

UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA
INSTITUTO DE CIÊNCIAS EXATAS
BACHARELADO EM CIÊNCIA DA COMPUTAÇÃO

Modelo Matemático Acoplado da Resposta Imune para estudo de Desmielinização na Esclerose Múltipla

Matheus Avila Moreira de Paula

JUIZ DE FORA
FEVEREIRO, 2022

Modelo Matemático Acoplado da Resposta Imune para estudo de Desmielinização na Esclerose Múltipla

MATHEUS AVILA MOREIRA DE PAULA

Universidade Federal de Juiz de Fora
Instituto de ciências exatas
Departamento de ciência da computação
Bacharelado em Ciência da computação

Orientador: Bárbara de Melo Quintela

Coorientador: Marcelo Lobosco

JUIZ DE FORA
FEVEREIRO, 2022

MODELO MATEMÁTICO ACOPLADO DA RESPOSTA IMUNE
PARA ESTUDO DE DESMIELINIZAÇÃO NA ESCLEROSE
MÚLTIPLA

Matheus Avila Moreira de Paula

MONOGRAFIA SUBMETIDA AO CORPO DOCENTE DO INSTITUTO DE CIÊNCIAS
EXATAS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA, COMO PARTE INTE-
GRANTE DOS REQUISITOS NECESSÁRIOS PARA A OBTENÇÃO DO GRAU DE
BACHAREL EM CIÊNCIA DA COMPUTAÇÃO.

Aprovada por:

Bárbara de Melo Quintela
D.Sc em Modelagem Computacional

Marcelo Lobosco
D.Sc. em Engenharia de Sistemas e Computação

Ruy Freitas Reis
D.Sc em Modelagem Computacional

Alexandre Bittencourt Pigozzo
D.Sc em Modelagem Computacional

JUIZ DE FORA
15 DE FEVEREIRO, 2022

Aos meus amigos e irmãos.

A minha família, pelo apoio e sustento.

Resumo

A esclerose múltipla é uma doença caracterizada pelo ataque das próprias células do sistema imune às mielinas, às células que produzem mielina e aos neurônios. Por esse motivo a esclerose múltipla é considerada uma doença autoimune desmielinizante. Este trabalho tem como objetivo estudar a influência do sistema imune na esclerose múltipla através de um modelo matemático já conhecido na literatura, composto por equações diferenciais, acoplando-o a outro modelo matemático de equações diferenciais utilizado para representar a apresentação de antígenos no linfonodo. O novo modelo resultante visa representar as relações entre algumas populações do sistema imune inato e adaptativo com os oligodendrócitos no tecido cerebral, incluindo o processo de apresentação de antígeno no linfonodo periférico e seus desdobramentos no curso da doença. A validação da implementação do modelo da literatura é apresentada, bem como resultados preliminares do modelo acoplado.

Palavras-chave: Esclerose múltipla, equações diferenciais, imunologia computacional, autoimunidade, sistema imune.

Abstract

Multiple sclerosis is a disease characterized by the immune system cells attacking the myelin, the cells that produce myelin and the neurons. For this reason, multiple sclerosis is classified as an autoimmune and demyelinating disease. This work aims to study the influence of the immune system in multiple sclerosis through the coupling of two mathematical models, both based on differential equations. The first model is based on previous work from the literature, while the second one is a mathematical model that describes antigen presentation in the lymph node. The new model that results from this merge aims to represent the relationships between the populations of the innate and adaptive immune system cells with the oligodendrocytes within the brain tissue, including the antigen presentation process in the peripheral lymph node and its impacts in the course of the disease. The validation of the implementation based on the literature is presented, as well as the preliminary results of the new coupled model.

Keywords: Multiple sclerosis, differential equations, computational immunology, autoimmunity, immune system.

Agradecimentos

A todos os meus parentes, pelo encorajamento e apoio.

A professora Bárbara e ao professor Marcelo pela orientação, amizade e principalmente, pela paciência, sem a qual este trabalho não se realizaria.

Aos professores do Departamento de Ciência da Computação pelos seus ensinamentos e aos funcionários do curso, que durante esses anos, contribuíram de algum modo para o meu enriquecimento pessoal e profissional.

*“Pensar é antes de mais nada querer criar
um mundo”.*

Albert Camus (O mito de Sísifo)

Conteúdo

Lista de Figuras	7
Lista de Tabelas	8
Lista de Abreviações	9
1 Introdução	10
1.1 Contextualização	10
1.2 Motivação	10
1.3 Hipótese	12
1.4 Descrição do Problema e Objetivos	12
2 Embasamento teórico	13
2.1 Sistema Imune Humano	13
2.1.1 Sistema Imune Inato	13
2.1.2 Sistema Imune Adaptativo	14
2.1.3 Órgãos linfáticos secundários	17
2.1.4 Autoimunidade	17
2.2 Sistema Nervoso Central	19
2.2.1 Privilégio imunológico	19
2.3 Esclerose Múltipla	21
2.4 Modelos matemáticos	22
2.4.1 Modelos Relacionados a Autoimunidade	22
2.4.2 Modelos Relacionados a Esclerose Múltipla	23
2.4.3 Modelos com Resposta Imunológica	24
3 Método	26
3.1 Modelo de Lombardo <i>et al.</i> (2017)	26
3.2 Modelo proposto	28
3.3 Acoplamento dos modelos	28
3.3.1 Modelo do tecido cerebral	29
3.3.2 Modelo do linfonodo	33
3.4 Implementação e método numérico	37
4 Resultados	39
4.1 Modelo de Lombardo <i>et al.</i> (2017)	39
4.2 Modelo proposto	39
5 Conclusão	46
5.1 Trabalhos Futuros	46
A Apêndice	48
A.1 Versão adimensional do modelo proposto	48
Bibliografia	49

Lista de Figuras

2.1	Dinâmica de apresentação de antígenos a célula T. A célula dendrítica realiza fagocitose e migra para o linfonodo, onde faz a apresentação do antígeno à célula <i>helper</i> . Fonte: Adaptado de Coico e Sunshine (2010).	15
2.2	Células encontradas no SNC juntamente com a pia-máter e ventrículos. Fonte: Adaptado de Tortora (2016).	21
4.1	Evolução ao longo de 7 dias dos danos aos oligodendrócitos do modelo de Lombardo <i>et al.</i> (2017). Os danos no primeiro dia são condizentes com o a condição inicial de micróglia presente no centro. Na Figura (d) temos um resultado bem próximo ao encontrado pelos autores do modelo.	40
4.2	Evolução ao longo de 8 horas dos danos aos oligodendrócitos. Nossa condição inicial nos mostra que não temos nenhum oligodendrócito destruído em todo o tecido. Até 5 horas de simulação os resultados são bem semelhantes aos encontrados pelo modelo de Lombardo <i>et al.</i> (2017), mas depois de 8 horas de simulação os resultados encontrados exibem uma destruição quase que total dos oligodendrócitos, que não corresponde aos dados encontrados sobre tamanho de lesões e o tempo que levam para se formar(GOURRAUD <i>et al.</i> , 2013).	41
4.3	Evolução ao longo de 12 horas das células no linfonodo. Por volta das 7 horas de simulação vemos uma migração de células dendríticas para realizar a ativação das células T. Essas células T são então utilizadas pela ativação das células B. Por isso, vemos uma diminuição das células T e aumento das células B. De forma subsequente a essa ativação das células B temos uma produção de anticorpos.	42

Lista de Tabelas

4.1	Parâmetros do modelo conhecido na literatura. Lombardo <i>et al.</i> (2017) . . .	39
4.2	Condições iniciais das populações.	43
4.3	Parâmetros relacionados ao modelo do linfonodo.	44
4.4	Parâmetros relacionados ao modelo do linfonodo.	44
4.5	Parâmetros do tecido	45

Lista de Abreviações

EM	Esclerose múltipla
SNC	Sistema nervoso central
APC	<i>Antigen presenting cells</i>
EBV	Epstein-Barr Virus
TMEV	<i>Theiler's murine encephalomyelitis virus</i>
NK	<i>Natural Killer</i>
MHC	<i>major histocompatibility complex</i>
BCR	receptores das células B
TLC	<i>toll-like receptors</i>
EAIE	encefalomielite autoimune experimental
HLA	antígenos leucocitários humanos

1 Introdução

1.1 Contextualização

A esclerose múltipla (EM) é uma doença autoimune debilitante e progressiva, que ataca o sistema nervoso central (SNC), que leva a perda da mielina, de axônios e oligodendrócitos. Os oligodendrócitos são células responsáveis pela produção e manutenção da bainha de mielina. A mielina é uma substância lipídica que “encapa” os axônios e melhora a qualidade das sinapses dos neurônios. O sistema imune de pessoas com esclerose múltipla libera substâncias pró-inflamatórias que induzem a destruição dos oligodendrócitos e da bainha de mielina (LOMBARDO *et al.*, 2017).

Muito se discute sobre os mecanismos que levam o sistema imune a reagir contra suas próprias células. Alguns autores acreditam que as células apresentadoras de antígeno (*Antigen presenting cells*, (APC) em inglês) podem, sob determinadas circunstâncias, agir como se as proteínas das células do corpo humano fossem antígenos externos e iniciar uma resposta imune (IWAMI *et al.*, 2007; LUDEWIG *et al.*, 2016).

Uma outra hipótese também provável é que as células T, que são do sistema imune adaptativo, podem ser ativadas após contato com antígenos externos. Nesta hipótese, certos vírus, ao infectar o hospedeiro, podem gerar a ativação da resposta autoimune (BOUKHVALOVA *et al.*, 2019; GOODIN, 2009; BELLO-MORALES; ANDREU; LÓPEZ-GUERRERO, 2020; KAKALACHEVA; MÜNz; LÜNEMANN, 2011).

