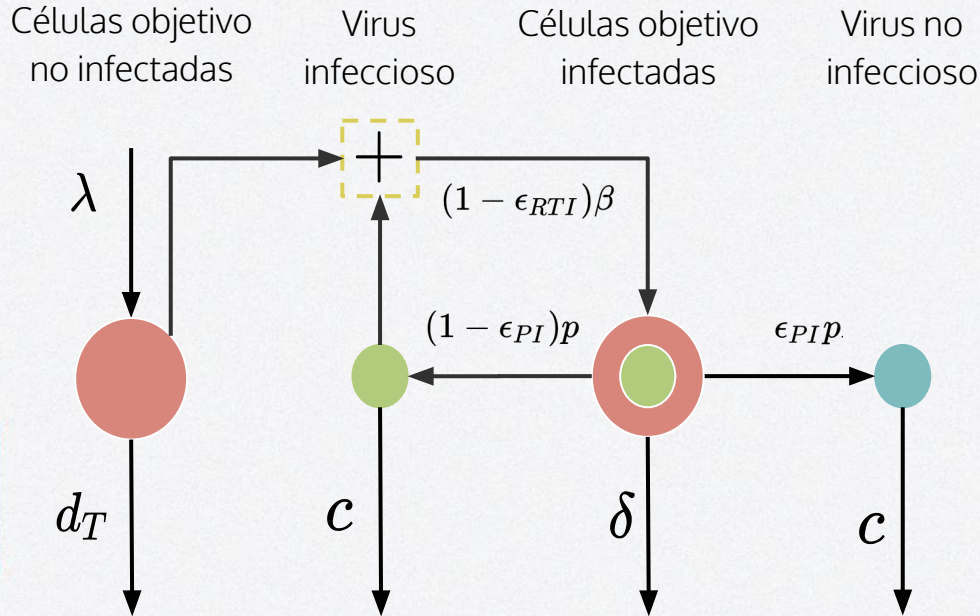
- Previene la maduración de viriones en partículas infecciosas.



ϵ_{PI} : Efectividad del inhibidor de proteasa

Modelo de tratamiento antirretroviral

MODELO DE PERELSON ET. AL.

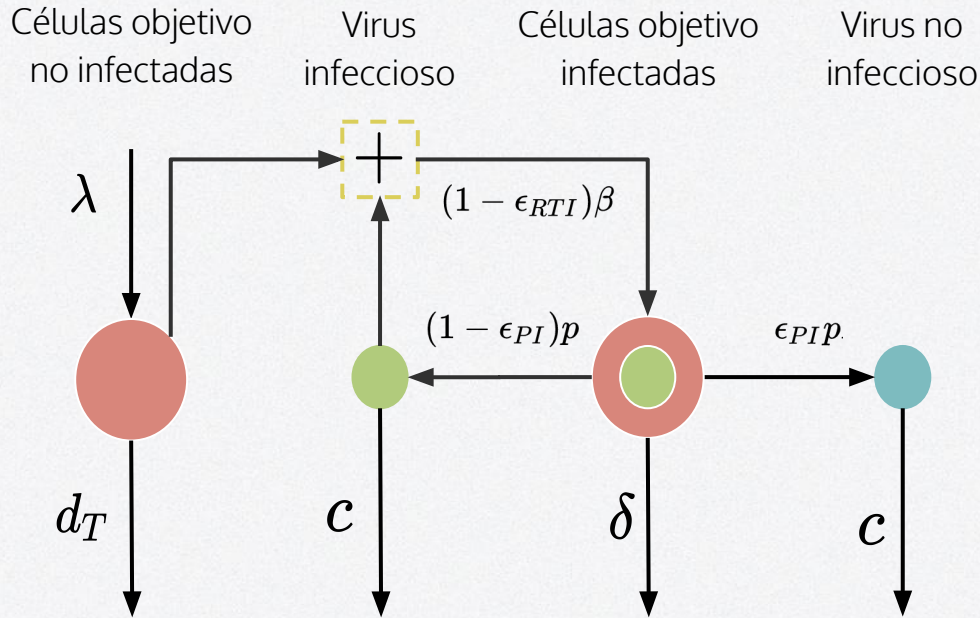


ϵ_{RTI} : Efectividad del inhibidor de transcriptasa reversa

ϵ_{PI} : Efectividad del inhibidor de proteasa

Modelo de tratamiento antirretroviral

MODELO DE PERELSON ET. AL.