1.2 Motivação

Existiam cerca de 2,3 milhões de pessoas com EM ao redor do mundo em 2013. No Brasil, foram registrados 40.000 casos em 2013 (EINSTEIN, 2021). EM é diagnosticada principalmente entre os 20 e 30 anos. Isso indica que a EM afeta as pessoas por boa parte da suas vidas. A doença leva a grandes custos para os governos, as empresas e para as famílias, portanto afetando estas últimas tanto financeiramente quanto emocionalmente.

Na Europa é gasto até €77,000 por ano por pessoa com esclerose múltipla com cuidados médicos diretos. O custo total anual é de €15.5 bilhões (GIOVANNONI *et al.*, 2016).

Os principais sintomas percebidos na primeira consulta médica são: problemas sensoriais, motores, visuais e fadiga. Outros sintomas que podem aparecer durante a progressão da doença são: ansiedade, depressão, problemas para dormir, problemas sexuais e de equilíbrio, tremor, fadiga, entre outros. Os danos da doença começam de forma recorrente-remitente e com o tempo se tornam danos progressivos. Conforme os danos aumentam, mais incapazes e acamadas as pessoas se tornam (GIOVANNONI *et al.*, 2016).

Muito se discute quanto as causas da EM. Foram encontradas evidências de que fatores ambientais, não restrito ao âmbito familiar, levam a uma maior propensão de EM (KAKALACHEVA; MÜNZ; LÜNEMANN, 2011). Uma das causas pode ser a baixa exposição ao sol. Ela gera uma deficiência de vitamina D que pode tornar a criança mais suscetível a EM (GOODIN, 2009).

Foram encontradas correlações entre infecções do herpes simples virus-I (HSV-I) e a geração de danos no sistema nervoso central, levando a doença de Alzheimer ou EM (BOUKHVALOVA *et al.*, 2019). Algumas evidências indicam que a deficiência de vitamina D, seguida da infecção do Epstein-Barr Virus (EBV) pode levar a EM. Outras evidências mostram que a infecção pelo EBV é uma condição quase necessária para o desenvolvimento da EM. Quase todos os pacientes com EM também já tiveram EBV. Como quase 90% da população mundial tem EBV é difícil avaliar esta hipótese para entender como o EBV pode induzir a EM (GOODIN, 2009).

Existem diversos modelos matemáticos que representam doenças autoimunes, incluindo a esclerose múltipla (ALEXANDER; WAHL, 2011; CARNEIRO *et al.*, 2005; IWAMI *et al.*, 2007; ZHANG *et al.*, 2013). Lombardo *et al.* (2017) desenvolveram um modelo matemático que representa as dinâmicas espaciais do ataque do sistema imune, especificamente dos macrófagos aos oligodendrócitos. Zhang *et al.* (2013) representaram o ataque que a TMEV (do inglês *Theiler's murine encephalomyelitis virus* ou, em tradução livre, vírus da encefalomielite murina de Theiler) gera aos neurônios do sistema nervoso central de forma adimensional, enfatizando o tamanho de cada população. Um modelo semelhante ao utilizado por Lombardo *et al.* (2017) foi utilizado por Luca (2003) para

representar o surgimento de placas senis durante a doença de Alzheimer.

Até onde se sabe, não existe trabalho que modele de forma conjunta as dinâmicas das células apresentadoras de antígenos e as células do sistema imune adaptativo no linfonodo e as células do sistema imune inato e adaptativo no sistema nervoso central. Um acoplamento desse tipo já foi feito em cenários distintos, como para representar a ativação da resposta imunológica a bactéria *Staphylococcus aureus* no pulmão (QUINTELA; SANTOS; LOBOSCO, 2014).

1.3 Hipótese

Este trabalho almeja verificar se a seguinte hipótese é válida: “É possível representar a ativação da resposta imune no SNC no contexto da EM através do acoplamento do model bidimensional da esclerose múltipla usado em Lombardo *et al.* (2017) a um modelo usado para representar as dinâmicas nos linfonodos durante a resposta imune proposto por Quintela, Santos e Lobosco (2014)?”

1.4 Descrição do Problema e Objetivos

Com o propósito de responder a pergunta científica, inicialmente reproduziu-se um modelo matemático já conhecido na literatura (LOMBARDO *et al.*, 2017). Este modelo foi então estendido com o objetivo de representar as dinâmicas no linfonodo, e o seu impacto no SNC de uma pessoa que sofre de esclerose múltipla. Para este fim emprega-se a hipótese proposta por Iwami *et al.* (2007).

Assim, os objetivos específicos deste trabalho são:

- Implementar o modelo descrito em Lombardo *et al.* (2017);
- Estender o modelo de Lombardo *et al.* (2017) ao considerar as dinâmicas das células apresentadoras de antígenos e demais células do sistema imune no linfonodo;
- Realizar a implementação computacional do acoplamento do modelo do tecido com o do linfonodo utilizando para este fim a técnica apresentada em Quintela, Santos e Lobosco (2014);

2 Embasamento teórico

2.1 Sistema Imune Humano

O sistema imune humano serve para nos proteger de invasores externos (patógenos). O sistema imune pode ser dividido entre sistema imune inato sistema e adaptativo. O sistema imune inato está presente em todos os animais logo após o nascimento e é composto principalmente por células fagocíticas, sendo responsável por uma resposta rápida e não específica. O sistema imune complemento é formado por diversas proteínas que ajudam no combate a patógenos e faz parte do sistema imune inato. Por outro lado, o sistema imune adaptativo se fortalece ao longo da vida conforme vamos combatendo patógenos. (SOMPAYRAC, 2019).

Esta seção apresenta os principais componentes do sistema imune humano necessários para a compreensão deste trabalho.

2.1.1 Sistema Imune Inato

O Sistema Imune Inato é a primeira barreira encontrada por um patógeno. Ele é formado, entre outros mecanismos e células, pela pele e fagócitos(SOMPAYRAC, 2019).

Fagócitos

Fagócitos são todas as células capazes de realizar a fagocitose de patógenos. A fagocitose consiste no englobamento de patógenos em vesículas chamadas fagossomos. Então, o fagócito funde o fagossomo com uma outra vesícula, que contém substâncias capazes de digerir células, chamada lisossomo. Estas substâncias ficam em vesículas pois se ficassem livres dentro da célula elas destruiriam o próprio fagócito (SOMPAYRAC, 2019).

Um dos principais fagócitos é o monócito. Os monócitos ficam circulando pela corrente sanguínea e migram para o tecido através da sinalização de citocinas. Quando um monócito sai da corrente sanguínea, ele se diferencia em um macrófago. Dependendo

do tecido em que o macrófago chegou após sair da corrente sanguínea, ele recebe um nome. No pulmão os macrófagos recebem o nome de macrófagos alveolares, são chamados células de Kupffer no fígado, osteoclastos nos ossos e micróglia no sistema nervoso (LIMA *et al.*, 2007; ERIC *et al.*, 2014).

Uma das principais características dos macrófagos, e que os torna fundamentais para a resposta imune, é a capacidade de agir como uma APC. Para uma célula ser considerada APC, ela precisa ter o complexo de histocompatibilidade (MHC, no inglês) II e realizar co-estimulação. Outras células que podem agir como APC são as células dendríticas e as células B de memória durante a re-infecção (SOMPAYRAC, 2019). A Figura 2.1 apresenta estes mecanismos de apresentação de antígenos e co-estimulação.

Um outro tipo de célula que age como APC é a célula dendrítica. Esta célula possui diversos prolongamentos que se assemelham a dendritos. Estas células são encontradas principalmente na pele. Quando encontram e realizam a fagocitose de um antígeno, elas migram para os órgãos linfáticos secundários como, por exemplo, o linfonodo e fazem a apresentação do antígeno (SILVERTHORN, 2017).

2.1.2 Sistema Imune Adaptativo

O sistema imune adaptativo provê uma resposta específica para cada antígeno através da diversidade de reconhecimentos possíveis e da capacidade de memorizar de invasores e acelerar a resposta contra invasões subsequentes. Conforme as células do sistema imune adaptativo são criadas, elas formam receptores para reconhecer um único antígeno (TORTORA, 2016).

Os linfócitos são as principais células responsáveis pela resposta adaptativa a agentes externos. As principais subpopulações de linfócitos são as células B e T (SOMPAYRAC, 2019).

Linfócitos T

Linfócitos T podem exercer diversos papéis dependendo do estado em que se encontram. As células T *naive* circulam pelos linfonodos do corpo, através dos vasos linfáticos. Quando chega em um linfonodo, a célula T *naive* pode ser ativada por uma APC. Para