$$\frac{dT}{dt} = \lambda - d_T T - (1 - \epsilon_{RTI})\beta V_I T$$

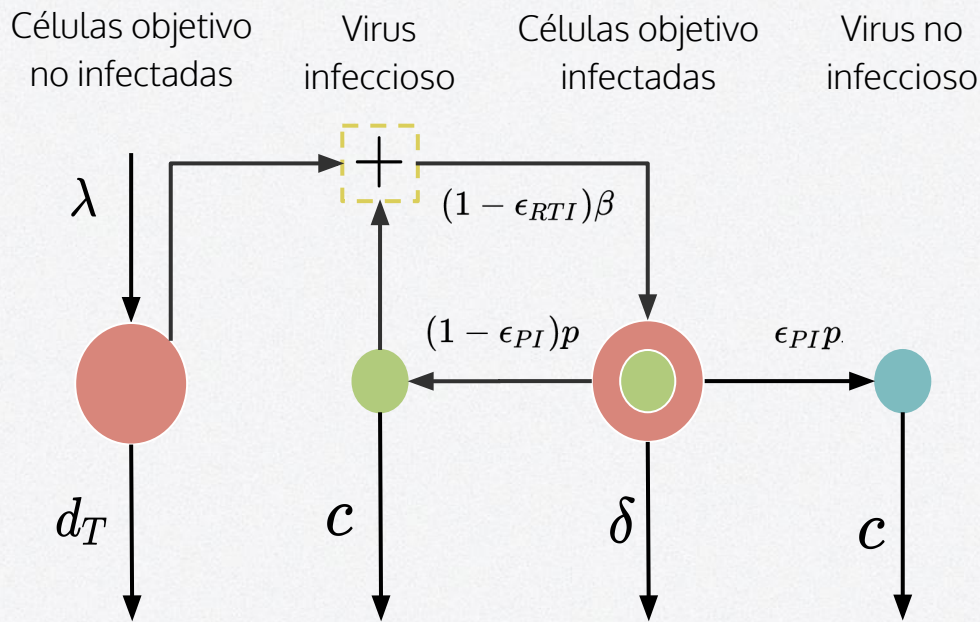
$$\frac{dI}{dt} = (1 - \epsilon_{RTI})\beta V_I T - \delta I$$

$$\frac{dV_I}{dt} = (1 - \epsilon_{PI})p I - c V_I$$

$$\frac{dV_{NI}}{dt} = \epsilon_{PI}p I - c V_{NI}$$

Modelo de tratamiento antirretroviral

MODELO DE PERELSON ET. AL.



$$\frac{dT}{dt} = \lambda - d_T T - (1 - \epsilon_{RTI})\beta V_I T$$

$$\frac{dI}{dt} = (1 - \epsilon_{RTI})\beta V_I T - \delta I$$

$$\frac{dV_I}{dt} = (1 - \epsilon_{PI})p I - c V_I$$

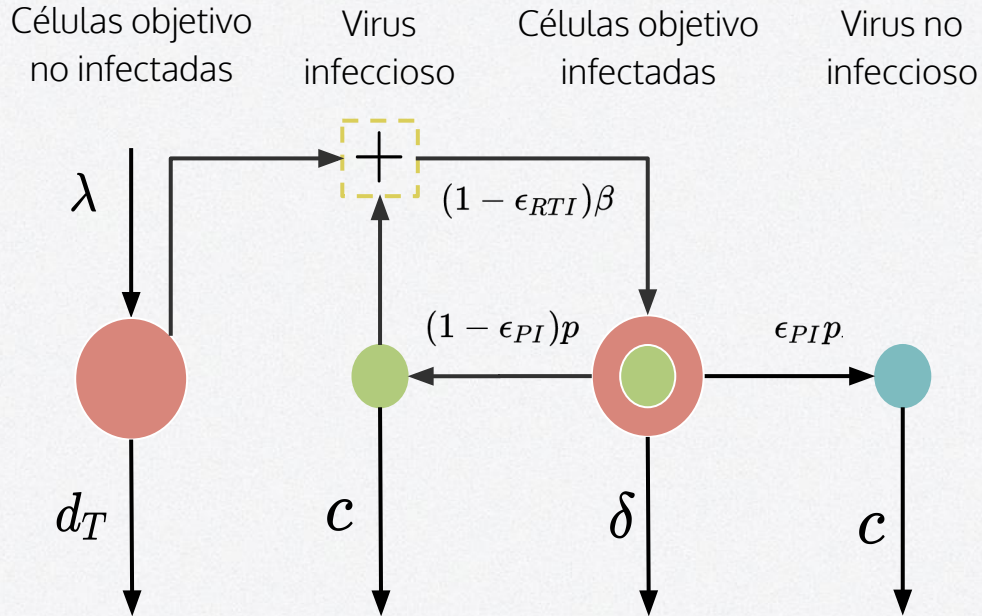
$$\frac{dV_{NI}}{dt} = \epsilon_{PI}p I - c V_{NI}$$

Virus con capacidad infecciosa

Virus con capacidad infecciosa inhibida

Modelo de tratamiento antirretroviral

MODELO DE PERELSON ET. AL.