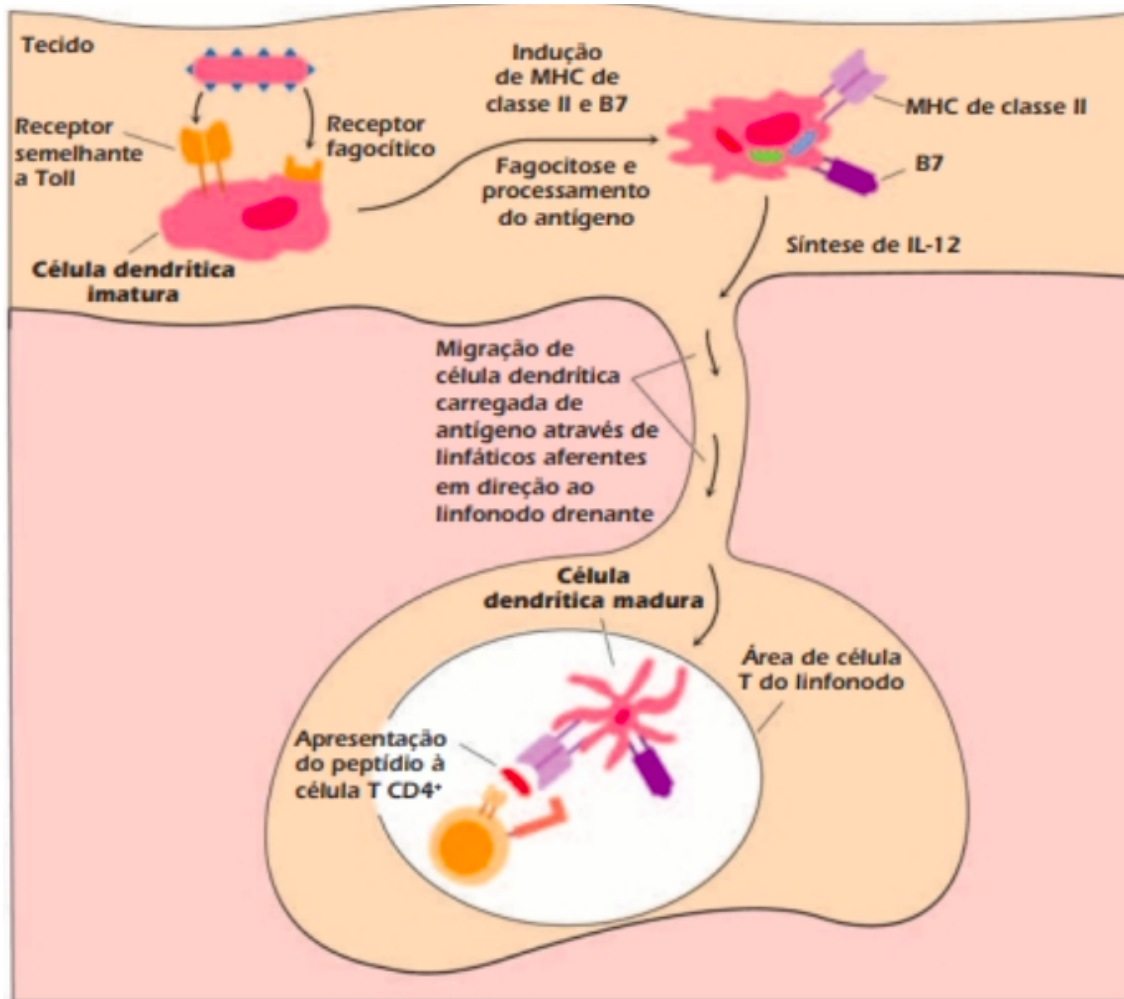


Figura 2.1: Dinâmica de apresentação de antígenos a célula T. A célula dendrítica realiza fagocitose e migra para o linfonodo, onde faz a apresentação do antígeno à célula *helper*. Fonte: Adaptado de Coico e Sunshine (2010).

que uma célula T seja ativada ela precisa reconhecer seu antígeno cognato, que deve ser apresentado no MHC II da APC. Além desse antígeno cognato, a célula T precisa de um co-estímulo para ser ativada. Esse co-estímulo é realizado pela ligação da proteína B7, que está presente nas APCs, com a proteína CD28, existente na superfície da célula T. Após serem ativadas, as células T podem se diferenciar em T *helper*, T regulatórias, T *killer*, estas últimas também chamadas de T citotóxicas (SOMPAYRAC, 2019).

As T regulatórias possuem um papel fundamental na contenção da população de células T. Elas realizam esse papel, principalmente, através da expressão de receptores CD25 que absorvem a interleucina-2 (IL-2)¹ e da transformação de moléculas ATP, que são pró-inflamatórias, em adenosina, que é anti-inflamatória (COICO; SUNSHINE, 2010).

As T citotóxicas destroem células que apresentam seu antígeno cognato por apop-

¹A IL-2 é uma citocina utilizada pelas células T para se multiplicarem

tose. A descoberta de que uma célula está infectada com o antígeno cognato se dá através do casamento entre os receptores da célula T (RCT) e o antígeno expresso no MHC I da célula (SOMPAYRAC, 2019).

A célula T *helper* pode produzir citocinas que induzem a ativação de macrófagos, ajudar as células B a produzirem anticorpos, recrutar neutrófilos e estimular a resposta inflamatória. Esse último fator pode acarretar em doenças autoimunes (COICO; SUNSHINE, 2010).

Linfócitos B

Assim como os linfócitos T, os linfócitos B ficam no estado *naive* até serem apresentados ao seu antígeno cognato. Neste estado elas ficam circulando pela corrente linfática e passam pelos linfonodos esperando serem ativadas. Existem dois mecanismos que permitem que a célula B *naive* se torne ativada. Um é totalmente dependente das células T e o outro é independente. Uma das formas da célula B se tornar ativada é através do contato com pelo menos dois epítopos do seu antígeno cognato e ser estimulada pela célula T *helper* também ativa. O processo onde dois receptores de célula B (BCR) precisam “encaixar” nos epítopos para se ativar é chamado de ligação cruzada (SOMPAYRAC, 2019).

O segundo mecanismo faz uso de múltiplas estimulações dos BCR, usando vários epítopos para substituir, parcialmente, a necessidade da co-estimulação pela célula T *helper*. Mesmo com múltiplas ligações cruzadas, a célula B precisa de mais um sinal para efetivamente se tornar ativada. Esse sinal é percebido pelos *toll-like receptors* (TLC) da célula B. Esses receptores reagem a sinais claros de que o corpo humano está sofrendo um ataque e induzem as células B a se tornarem ativas. Essa múltiplas estimulações cruzadas poderiam fazer com que a célula B se ativasse e reagisse contra células do próprio organismo. A necessidade da ativação do TLC faz com que as células B não reajam de forma equivocada a células do corpo humano (SOMPAYRAC, 2019).

Uma das principais vantagens da ativação das células B de forma independente das células T *helper* é que as células T *helper* só reconhecem proteínas. Consequentemente, se as células B não pudessem se ativar de forma independente das células T, não teríamos produção de anticorpos contra patógenos que expressam outras moléculas como

carboidratos e lipídeos (SOMPAYRAC, 2019).

Após serem ativadas, as células B começam a se proliferar. Estas células B podem se tornar células B de memória ou plasmócitos. Caso a célula se torne um plasmócito ela irá migrar para o baço ou para a medula espinhal e começam a produzir e exportar seus BCR (esses são os anticorpos). As células B de memória possuem uma maior propensão a circularem pelo sangue e tornam mais rápida a resposta imune contra uma reinfecção pelo seu antígeno cognato. Vale ressaltar que as células B só se tornam células de memória se forem ativadas pelo mecanismo dependente das células T *helper* (PLAYFAIR J.H.L.; CHAIN, 2013; SOMPAYRAC, 2019).

2.1.3 Órgãos linfáticos secundários

Os órgãos linfáticos secundários são os principais responsáveis por permitir que os linfócitos B e T circulem pelo corpo e maximizem a chance de serem apresentados a seus antígenos cognatos. A circulação é feita através dos vasos linfáticos. A apresentação de antígenos ocorre principalmente no baço e nos linfonodos, apesar de outros órgãos também possuírem áreas linfoides, a saber, o pulmão, a pele e o intestino (TORTORA, 2016). Com relação ao cérebro, temos uma saída de células pela meninge em direção aos linfonodos cervicais (LOUVEAU *et al.*, 2015).

Os linfonodos estão espalhados por todo o corpo. Neles podemos observar um fluxo de entrada e saída de linfa² e veias que permitem a saída do sangue. Os linfócitos podem entrar no linfonodo pela linfa ou pelo sangue, mas só podem sair pelos vasos linfáticos. Por sua vez, os antígenos podem ser opsonizados ou podem ser fagocitados por uma APC e levados ao linfonodo pela linfa (SOMPAYRAC, 2019).

2.1.4 Autoimunidade

A autoimunidade se refere a perda de tolerância a si, do inglês *self-tolerance*. Diversos fatores podem ser gatilhos para doenças autoimunes. Entre estes fatores, os genéticos são os mais bem corroborados pela ciência. Uma das evidências se refere a diversas doenças

²Linfa é o fluido extracelular que preenche os espaços entre as células nos vasos linfáticos (TORTORA, 2016)

reproduzidas em animais através de manipulações genéticas. Por exemplo, a EM possui a encefalomielite autoimune experimental (EAIE), induzida por injeção de antígenos, como seu equivalente em modelo animal. Apesar dos fatores genéticos terem influência nas doenças autoimunes, esta influência é poligênica, ou seja, cada gene confere apenas um pequeno aumento no risco de gerar a doença, enquanto que a combinação destes genes leva a um aumento substancial da probabilidade de desenvolver a doença (ROITT *et al.*, 2018).

Apesar de suscetibilidade ser poligênica, os antígenos leucocitários humanos (HLA) (SILVERTHORN, 2017), que é a associação genética com o MHC, apresenta o maior impacto em determinar se uma pessoa terá ou não uma doença autoimune. O HLA é um complexo de genes que codifica as proteínas da superfície das células e é responsável pela regulação do sistema imune (KAKALACHEVA; MÜNZN; LÜNEMANN, 2011; YOON, 2007). Para a EM, o alelo DR2 aumenta em 3% a chance de desenvolver a doença³. Outros genes que também influenciam na probabilidade de desenvolver doenças autoimunes são os que codificam citocinas, e.g. *IL-2* e *IL-21* (GARG; SMITH, 2015), seus receptores, *IL-7R* e *IL-23R* e moléculas co-estimuladoras, por exemplo, *CD40* (ROITT *et al.*, 2018)⁴.

Outro fator que possui grande relevância são os hormônios. No geral, as doenças autoimunes, incluindo a EM, são mais comuns em mulheres do que em homens e isso se deve, provavelmente, a fatores hormonais. Entre as pessoas com doenças autoimunes 75% são mulheres e as doenças autoimunes, de forma geral, se apresentam comumente entre os anos reprodutivos e atenuam durante a gravidez (ROITT *et al.*, 2018).

Enquanto os fatores genéticos estão bem elucidados e descritos, os fatores ambientais ainda não são muito bem compreendidos. Fatores como alimentação, remédios, exposição à luz e infecções não são muito claros e não parecem ter características comuns em todas, ou pelo menos na grande parte, as doenças autoimunes (ROITT *et al.*, 2018; GOODIN, 2009; KAKALACHEVA; MÜNZN; LÜNEMANN, 2011).

Um trabalho muito importante para o entendimento dos mecanismos que impedem a autoimunidade foi feito em modelos murinos, ou seja, ratos criados para experi-

³Mais informações sobre as classificações dos alelos podem ser encontradas em <http://hla.alleles.org/nomenclature/>

⁴Molécula encontrada na superfície das células B e associada a geração de células B de memória (SOMPAYRAC, 2019)

mentos em laboratórios (SAKAGUCHI *et al.*, 1995). Sakaguchi *et al.* (1995) mostrou em modelos murinos que todos têm células capazes de reagir ao próprio (células autorreativas), mas algumas populações de linfócitos são capazes de impedir que essas células autorreativas gerem uma doença autoimune. Quando um murino sem esta população de linfócitos não é tratado, ele irá desenvolver uma doença autoimune. Se este murino receber a população de linfócitos que impede a autoimunidade de outro murino, o murino antes desprotegido desenvolverá tolerância ao próprio, reduzindo assim a chance de desenvolver doenças autoimunes. Esta população capaz de limitar as capacidades das células autorreativas é conhecida como T regulatórias.

2.2 Sistema Nervoso Central

O sistema nervoso central (SNC) compreende a medula e o encéfalo. Por sua vez, o encéfalo é composto pelo cerebelo, tronco encefálico e o cérebro propriamente dito. Algumas estruturas importantes são os ventrículos encefálicos, a medula do crânio e as meninges: dura-máter, aracnoide e pia-máter

A medula do crânio é capaz de produzir células mieloides e linfoides. Estas células podem se tornar hemácias, plaquetas, leucócitos ou linfócitos. A medula fornece células B para as meninges, onde estas células maturam na dura-máter e aprendem a reconhecer e a tolerar antígenos do SNC. Isto, aliado as barreiras do cérebro contra células que circulam pelo resto do corpo, nos indica que o cérebro possui seu próprio suprimento de células do sistema imune. Em ratos idosos foi encontrado uma infiltração de células B oriundas da circulação pelo resto do corpo e estas células têm o potencial de desequilibrar o ambiente imunológico do SNC. Este achado corrobora e ajuda a explicar porque tratamentos que visam reduzir a população de células B no cérebro são eficazes no tratamento de doenças autoimunes como EM (NGUYEN; KUBES, 2021; LIMA *et al.*, 2007).

2.2.1 Privilégio imunológico

O cérebro possui características únicas com relação ao funcionamento do sistema imune como, por exemplo, a falta de vasos linfáticos da mesma forma que temos no resto do

corpo. No cérebro temos a presença do sistema glinfático, que atua principalmente durante o sono, presente principalmente próximo da meninge. Esse sistema é responsável pela migração das células do sistema imune até o linfonodo mais próximo (JESSEN *et al.*, 2015; LOUVEAU *et al.*, 2015).

As ligações entre a medula e a meninge indicam que as células produzidas na medula são enviadas para as meninges e nelas ficam à postos para defender o cérebro de qualquer perturbação no seu funcionamento (NGUYEN; KUBES, 2021).

Os ventrículos são cavidades que produzem líquido cefalorraquidiano e próximo a eles é onde temos a maior predominância de lesões na EM (GOURRAUD *et al.*, 2013). Este líquido, também chamado de líquido cefalorraquidiano ou liquor, tem o papel de amortecer impactos, levar nutrientes para os neurônios e retirar dejetos metabólicos (SCOTT; FONG, 2017). O líquido cefalorraquidiano também faz trocas de células com o sistema glinfático, dessa forma, ele também é importante para o transporte de células até os linfonodos cervicais (LOUVEAU *et al.*, 2015).

Cada um dos quatro ventrículos contém uma densa rede de vasos sanguíneos chamada plexo coroide. Os capilares do plexo coroide possuem uma permeabilidade mais restrita que os capilares de outras regiões do corpo. Como consequência, medicamentos e outras substâncias têm mais dificuldade de penetrar o tecido cerebral (SCOTT; FONG, 2017).

No sistema nervoso central temos a presença dos neurônios e das células da glia (ou neurógli), que são células que dão suporte aos neurônios. Dentre as células que compõem a glia no sistema nervoso central temos os oligodendrócitos, astrócitos e micrógli (SCOTT; FONG, 2017).

Os oligodendrócitos realizam a produção e manutenção de uma camada lipoproteica ao redor dos axônios. Essa camada é chamada de bainha de mielina. Por outro lado, os oligodendrócitos não são eficientes na reparação de danos aos axônios, diferentemente das células de Schwann que atuam no sistema nervoso periférico (TORTORA, 2016).

Os astrócitos são células que conduzem nutrientes aos neurônios e seus prolongamentos entram em contato com os capilares, os neurônios e a pia-máter. Este contato com os capilares e a pia-máter isola os neurônios de substâncias e forma a barreira hema-

toencefálica (TORTORA, 2016). Estas células são descritas na Figura 2.2.

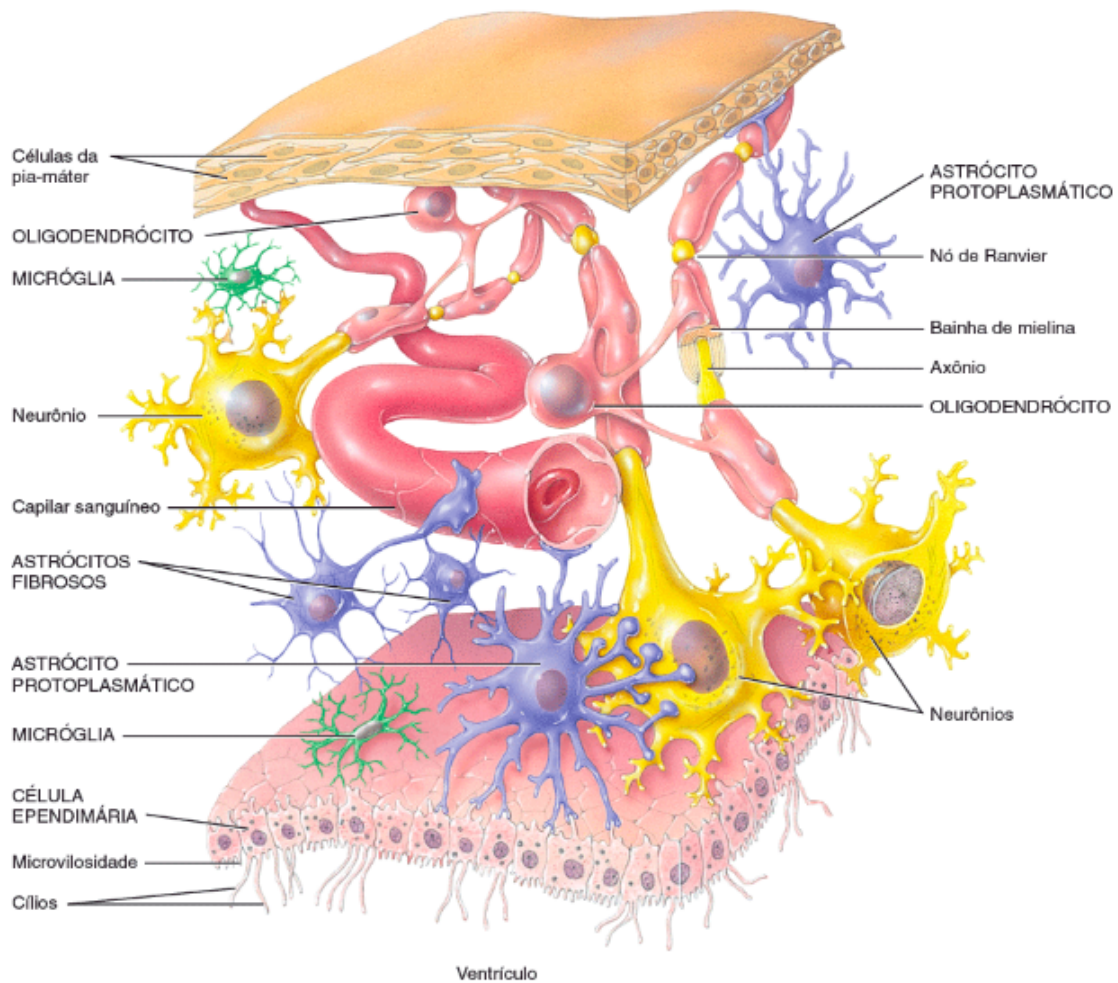


Figura 2.2: Células encontradas no SNC juntamente com a pia-máter e ventrículos. Fonte: Adaptado de Tortora (2016).

2.3 Esclerose Múltipla

Além das regiões próximas aos ventrículos, as regiões próximas de veias inflamadas e regiões ligadas a meninge inflamada são bastante afetadas pela EM. Outro elemento importante para entender os locais de desmielinização está relacionado a um fator, que ainda está sendo estudado, que sai da meninge inflamada e a partir do córtice ativa a desmielinização no SNC (HAIDER *et al.*, 2016; PATRIKIOS *et al.*, 2006).

Uma forma que vem sendo estudada do sistema imune afetar o desenvolvimento da EM é através da infiltração de células T pela barreira hematoencefálica. Normalmente a barreira hematoencefálica impede a passagem das células T para o cérebro, mas durante uma infecção viral esta barreira pode enfraquecer e permitir a entrada de células T. Estas

células T são ativadas pela micróglia e assim começam a secretar substâncias inflamatórias que recrutam neutrófilos e macrófagos para o local (COICO; SUNSHINE, 2010). No trabalho de Yu *et al.* (2020) foram encontrados anticorpos IgG que fazem a opsonização de proteínas presentes nos oligodendrócitos e proteínas da mielina.