$$\frac{dT}{dt} = \lambda - d_T T - (1 - \epsilon_{RTI}) \beta V_I T$$

$$\frac{dI}{dt} = (1 - \epsilon_{RTI}) \beta V_I T - \delta I$$

$$\frac{dV_I}{dt} = (1 - \epsilon_{PI}) p I - c V_I$$

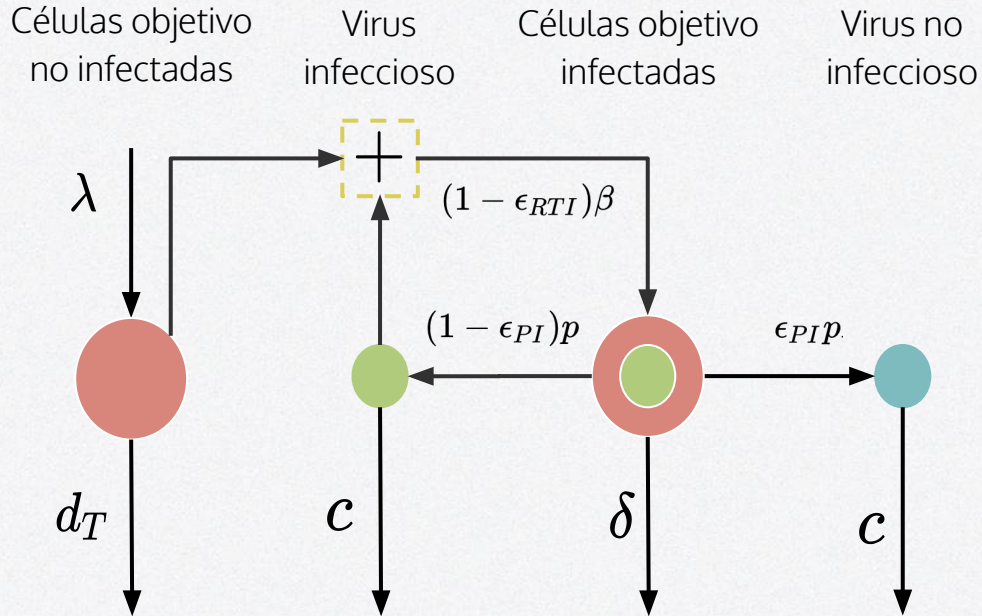
$$\frac{dV_{NI}}{dt} = \epsilon_{PI} p I - c V_{NI}$$

ϵ_{RTI} : Efectividad del inhibidor de transcriptasa reversa

$$0 < \epsilon_{RTI} < 1$$

Modelo de tratamiento antirretroviral

MODELO DE PERELSON ET. AL.



$$\frac{dT}{dt} = \lambda - d_T T - (1 - \epsilon_{RTI})\beta V_I T$$

$$\frac{dI}{dt} = (1 - \epsilon_{RTI})\beta V_I T - \delta I$$

$$\frac{dV_I}{dt} = (1 - \epsilon_{PI})pI - cV_I$$

$$\frac{dV_{NI}}{dt} = \epsilon_{PI}pI - cV_{NI}$$

ϵ_{PI} : Efectividad del inhibidor de proteasa

$$0 < \epsilon_{PI} < 1$$

Simulación

$$\frac{dT}{dt} = \lambda - d_T T - (1 - \epsilon_{RTI})\beta V_I T$$

$$\frac{dI}{dt} = (1 - \epsilon_{RTI})\beta V_I T - \delta I$$

$$\frac{dV_I}{dt} = (1 - \epsilon_{PI})pI - cV_I$$

$$\frac{dV_{NI}}{dt} = \epsilon_{PI}pI - cV_{NI}$$

$$T_0 = 2 \times 10^5 \text{ copias. ml}^{-1}$$

$$I_0 = 0 \text{ copias. ml}^{-1}$$

$$V_0 = 5 \times 10^4 \text{ copias. ml}^{-1}$$

$$\lambda = 10^4 \text{ células. ml}^{-1}. \text{ dia}^{-1}$$

$$d_T = 0.01 \text{ dia}^{-1}$$

$$\beta = 8 \times 10^{-7} \text{ ml. copia}^{-1}. \text{ dia}^{-1}$$

$$\delta = 0.7 \text{ dia}^{-1}$$

$$p = 100 \text{ dia}^{-1}$$

$$c = 13 \text{ dia}^{-1}$$

$$0 < \epsilon_{RTI} < 1$$

$$0 < \epsilon_{PI} < 1$$

(Probar distintos niveles de efectividad del tratamiento, alternando una única terapia por simulación)