2.4 Modelos matemáticos

Modelos matemáticos são utilizados para compreender os mais diversos fenômenos biológicos, como por exemplo, tratamento de tumores (REIS; LOUREIRO; LOBOSCO, 2014), estudo epidemiológico de doenças (REIS *et al.*, 2020), dinâmicas de vírus (PERELSON; RIBEIRO, 2013), resposta imune (QUINTELA; SANTOS; LOBOSCO, 2014), entre outros. Um dos modelos mais marcantes com relação ao estudo da fisiologia foi o modelo proposto por Alan Hodgkin e Andrew Huxley (HODGKIN; HUXLEY, 1952). Neste modelo, os autores representaram de forma quantitativa a propagação do sinal elétrico (o potencial de ação) em um axônio gigante de uma lula. Este modelo foi tão marcante que resultou no Prêmio Nobel relacionado a fisiologia em 1963⁵.

2.4.1 Modelos Relacionados a Autoimunidade

Diversos modelos foram propostos com o objetivo de entender os mecanismos que impedem ou geram autoimunidade. Modelos que utilizam células T regulatórias como uma população a parte das células T efectoras chegaram a conclusão de que os mecanismos que utilizam as células T regulatórias são mais eficazes para impedir ou gerar doenças autoimunes (ALEXANDER; WAHL, 2011; CARNEIRO *et al.*, 2005). Os modelos que apresentam as duas subpopulações de células T unificadas em uma única equação concluíram que as doenças autoimunes estão relacionadas a forma com que a população de linfócitos T cresce (ANELONE; ORLOV; SPURGEON, 2014; IWAMI *et al.*, 2007). Vale notar que estes trabalhos se referem as doenças autoimunes de forma geral, não se limitando nem a doenças autoimunes específicas, nem a órgãos ou tecidos específicos onde este ataque pode ocorrer. Dependendo de como uma doença autoimune afeta algum órgão es-

⁵MLA style: The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1963. NobelPrize.org. Nobel Prize Outreach AB 2021. Mon. 2 Aug 2021. <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1963/summary/>

pecífico, pode ser necessário alterar os valores ou as expressões que definem o crescimento das populações de células T e de células alvo.

Carneiro *et al.* (2005) realizou um trabalho de modelagem matemática do sistema imune com o objetivo de representar os resultados obtidos por Sakaguchi *et al.* (1995) em seu modelo murino apresentado na seção 2.1.4, testando duas hipóteses biológicas diferentes, cada uma com um modelo matemático. O primeiro modelo matemático foi feito com base na hipótese de que as células T autorreativas se tornam menos sensíveis a apresentação de antígenos conforme são continuamente estimuladas. Com esse modelo, foi encontrado apenas uma correspondência parcial com os resultados encontrados por Sakaguchi *et al.* (1995). O segundo modelo foi baseado na existência de células T regulatórias capazes de impedir a geração de doenças autoimunes. Este modelo foi o que mais se aproximou dos resultados dos experimentos realizados em Sakaguchi *et al.* (1995).

Iwami *et al.* (2007) realizou um trabalho sobre a autoimunidade, onde testou diferentes termos sobre a taxa de crescimento de células alvo e a taxa de proliferação de células imunes em um modelo matemático. Alguns termos deste modelo matemático já foram usados para representar o HIV. Este modelo explica como variações na taxa de crescimento das células alvo e das células T autorreativas influenciam na geração de doenças autoimunes e no seu comportamento. Isto mostra que dependendo do tecido a ser atacado (associado a proliferação de células alvo), e de fatores do indivíduo (associado a dinâmicas de auto-tolerância), temos diferentes formas de agir das diferentes doenças autoimunes. Por exemplo: um crescimento logístico das células alvo e um crescimento linear de células imunes é capaz, dependendo dos parâmetros, de gerar uma resposta autoimune em ciclos de picos e vales. Estes ciclos se assemelham a uma das formas mais comuns de EM, conhecida como *relapsing-remitting multiple sclerosis* (RRMS).

2.4.2 Modelos Relacionados a Esclerose Múltipla

Zhang *et al.* (2013) apresentam um modelo matemático representando as dinâmicas da infecção por *Theiler Murine Encephalomyelitis Virus* (TMEV) no SNC de ratos. Entender como o TMEV induz a desmielinização pode auxiliar no melhor entendimento de como a esclerose múltipla se desenvolve.

Pappalardo *et al.* (2020) desenvolveram um modelo baseado em agentes bastante robusto. Neste modelo foram representados diversos fenômenos que estão associados a EM. Alguns destes fatores já foram citados anteriormente como, por exemplo, o gene HLA ligado aos MHC classes I e II, a presença de células T regulatórias e o nível de vitamina D e a presença de EBV (GOODIN, 2009). Com este modelo, os autores foram capazes de representar as dinâmicas de pacientes (baseados em exames clínicos como MRI) e conseguiram prever a resposta a diferentes tipos de medicamentos comumente utilizados no tratamento contra a EM.

O modelo apresentado em Lombardo *et al.* (2017) é composto por 2 equações diferenciais parciais (EDP) e uma equação diferencial ordinária (EDO). Este modelo representa os danos causados pela micróglia aos oligodendrócitos, mediada e direcionada por citocinas pró-inflamatórias. Este modelo é capaz de representar EM e sua forma atípica e rara, a *Baló's concentric sclerosis* (KHONSARI; CALVEZ, 2007). Um modelo semelhante foi utilizado para representar a *Baló's concentric sclerosis* (CALVEZ; KHONSARI, 2008; KHONSARI; CALVEZ, 2007) e outra modificação deste modelo foi utilizado na doença de Alzheimer (LUCA, 2003).

2.4.3 Modelos com Resposta Imunológica

Um trabalho correlato foi realizado por Pernice *et al.* (2020), em que foi utilizado um sistema de EDOs para representar o linfonodo e as dinâmicas do SNC. Dentre as diversas populações modeladas temos o composto médico utilizado no tratamento, as NK, células T regulatórias, T efectoras, diversas citocinas, os antígenos e oligodendrócitos. Este modelo utiliza apenas EDOs para modelar o linfonodo e as dinâmicas no SNC.

O modelo apresentado por Quintela, Santos e Lobosco (2014) representa a ativação da resposta imunológica contra a bactéria *S. aureus* no pulmão. Este modelo é composto por uma parte representando o tecido do pulmão com equações diferenciais parciais e uma parte representando o linfonodo com equações diferenciais ordinárias.

Este trabalho irá primeiro reproduzir um modelo já conhecido na literatura (LOMBARDO *et al.*, 2017) e, após algumas alterações, será acoplado um modelo da resposta imune de modo similar ao adotado por Quintela, Santos e Lobosco (2014), mas

desta vez para representar as dinâmicas do sistema imune inato e adaptativo e células da glia em pacientes com EM. Serão implementadas as dinâmicas espaço-temporais do sistema inato, representado pela micróglia que causa dano aos oligodendrócitos no SNC, e a ativação da resposta específica no linfonodo, que incluem a taxa de variação ao longo do tempo de células T, taxa de variação de células B e de plasmócitos e a taxa ao longo do tempo dos anticorpos.

3 Método

Apresentamos neste capítulo dois modelos matemáticos. A seção 3.1 apresenta o modelo a ser reproduzido da literatura (LOMBARDO *et al.*, 2017). Já a seção 3.2 apresenta o novo modelo proposto por este trabalho. Adicionalmente o capítulo apresenta os métodos numéricos utilizados para resolver os sistemas de equações.

3.1 Modelo de Lombardo *et al.* (2017)

O modelo apresentado em Lombardo *et al.* (2017) foi reproduzido com o objetivo de compreender a dinâmica da doença e servir de base para o desenvolvimento de um modelo mais completo. Suas 3 equações, definidas em termos adimensionais, estão descritas abaixo no domínio espacial Ω e temporal I .

Micróglia

A Equação (3.1) representa a dinâmica da micróglia, nome dado aos macrófagos residentes no SNC. O primeiro termo da equação representa a difusão dessas células, enquanto o último representa a sua quimiotaxia em relação as citocinas pró-inflamatórias. O termo quimiotaxia se refere ao mecanismo responsável pela atração de determinada célula, que neste caso é a micróglia ativada, para ao longo de um gradiente químico, que neste caso são as citocinas pró-inflamatórias liberadas próximas aos oligodendrócitos destruídos e as micróglia. O segundo termo representa o crescimento logístico com valor máximo 1. Por esse modelo ser adimensional, o valor 1 representa a concentração máxima de micróglia encontrada no cérebro humano. As condições iniciais adotadas nas simulações são também apresentadas.

$$\begin{aligned}
\frac{\partial m}{\partial t} &= \Delta m + m(1 - m) - \nabla \cdot (\chi(m)\nabla c), \text{ em } \Omega \times I, \\
\chi(m) &= \chi \frac{m}{1 + m}, \\
\nabla m \cdot \vec{n} &= 0, \partial\Omega \times I, \\
m(\mathbf{x}, 0) &= \begin{cases} 0.3, & \text{se } (x - x_0)^2 + (y - y_0)^2 \leq 20, \\ 0, & \text{caso contrário.} \end{cases}
\end{aligned} \tag{3.1}$$

Citocinas pró-inflamatórias

A Equação (3.2) representa a degradação das citocinas ao longo do tempo, sua produção pelas micróglia e pelos oligodendrócitos destruídos e a sua difusão pelo tecido cerebral.

$$\begin{aligned}
\frac{\partial c}{\partial t} &= \epsilon \Delta c + \delta d - c + \beta m, \text{ em } \Omega \times I, \\
\frac{\partial c}{\partial \mathbf{x}} &= 0, \text{ em } \Omega \times I, \\
c(\mathbf{x}, 0) &= 0, \text{ em } \Omega.
\end{aligned} \tag{3.2}$$

Nela temos um termo para a difusão, $\epsilon \Delta c$, com coeficiente de difusão ϵ , o termo δd para a produção de citocinas por oligodendrócitos destruídos, outro para produção pelas micróglia, βm , e um termo de degradação de citocinas(c). A condição inicial no domínio também é apresentada.

Oligodendrócitos destruídos

A Equação (3.3) se refere a concentração, também normalizada, dos oligodendrócitos destruídos no tecido. Por estar normalizada, o valor 1 representa a concentração máxima de oligodendrócitos que pode estar presente no tecido. Dessa forma, $(1-d)$ representa a concentração de oligodendrócitos e $d = 1$ representa que todos os oligodendrócitos naquele ponto do tecido estão destruídos.

$$\begin{aligned}
\frac{\partial d}{\partial t} &= rF(m)m(1-d), \text{ em } I & (3.3) \\
F(m) &= \frac{m}{1+m}, \\
d(0) &= 0.
\end{aligned}$$

A Equação (3.3) possui um único termo que se refere a taxa com que os oligodendrócitos são destruídos pela micróglia, onde o parâmetro r se refere a taxa de fagocitose. Novamente, a condição inicial dos oligodendrócitos também é apresentada.

3.2 Modelo proposto

Nesta seção é apresentado o modelo proposto por este trabalho. O modelo da literatura é estendido (LOMBARDO *et al.*, 2017) para incluir mais células de defesa, considerando dois compartimentos distintos: o tecido cerebral e o linfonodo. A dinâmica espaço-temporal das células de defesa é estudada no tecido cerebral no domínio espacial Ω e no domínio temporal I , enquanto apenas a dinâmica temporal é estudada no linfonodo, seguindo o modelo de acoplamento proposto por Quintela, Santos e Lobosco (2014). Diferentemente do modelo apresentado na seção anterior, este modelo está descrito em termos populacionais. A versão adimensional deste modelo está disponível no apêndice A.1.

3.3 Acoplamento dos modelos

A forma escolhida para fazer o acoplamento dos modelos definidos nas seções 3.3.1 e 3.3.2 é através dos vasos sanguíneos e vasos linfáticos (QUINTELA; SANTOS; LOBOSCO, 2014). Dessa forma, deve-se definir quais partes do tecido cerebral terão vasos sanguíneos e vasos linfáticos e, para simplificação, no presente trabalho foi escolhido considerar que todo o domínio tem contato com os dois tipos de vasos. As células dendríticas só podem sair do tecido se estiverem próximas a algum vaso linfático e são capazes de voltar ao tecido apenas pelos vasos sanguíneos. As células T citotóxicas e os anticorpos surgem no

linfonodo e migram para o tecido pelos vasos sanguíneos. A função $\theta_{BV}(x, y)$ representa os locais onde existem vasos sanguíneos. Ela é construída de forma que os locais que estão em contato com os vasos sanguíneos possuem $\theta_{BV}(x, y) = 1$ e os que não estão em contato valem $\theta_{BV}(x, y) = 0$. O mesmo raciocínio se aplica para a função $\theta_{LV}(x, y)$. Dado que as lesões são mais presentes em regiões com alta concentração de vasos, assumimos que todos os pontos do tecido estão em contato com os vasos linfáticos e sanguíneos (GOURRAUD *et al.*, 2013).

3.3.1 Modelo do tecido cerebral

O modelo do tecido cerebral é composto por seis equações diferenciais parciais (EDP) que reproduzem de forma espacial o comportamento da micróglia (M), células T citotóxicas (T), oligodendrócitos (O), anticorpos IgG (A_t), células dendríticas ativadas (D_A) e células dendríticas convencionais (D_C) ao longo do tempo e no espaço. A micróglia, podendo ser auxiliada pelos anticorpos, e as células T citotóxicas são responsáveis pelos danos diretos aos oligodendrócitos. As células dendríticas terão o papel fundamental de fazer a comunicação entre o sistema imune inato e o adaptativo através da apresentação de antígenos. Diferentemente do modelo de Lombardo *et al.* (2017) neste modelo removemos a equação referente às citocinas pró-inflamatórias. Portanto, representamos o efeito das citocinas através da população de oligodendrócitos destruídos (O). Dessa forma, supomos que as citocinas pró-inflamatórias estão presentes nos locais que existem oligodendrócitos destruídos.

Micróglia

A Equação (3.4) representa a dinâmica da micróglia no tecido.

$$\begin{aligned}
\frac{\partial M}{\partial t} &= D_M \Delta M + \mu_M M(\bar{M} - M) - \nabla \cdot (\Psi(M) \nabla O), \text{ em } \Omega \times I, & (3.4) \\
\Psi(M) &= \Psi \frac{M}{\bar{M} + M}, \\
\nabla m \cdot \vec{n} &= 0, \text{ em } \partial\Omega \times I, \\
M(\mathbf{x}, 0) &= \begin{cases} 0.3\bar{M}, & \text{se } (x - x_0)^2 + (y - y_0)^2 \leq 5, \text{ em } \Omega, \\ 0, & \text{caso contrário.} \end{cases} & (3.5)
\end{aligned}$$

A condição inicial das micróglia é um círculo de raio $\sqrt{5}$ centrada em (x_0, y_0) . O termo $D_M \Delta M$ representa a difusão da micróglia no tecido com taxa D_M . O termo $\mu_M M(\bar{M} - M)$ representa a replicação da micróglia com taxa μ_M onde \bar{M} é a concentração média de micróglia no tecido. O termo $\nabla \cdot (\Psi(M) \nabla O)$ representa o efeito da quimiotaxia na micróglia decorrente da presença das citocinas pró-inflamatórias liberadas próximo aos oligodendrócitos destruídos. Na função $\Psi(M)$, Ψ é a quimioatração. Esta simplificação do modelo foi feita baseado na ideia de que as citocinas só estarão presentes em locais onde as células do sistema imune estão atacando os oligodendrócitos.

Células T citotóxicas

O processo de migração das células T citotóxicas e sua movimentação são representadas pela Equação (3.6).

$$\begin{aligned}
\frac{\partial T}{\partial t} &= D_T \Delta T - \nabla \cdot (\Psi(T) \nabla O) + \gamma_T \theta_{BV}(x, y)(T_C^L - T), \text{ em } \Omega \times I, & (3.6) \\
\Psi(T) &= \Psi \frac{T}{\bar{T}_c + T}, \\
\nabla T \cdot \vec{n} &= 0, \text{ em } \partial\Omega \times I \\
T(\mathbf{x}, 0) &= 0, \text{ em } \Omega \times I.
\end{aligned}$$

Os dois primeiros termos da Equação (3.6) representam, respectivamente, a difusão de células T citotóxicas, na taxa D_T , e a quimiotaxia em relação as citocinas pró-inflamatórias liberadas próximo aos oligodendrócitos destruídos. No termo $\Psi(T)$, \bar{T}_c é a

concentração média de células T citotóxicas no tecido. As células T citotóxicas vem do linfonodo pelos vasos sanguíneos e destroem os seus antígenos cognatos, que neste caso são os oligodendrócitos. O último termo desta equação representa a migração das células T para o tecido cerebral com taxa γ_T . O termo T_C^L se refere a população de células T citotóxicas presentes no linfonodo e está descrita em mais detalhes na Equação (3.14).

Oligodendrócitos destruídos

A Equação (3.7) modela o ataque sofrido pelos oligodendrócitos por algumas células do sistema imune. O representa os oligodendrócitos destruídos.

$$\begin{aligned} \frac{\partial O}{\partial t} &= (r_M + \lambda_{A_t|M} A_t) F(M) (\bar{O} - O) + r_T F(T) (\bar{O} - O), \text{ em } I, & (3.7) \\ F(M) &= \frac{M^2}{\bar{M} + M}, \\ F(T) &= \frac{T^2}{\bar{T}_c + T}, \\ O(0) &= 0. \end{aligned}$$

O parâmetro r_M indica a agressividade com que a micróglia fagocita os oligodendrócitos segundo o termo $r_M F(M) (\bar{O} - O)$. O termo $\lambda_{A_t|M} A_t F(M) (\bar{O} - O)$ representa a fagocitose dos oligodendrócitos na presença de anticorpos que estão opsonizando os oligodendrócitos. O termo $r_T F(T) (\bar{O} - O)$ representa a apoptose dos oligodendrócitos na taxa r_T pelas células T citotóxicas independente deles estarem ou não opsonizados. \bar{O} indica a concentração média de oligodendrócitos. De forma análoga, \bar{M} e \bar{T}_c representam, respectivamente, a concentração média de micróglia e de T citotóxicas no tecido.

Anticorpos IgG

Os anticorpos que migram para o tecido cerebral estão descritos na Equação (3.8).

$$\begin{aligned}
\frac{\partial A_t}{\partial t} &= -\lambda_{A_t|M} F(M) A_t (\bar{O} - O) + D_{A_t} \Delta A_t \\
+\gamma_{A_t} \theta_{BV}(x, y) (A^L - A_t), &\text{ em } \Omega \times I, \\
F(M) &= \frac{M^2}{\bar{M} + M}, \\
\nabla A_t \cdot \vec{n} &= 0, \text{ em } \partial\Omega \times I, \\
A_t(\mathbf{x}, 0) &= 0, \text{ em } \Omega.
\end{aligned} \tag{3.8}$$

O primeiro termo se refere a taxa, $\lambda_{A_t|M}$, de decaimento dos anticorpos devido a opsonização dos oligodendrócitos, visto que posteriormente estes são fagocitados pela micróglia. O termo $D_{A_t} \Delta A_t$ representa a difusão de anticorpos no tecido na taxa D_{A_t} e o último termo representa a migração de anticorpos do linfonodo para o tecido através dos vasos sanguíneos a taxa γ_F . A função $\theta_{BV}(x, y)$ representa se o ponto está em contato com um vaso sanguíneo ou não. A população A^L se refere aos anticorpos presentes no linfonodo e é descrita em mais detalhes na Equação (3.19).