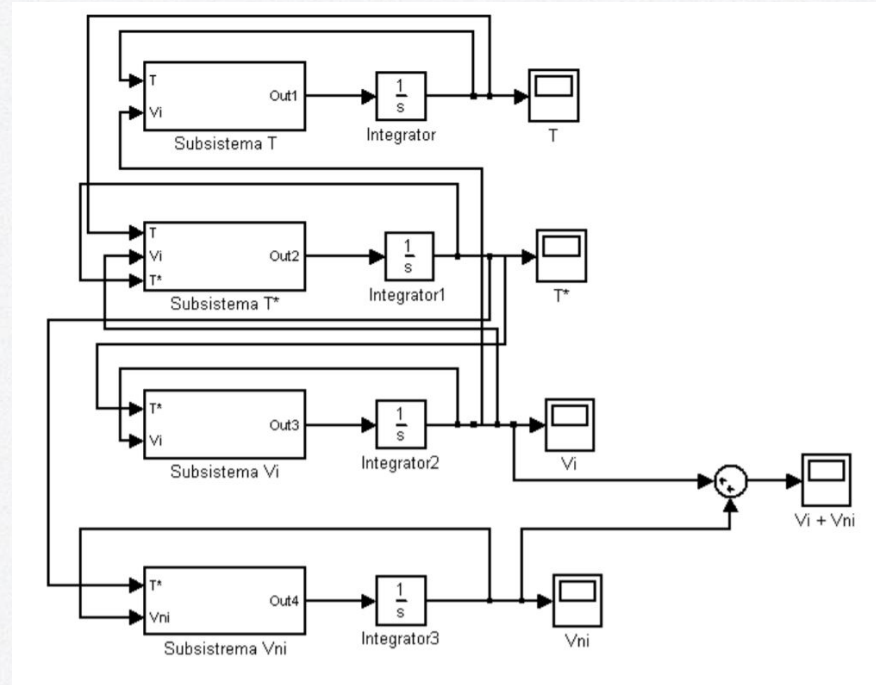
Resultados

$$\frac{dT}{dt} = \lambda - d_T T - (1 - \epsilon_{RTI})\beta V_I T$$

$$\frac{dI}{dt} = (1 - \epsilon_{RTI})\beta V_I T - \delta I$$

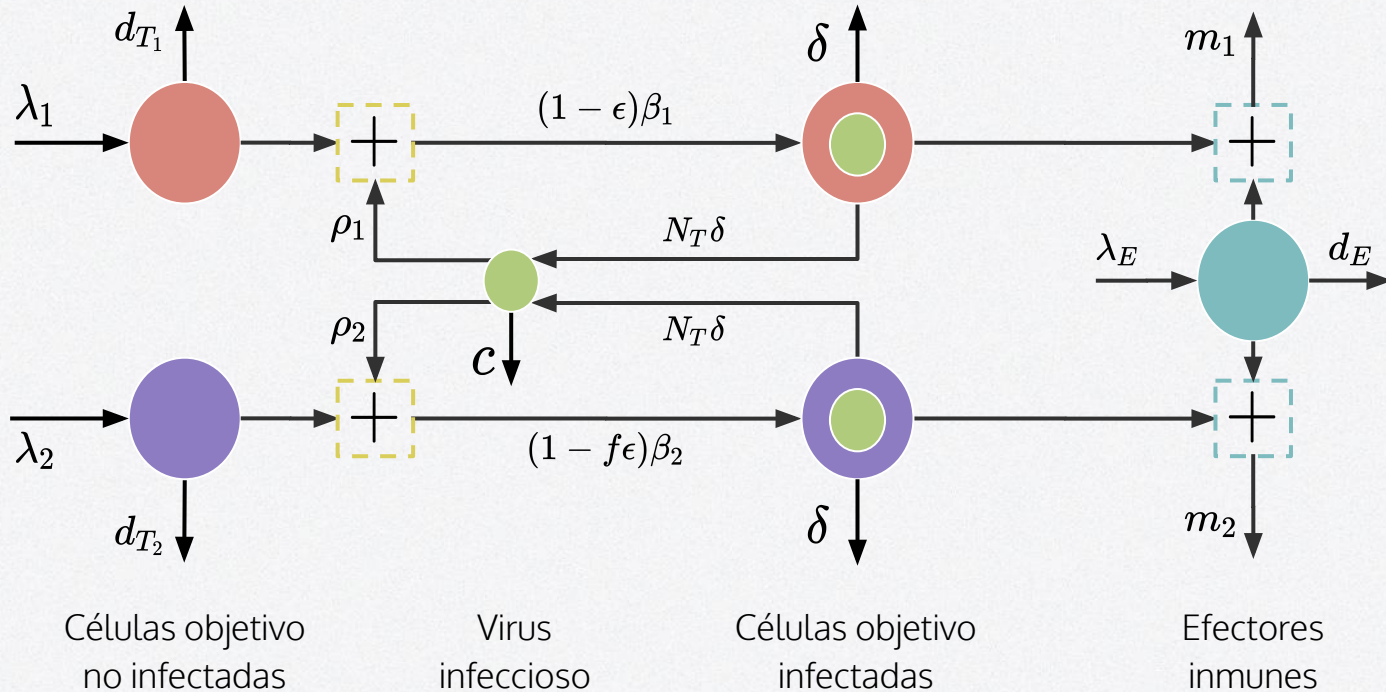
$$\frac{dV_I}{dt} = (1 - \epsilon_{PI})pI - cV_I$$

$$\frac{dV_{NI}}{dt} = \epsilon_{PI}pI - cV_{NI}$$



Modelo de tratamiento antirretroviral: DOS POBLACIONES DE CÉLULAS OBJETIVO

MODELO DE ADAMS & BANKS ET. AL.