Células dendríticas convencionais

As células dendríticas convencionais ficam próximas do tecido cerebral e são recrutadas após a sinalização do estado inflamatório. Sua dinâmica é apresentada na Equação (3.9).

$$\begin{aligned}
\frac{\partial D_C}{\partial t} &= \mu_D O (\bar{D}_C - D_C) + D_{DC} \Delta D_C - \nabla \cdot (\Psi(D_C) \nabla O) \\
-\beta_D O D_C, &\text{ em } \Omega \times I, \\
\Psi(D_C) &= \Psi \frac{D_C}{\bar{D}_C + D_C}, \\
\nabla D_C \cdot \vec{n} &= 0, \text{ em } \partial\Omega \times I, \\
D_C(\mathbf{x}, 0) &= 0, \text{ em } \Omega.
\end{aligned} \tag{3.9}$$

Na Equação (3.9) o termo $\mu_D O (\bar{D}_C - D_C)$ representa a homeostase de células dendríticas no tecido cerebral a uma taxa μ_D , onde \bar{D}_C indica a concentração média de células dendríticas no tecido. O termo O indica uma proliferação mais rápida de células

dendríticas de acordo com a concentração de citocinas liberadas pelos oligodendrócitos destruídos. O parâmetro D_{DC} , da expressão $D_{DC}\Delta D_C$, está associado ao coeficiente de difusão. O termo $\nabla \cdot (\Psi(D_C)\nabla O)$ se refere a quimiotaxia das células dendríticas na direção das citocinas pró-inflamatórias liberadas próximo aos oligodendrócitos destruídos. O parâmetro β_D no termo $-\beta_D O D_C$ indica a taxa com que as células dendríticas convencionais se tornam ativadas ao coletar os restos dos oligodendrócitos destruídos e também está presente na Equação (3.10). A função $\Psi(D_C)$ representa a quimioatração pelas citocinas.

Células dendríticas ativadas

As células dendríticas ativadas possuem um papel fundamental no tecido e no linfonodo. Suas dinâmicas no tecido são representadas na Equação (3.10).

$$\begin{aligned} \frac{\partial D_A}{\partial t} &= D_{DA}\Delta D_A + \beta_D O D_C \\ &+ \gamma_D \theta_{LV}(x, y)(D^L - D_A), \text{ em } \Omega \times I, \\ \nabla D_A \cdot \vec{n} &= 0, \text{ em } \partial\Omega \times I, \\ D_A(\mathbf{x}, 0) &= 0, \text{ em } \Omega. \end{aligned} \tag{3.10}$$

O termo D_{DA} , da expressão $D_{DA}\Delta D_A$, está associado a velocidade de difusão das células dendríticas ativadas. O termo $\beta_D O D_C$ se refere a taxa de ativação das células dendríticas convencionais ao coletar os restos dos oligodendrócitos destruídos. O termo $\gamma_D \theta_{LV}(x, y)(D^L - D_A)$ se refere a migração de células dendríticas ativadas para o linfonodo na taxa γ_D , onde fazem seu papel de apresentadora de antígenos. A população D^L se refere às células dendríticas presentes no linfonodo e é descrita em mais detalhes na Equação (3.11).

3.3.2 Modelo do linfonodo

Este segundo compartimento do modelo representa as dinâmicas que ocorrem no linfonodo do cérebro e foi desenvolvido com base no modelo apresentado em Quintela, Santos e Lobosco (2014). Para isso utilizamos uma equação para as células dendríticas ativadas

presentes no linfonodo (D^L), uma para as células T citotóxicas (T_C^L), uma para as T *helper* (T_H^L), uma para as células B (B) e uma para os anticorpos (A^L).

Células dendríticas

Chegando no linfonodo, as células dendríticas (D^L) vão apresentar os antígenos que foram capturados para os linfócitos.

$$\frac{dD^L}{dt} = \gamma_D(D^T - D^L)\frac{V_{LV}}{V_{LN}}, \text{ em } I, \quad (3.11)$$

$$V_{LV} = \int_{\Omega} \theta_{LV}(x, y) d\Omega, \quad (3.12)$$

$$D^T = \frac{1}{V_{LV}} \int_{\Omega} \theta_{LV}(x, y) D_A d\Omega, \quad (3.13)$$

$$D^L(0) = 0.$$

As células dendríticas que saem do tecido cerebral (D^T), segundo a Equação (3.11), migram para o linfonodo na taxa γ_D . Este termo está diretamente ligado ao último ao termo da Equação (3.10). A Equação (3.12) representa a área do linfonodo que está em contato com o tecido. Para encontrarmos o valor de D^T , precisamos saber a concentração de células dendríticas ativadas (D_A) em cada ponto do tecido. A concentração média de células dendríticas ativadas no tecido (D^T) em contato com os vasos linfáticos é descrita pela Equação (3.13). V_{LV} é o volume assumido do linfonodo (QUINTELA; SANTOS; LOBOSCO, 2014).

Células T citotóxicas

As células T citotóxicas presentes no tecido são oriundas do linfonodo. A dinâmica das T citotóxicas é descrita na Equação (3.14).

$$\frac{dT_C^L}{dt} = \alpha_{T_c}(T_C^* - T_C^L) - (\gamma_T \theta_{BV}(x, y)(T_C^L - T_C^T)) \frac{V_{BV}}{V_{LN}}, \text{ em } I, \quad (3.14)$$

$$V_{BV} = \int_{\Omega} \theta_{BV}(x, y) d\Omega, \quad (3.15)$$

$$T_C^T = \frac{1}{V_{BV}} \int_{\Omega} \theta_{BV}(x, y) T_C d\Omega, \quad (3.16)$$

$$T_c^l(0) = 0.$$

O primeiro termo da Equação (3.14) se refere a homeostase, com taxa α_{T_c} , onde T_C^* é o concentração em um estado estável. O segundo termo se relaciona com a Equação (3.6) na medida em que as células que são subtraídas desta equação são somadas a equação anterior, realizando assim a migração entre o linfonodo e o tecido. A Equação (3.15) representa a área do tecido em contato com vasos sanguíneos. A Equação (3.16) descreve média de células T citotóxicas no tecido em contato com os vasos sanguíneos (T_C^T). O valor T_C se refere a concentração de T citotóxicas em cada ponto do tecido e é explicado em mais detalhes na Equação (3.6).

Células T *helper*

Após serem ativadas pelas células dendríticas, as células T *helper* começam seu papel de ativação das células B. Esse mecanismo é descrito na Equação (3.17).

$$\begin{aligned} \frac{dT_H^L}{dt} &= b_T(\rho_T T_H^L D^L - T_H^L D^L) - b_\rho T_H^L D^L B + \alpha_{T_h}(T_h^* - T_H^L), \text{ em } I, \quad (3.17) \\ T_H^L(0) &= 0. \end{aligned}$$

onde b_T representa a taxa de ativação das células T *helper* e ρ_T é o número de descendentes de células T criadas por uma única divisão. O segundo termo representa o gasto de células T *helper* para a ativação de células B. O último termo descreve a replicação de células T *helper* a uma taxa α_{T_h} na ausência de estimulação antigênica, onde T_h^* representa o valor estável de células T *helper*.

Células B

Com as células T *helper* ativadas, as células B começam a ser estimuladas e a se diferenciar em plasmócitos produtores de anticorpos. Neste modelo unificamos as células B e os plasmócitos em uma única população, como mostrado na Equação (3.18).

$$\begin{aligned}\frac{dB}{dt} &= b_{\rho}^b(\rho_B T_H^L D^L - T_H^L D^L B) + \alpha_B(B^* - B), \text{ em } I, \\ B(0) &= 0.\end{aligned}\tag{3.18}$$

Na Equação (3.18) vemos que as células B são estimuladas pelas células T *helper* e pelas células dendríticas a uma taxa b_{ρ}^b , onde o número de novas células B é que surgem da estimulação é ρ_B . O último termo descreve a replicação de células B para manter a homeostase e é composto pelo termo B^* , que representa o valor estável de células B, e o termo α_B , que representa a taxa de replicação.

Anticorpos

Os anticorpos produzidos pelas células B e que posteriormente migrarão para o tecido estão representados na Equação (3.19).

$$\frac{dA^L}{dt} = \rho_{A_t} B - (\gamma_{A_t} \theta_{BV}(x, y)(A^L - A^T)) \frac{V_{BV}}{V_{LN}}, \text{ em } I,\tag{3.19}$$

$$A^T = \frac{1}{V_{BV}} \int_{\Omega} \theta_{BV}(x, y) A_t d\Omega,\tag{3.20}$$

$$A_t(0) = 0.$$

Na Equação (3.19) o parâmetro ρ_{A_t} se refere a produção de anticorpos pelos plasmócitos unificados na Equação (3.18). O segundo termo refere-se a migração de anticorpos para o tecido com taxa γ_{A_t} e está relacionado a Equação (3.8), onde este termo aparece aumentando a população de anticorpos no tecido. O termo V_{BV} é o mesmo descrito em 3.15. A Equação (3.20) representa a população média de anticorpos no tecido.