Modelo de tratamiento antirretroviral:

DOS POBLACIONES DE CÉLULAS OBJETIVO

MODELO DE ADAMS & BANKS ET. AL.

$$\frac{dT_1}{dt} = \lambda_1 - d_{T_1} T_1 - (1 - \epsilon)\beta_1 V T_1$$

$$\frac{dT_2}{dt} = \lambda_2 - d_{T_2} T_2 - (1 - f\epsilon)\beta_2 V T_2$$

$$\frac{dI_1}{dt} = (1 - \epsilon)\beta_1 V T_1 - \delta I_1 - m_1 E I_1$$

$$\frac{dI_2}{dt} = (1 - f\epsilon)\beta_2 V T_2 - \delta I_2 - m_2 E I_2$$

$$\frac{dV}{dt} = N_T \delta (I_1 + I_2) - cV - [(1 - \epsilon)\rho_1 \beta_1 T_1 + (1 - f\epsilon)\rho_2 \beta_2 T_2] V$$

$$\frac{dE}{dt} = \lambda_E + \frac{b_E (I_1 + I_2)}{(I_1 + I_2) + K_b} E - \frac{d_E (I_1 + I_2)}{(I_1 + I_2) + K_d} E - \delta_E E$$

Modelo de tratamiento antirretroviral:

DOS POBLACIONES DE CÉLULAS OBJETIVO

MODELO DE ADAMS & BANKS ET. AL.

$$\frac{dT_1}{dt} = \lambda_1 - d_{T_1} T_1 - (1 - \epsilon)\beta_1 VT_1$$

$$\frac{dT_2}{dt} = \lambda_2 - d_{T_2} T_2 - (1 - f\epsilon)\beta_2 VT_2$$

$$\frac{dI_1}{dt} = (1 - \epsilon)\beta_1 VT_1 - \delta I_1 - m_1 EI_1$$

$$\frac{dI_2}{dt} = (1 - f\epsilon)\beta_2 VT_2 - \delta I_2 - m_2 EI_2$$

$$\frac{dV}{dt} = N_T \delta (I_1 + I_2) - cV - [(1 - \epsilon)\rho_1 \beta_1 T_1 + (1 - f\epsilon)\rho_2 \beta_2 T_2] V$$

$$\frac{dE}{dt} = \lambda_E + \frac{b_E(I_1 + I_2)}{(I_1 + I_2) + K_b} E - \frac{d_E(I_1 + I_2)}{(I_1 + I_2) + K_d} E - \delta_E E$$

Modelo de tratamiento antirretroviral:

DOS POBLACIONES DE CÉLULAS OBJETIVO

MODELO DE ADAMS & BANKS ET. AL.

$$\frac{dT_1}{dt} = \lambda_1 - d_{T_1} T_1 - (1 - \epsilon)\beta_1 VT_1$$

$$\frac{dT_2}{dt} = \lambda_2 - d_{T_2} T_2 - (1 - f\epsilon)\beta_2 VT_2$$

$$\frac{dI_1}{dt} = (1 - \epsilon)\beta_1 VT_1 - \delta I_1 - m_1 EI_1$$

$$\frac{dI_2}{dt} = (1 - f\epsilon)\beta_2 VT_2 - \delta I_2 - m_2 EI_2$$

$$\frac{dV}{dt} = N_T \delta (I_1 + I_2) - cV - [(1 - \epsilon)\rho_1 \beta_1 T_1 + (1 - f\epsilon)\rho_2 \beta_2 T_2] V$$

$$\frac{dE}{dt} = \lambda_E + \frac{b_E(I_1 + I_2)}{(I_1 + I_2) + K_b} E - \frac{d_E(I_1 + I_2)}{(I_1 + I_2) + K_d} E - \delta_E E$$

Modelo de tratamiento antirretroviral:

DOS POBLACIONES DE CÉLULAS OBJETIVO

MODELO DE ADAMS & BANKS ET. AL.

$$\frac{dT_1}{dt} = \lambda_1 - d_{T_1} T_1 - (1 - \epsilon)\beta_1 VT_1$$

$$\frac{dT_2}{dt} = \lambda_2 - d_{T_2} T_2 - (1 - f\epsilon)\beta_2 VT_2$$

$$\frac{dI_1}{dt} = (1 - \epsilon)\beta_1 VT_1 - \delta I_1 - m_1 EI_1$$

$$\frac{dI_2}{dt} = (1 - f\epsilon)\beta_2 VT_2 - \delta I_2 - m_2 EI_2$$

$$\frac{dV}{dt} = N_T \delta (I_1 + I_2) - cV - [(1 - \epsilon)\rho_1 \beta_1 T_1 + (1 - f\epsilon)\rho_2 \beta_2 T_2] V$$

$$\frac{dE}{dt} = \lambda_E + \frac{b_E(I_1 + I_2)}{(I_1 + I_2) + K_b} E - \frac{d_E(I_1 + I_2)}{(I_1 + I_2) + K_d} E - \delta_E E$$

Modelo de tratamiento antirretroviral: DOS POBLACIONES DE CÉLULAS OBJETIVO

MODELO DE ADAMS & BANKS ET. AL.

Parameter	Value	Units	Description
λ_1	10,000	$\frac{\text{cells}}{\text{ml} \cdot \text{day}}$	Target cell type 1 production (source) rate
d_1	0.01**	$\frac{1}{\text{day}}$	Target cell type 1 death rate
ε	$\in [0, 1]$	–	Population 1 treatment efficacy
k_1	8.0×10^{-7}	$\frac{\text{ml}}{\text{virions} \cdot \text{day}}$	Population 1 infection rate
λ_2	31.98	$\frac{\text{cells}}{\text{ml} \cdot \text{day}}$	Target cell type 2 production (source) rate
d_2	0.01**	$\frac{1}{\text{day}}$	Target cell type 2 death rate
f	0.34 ($\in [0, 1]$)	–	Treatment efficacy reduction in population 2
k_2	1×10^{-4}	$\frac{\text{ml}}{\text{virions} \cdot \text{day}}$	Population 2 infection rate
δ	0.7*	$\frac{1}{\text{day}}$	Infected cell death rate
m_1	1.0×10^{-5}	$\frac{\text{ml}}{\text{cells} \cdot \text{day}}$	Immune-induced clearance rate for population 1
m_2	1.0×10^{-5}	$\frac{\text{ml}}{\text{cells} \cdot \text{day}}$	Immune-induced clearance rate for population 2

Extraído y modificado de Adams, B. M., Banks, H. T., Davidian, M., Kwon, H. D., Tran, H. T., Wynne, S. N., & Rosenberg, E. S. (2005). HIV dynamics: modeling, data analysis, and optimal treatment protocols.

Modelo de tratamiento antirretroviral: DOS POBLACIONES DE CÉLULAS OBJETIVO

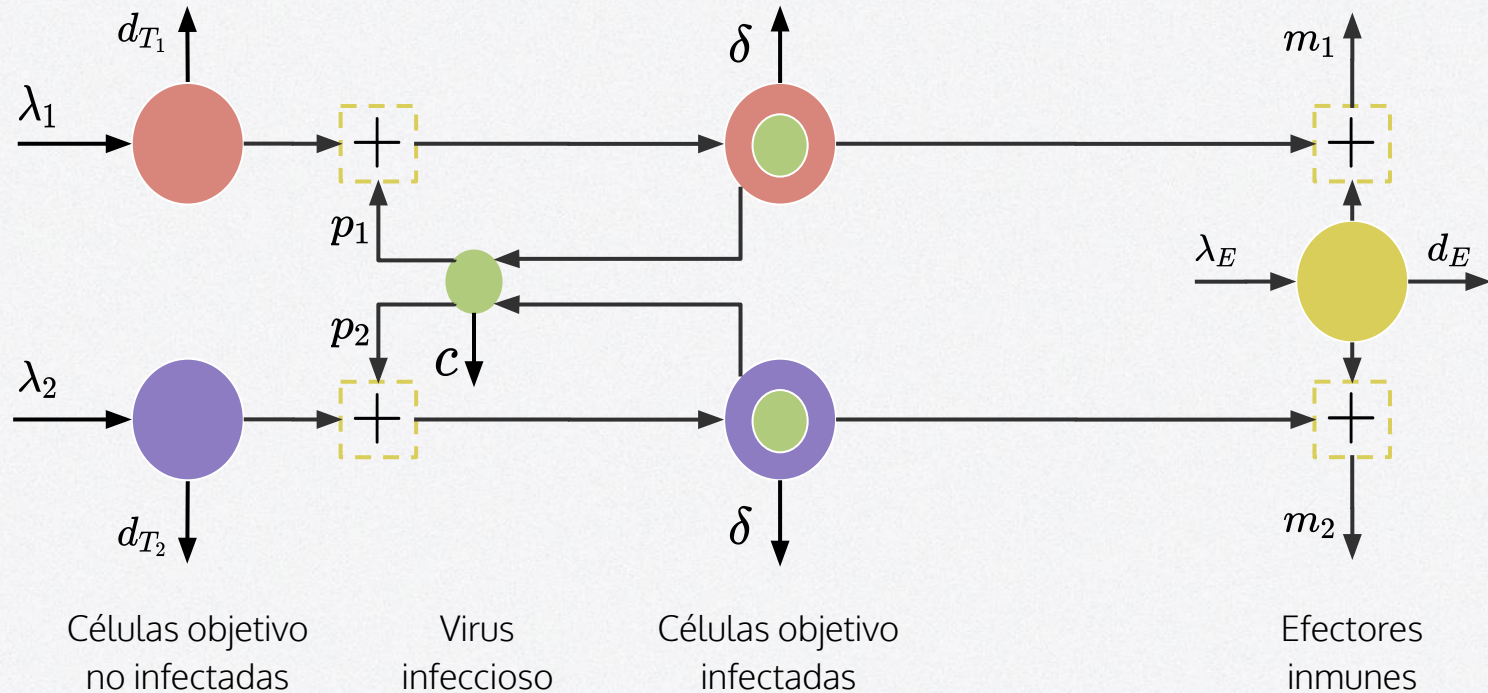
MODELO DE ADAMS & BANKS ET. AL.

Parameter	Value	Units	Description
N_T	100*	$\frac{\text{virions}}{\text{cell}}$	Virions produced per infected cell
c	13*	$\frac{1}{\text{day}}$	Virus natural death rate
ρ_1	1	$\frac{\text{virions}}{\text{cell}}$	Average number virions infecting a type 1 cell
ρ_2	1	$\frac{\text{virions}}{\text{cell}}$	Average number virions infecting a type 2 cell
λ_E	1	$\frac{\text{cells}}{\text{ml} \cdot \text{day}}$	Immune effector production (source) rate
b_E	0.3	$\frac{1}{\text{day}}$	Maximum birth rate for immune effectors
K_b	100	$\frac{\text{cells}}{\text{ml}}$	Saturation constant for immune effector birth
d_E	0.25	$\frac{1}{\text{day}}$	Maximum death rate for immune effectors
K_d	500	$\frac{\text{cells}}{\text{ml}}$	Saturation constant for immune effector death
δ_E	0.1*	$\frac{1}{\text{day}}$	Natural death rate for immune effectors

Extraído y modificado de Adams, B. M., Banks, H. T., Davidian, M., Kwon, H. D., Tran, H. T., Wynne, S. N., & Rosenberg, E. S. (2005). HIV dynamics: modeling, data analysis, and optimal treatment protocols.

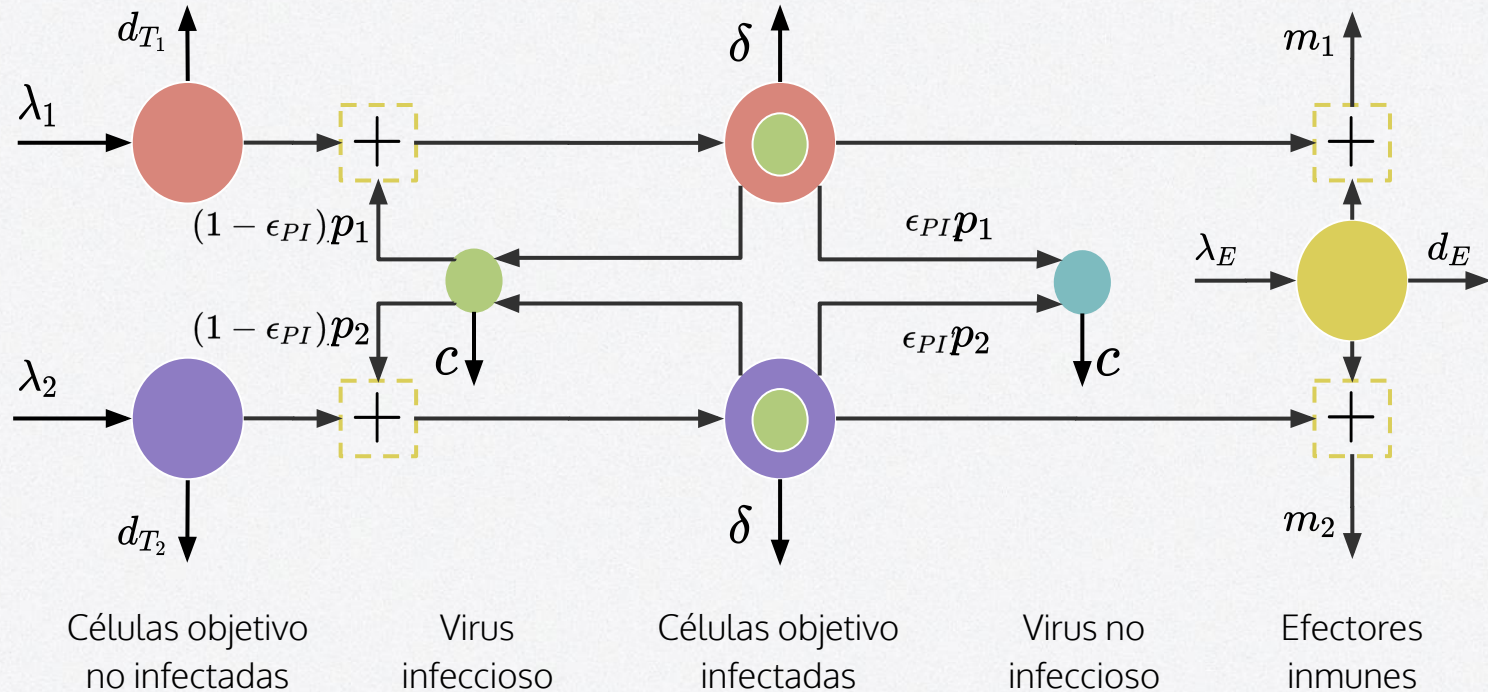
Modelo de tratamiento antirretroviral: DOS POBLACIONES DE CÉLULAS OBJETIVO

MODELO DE ADAMS & BANKS ET. AL.



Modelo de tratamiento antirretroviral: DOS POBLACIONES DE CÉLULAS OBJETIVO

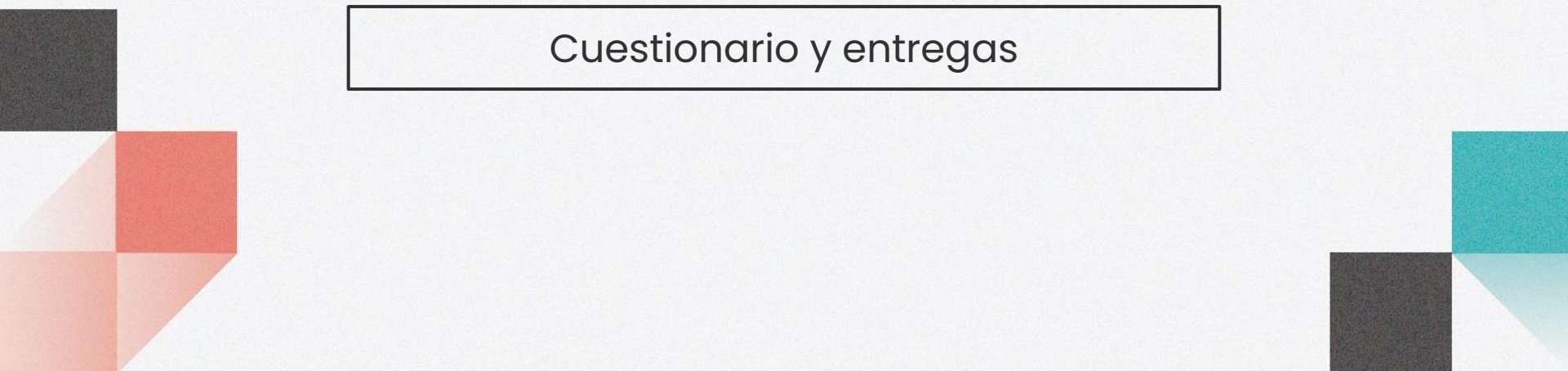
MODELO DE ADAMS & BANKS ET. AL.





4

Tarea



Cuestionario y entregas

Quedan pendientes las tareas:

- Modelo Epidemiológico + Reentrega de TP2
- Modelo de Regulación Glucosa-Insulina
- Modelo de infección por VIH



Sábado 24/09 - 23:59hs



Sábado 01/10 - 23:59hs

Quedan pendientes las tareas:



Modelo de Regulación Glucosa-Insulina

- Realizar el modelado matemático de la regulación de Glucosa-Insulina
- Realizar la simulación del modelo, tanto para caso normal como para casos patológicos de Diabetes mellitus tipo I y II. Utilizar los valores de parámetros brindados en la clase práctica.
- Interpretar las curvas obtenidas en cada caso simulado.
- Presentar el trabajo a modo de informe.

Quedan pendientes las tareas:



Modelo de Regulación Glucosa-Insulina

- Realizar el modelado matemático de la Dinámica del Virus de VIH, y el modelado de la dinámica en pacientes bajo TAR de Perelson et al. y Adams, Banks et al. (2005) (Callaway-Perelson modificado).
- Realizar la simulación de los modelos, buscando para cada caso los valores y combinación de los parámetros (partir de los datos en clase).
- Interpretar los resultados obtenidos para cada modelo.
- Presentar el trabajo a modo de informe (adjuntando los modelos), que contenga un breve marco teórico del modelo y el sistema fisiológico implicado, además de la descripción de las actividades mencionadas anteriormente.



Bibliografía

- [1] Perelson, A. S., & Ribeiro, R. M. (2013). *Modeling the within-host dynamics of HIV infection*. BMC biology, 11 (1), 96.
- [2] Callaway, D. S., & Perelson, A. S. (2002). *HIV-1 infection and low steady state viral loads*. Bulletin of mathematical biology, 64(1), 29-64.
- [3] Adams, B. M., Banks, H. T., Davidian, M., Kwon, H. D., Tran, H. T., Wynne, S. N., & Rosenberg, E. S. (2005). *HIV dynamics: modeling, data analysis, and optimal treatment protocols*. Journal of Computational and Applied Mathematics, 184(1), 10-49.
- [4] SIMULINK (2002) *Model-Based and System-Based Design*. The MathWorks, Inc. 10
- [5] Chaturvedi, D. K. (2017). *Modeling and simulation of systems using MATLAB and Simulink*. CRC press
- [6] Herman, R. (2016). Solving Differential Equations Using SIMULINK. *Published by RL Herman, 259-268*.

¡Gracias!

¿Preguntas?

Lucía Lemes

✉ llemes@cup.edu.uy

CREDITS: This presentation template was created by **Slidesgo**, including icons by **Flaticon**, and infographics & images by **Freepik**