3.4 Implementação e método numérico

Os modelos e sua conexão estão implementados em Python versão 3.7. O método numérico utilizado é diferenças finitas resolvendo as equações diferenciais de forma explícita. Como apresentado anteriormente, para todas as populações do tecido em ambos os modelos foi utilizado condição de contorno de Neumann homogêneo. Para a reprodução do modelo de Lombardo *et al.* (2017) utilizamos uma malha 100×100 com discretização $hx = hy = h = 1$ e $h_t = 0.001$ que representa o tecido cerebral de $2,58\text{cm} \times 2,58\text{cm}$. Para o modelo proposto foi utilizada uma malha $25,8\text{mm} \times 25,8\text{mm}$ com discretização $hx = hy = h = 0.1\text{mm}$ e $h_t = 0.001$. Estas malhas são representadas no domínio $\Omega \subset \mathbb{R}^2$ discretizado em um conjunto de pontos igualmente espaçados definido por $S = \{(x_i, y_j); i = 0, \dots, N_x; j = 0, \dots, N_y\}$ onde N_x e N_y representam o número de intervalos de tamanho h_x e h_y . O tempo é representado pelo conjunto $I \subset \mathbb{R}$ discretizado pelo conjunto de pontos igualmente espaçados definido por $P = \{t_i; i = 0, \dots, F_t\}$ com F_t sendo o número de intervalos de tamanho h_t . Para os termos difusivos, por exemplo ΔM , utilizamos diferença centrada resultando na seguinte equação, onde i e j representam os pontos discretizados no espaço:

$$\Delta M = \frac{\partial^2 M}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 M}{\partial y^2} = \frac{1}{h^2} (M_{i+1,j} + M_{i-1,j} - 4M_{i,j} + M_{i,j+1} + M_{i,j-1}) \quad (3.21)$$

Os termos que descrevem a quimiotaxia são substituídos, pois estamos usando fluídos incompressíveis:

$$\nabla \cdot (\chi(M)\nabla C) \implies \nabla C \cdot \nabla \chi(M) \quad (3.22)$$

$$\nabla C = \left[\frac{\partial C}{\partial x}, \frac{\partial C}{\partial y} \right] = \left[\frac{c_{i+1,j} - c_{i-1,j}}{2h}, \frac{c_{i,j+1} - c_{i,j-1}}{2h} \right] \quad (3.23)$$

De acordo com os valores das coordenadas de ∇C , descritas na Equação (3.23), empregam-se os métodos *up wind* ou *down wind* em $\nabla \chi(M)$ da seguinte forma:

$$\begin{aligned}
\nabla\chi(M) &= \left[\frac{\partial\chi(M)}{\partial x}, \frac{\partial\chi(M)}{\partial y} \right] & (3.24) \\
Se \frac{\partial C}{\partial x} > 0 : \frac{\partial\chi(M)}{\partial x} &= \frac{\chi(M)_{i,j} - \chi(M)_{i-1,j}}{h} \\
Se \frac{\partial C}{\partial x} < 0 : \frac{\partial\chi(M)}{\partial x} &= \frac{\chi(M)_{i+1,j} - \chi(M)_{i,j}}{h} \\
Se \frac{\partial C}{\partial y} > 0 : \frac{\partial\chi(M)}{\partial y} &= \frac{\chi(M)_{i,j} - \chi(M)_{i,j-1}}{h} \\
Se \frac{\partial C}{\partial y} < 0 : \frac{\partial\chi(M)}{\partial y} &= \frac{\chi(M)_{i,j+1} - \chi(M)_{i,j}}{h}
\end{aligned}$$

Utilizando Euler explícito de primeira ordem para aproximar todas as derivadas em relação ao tempo, temos a seguinte equação da micróglia, onde o super índice indica o passo de tempo:

$$\begin{aligned}
m_{i,j}^{n+1} = m_{i,j}^n + h_t \left[\frac{1}{h^2} (M_{i+1,j} + M_{i-1,j} - 4M_{i,j} + M_{i,j+1} + M_{i,j-1}) + M(1 - M) \right. & (3.25) \\
\left. - \left(\frac{c_{i+1,j} - c_{i-1,j}}{2h}, \frac{c_{i,j+1} - c_{i,j-1}}{2h} \right) \cdot \left(\frac{\partial\chi(M)}{\partial x}, \frac{\partial\chi(M)}{\partial y} \right) \right]
\end{aligned}$$

4 Resultados

Esta seção apresenta os resultados obtidos pelos dois modelos apresentados ao longo do capítulo anterior. Na seção 4.1 são apresentados os resultados obtidos pela implementação do modelo já existente na literatura, permitindo a comparação com os resultados descritos por seus autores. Na seção 4.2 estão apresentados os resultados obtidos com o modelo proposto por este trabalho (seção 3.2).

4.1 Modelo de Lombardo *et al.* (2017)

Os resultados encontrados pela simulação do modelo de Lombardo *et al.* (2017) estão descritos na Figura 4.1. A figura apresenta a evolução, ao longo de uma semana, do dano causado pela micróglia aos oligodendrócitos.

Os resultados apresentados na Figura 4.1 são bem semelhantes aos apresentados na Figura 13 (a) presente em Lombardo *et al.* (2017). Logo, concluímos que este trabalho conseguiu reproduzir de forma satisfatória os resultados. Os parâmetros utilizados nas simulações estão indicados na Tabela 4.1.

4.2 Modelo proposto

Na Figura 4.2 é apresentada a evolução da concentração dos oligodendrócitos destruídos ao longo do tempo no tecido. A simulação representa os danos de forma similar ao modelo de Lombardo *et al.* (2017) apenas até 5 horas simuladas. Na Figura 4.2 (d) o modelo não apresenta resultados satisfatórios.

Tabela 4.1: Parâmetros do modelo conhecido na literatura. Lombardo *et al.* (2017)

Parâmetro	Descrição	Valor
β	Produção de citocina pela micróglia	1
χ	Quimioatração	4
ϵ	Difusão de citocina	0.5
δ	Produção de citocina pelos oligodendrócitos destruídos	1
r	Intensidade de dano	6

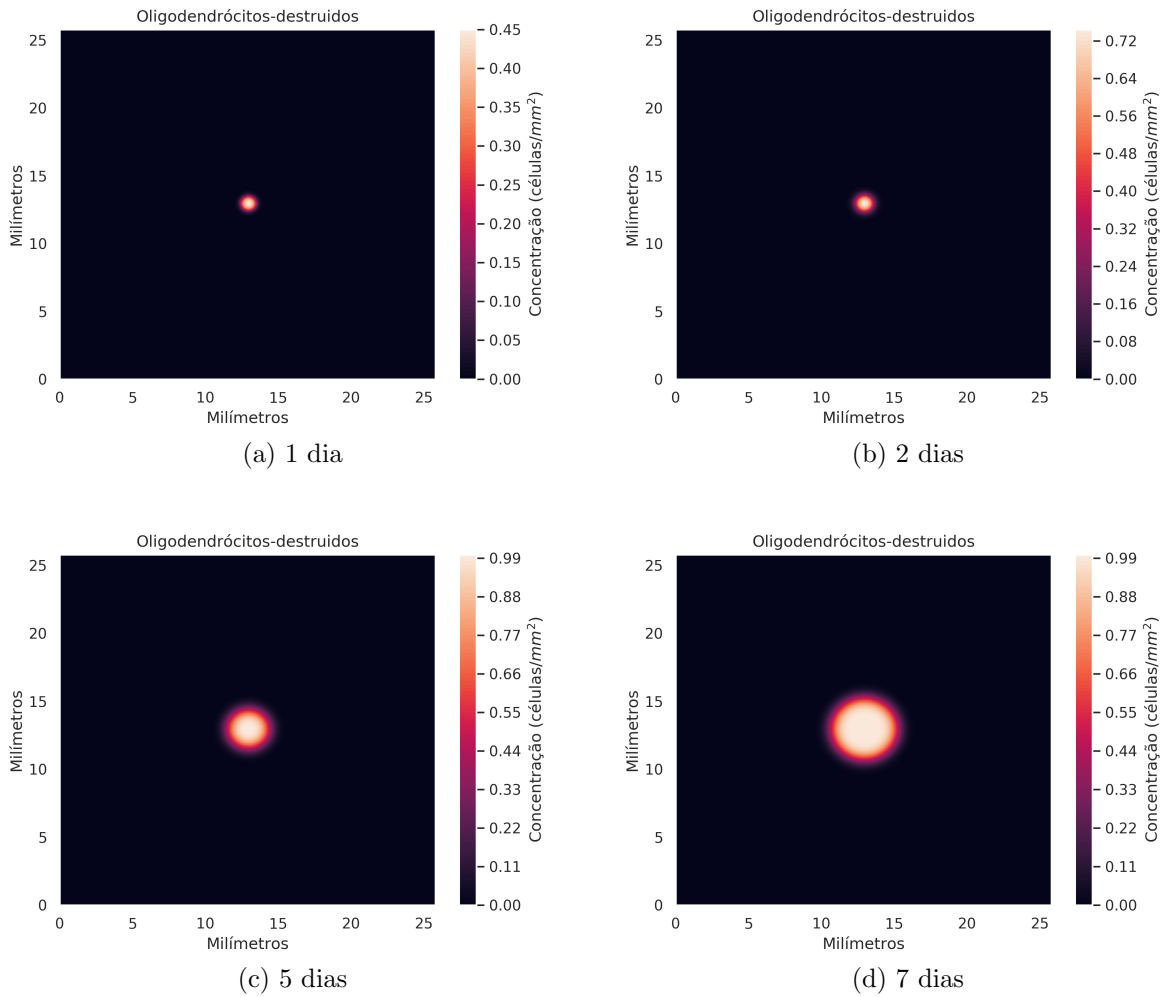


Figura 4.1: Evolução ao longo de 7 dias dos danos aos oligodendrócitos do modelo de Lombardo *et al.* (2017). Os danos no primeiro dia são condizentes com o a condição inicial de micróglia presente no centro. Na Figura (d) temos um resultado bem próximo ao encontrado pelos autores do modelo.

Na Tabela 4.2 são exibidas as condições iniciais do modelo proposto e nas Tabelas 4.3 e 4.4 são exibidos os parâmetros utilizados como base do modelo proposto. Estes parâmetros serão alterados ao longo da pesquisa pois os parâmetros da tabela foram ajustados para representar a resposta a uma bactéria no pulmão (QUINTELA; SANTOS; LOBOSCO, 2014). A Tabela 4.1 apresenta os parâmetros utilizados para gerar os resultados das Figuras 4.2 e 4.3.

Na Figura 4.3 temos as concentrações das populações presentes no linfonodo ao longo do tempo. Os anticorpos e as população de células T citotóxica estão com um crescimento acima do esperado. Portanto, serão necessárias futuras modificações nos parâmetros e no modelo para representar as dinâmicas por 7 dias, como foi apresentado

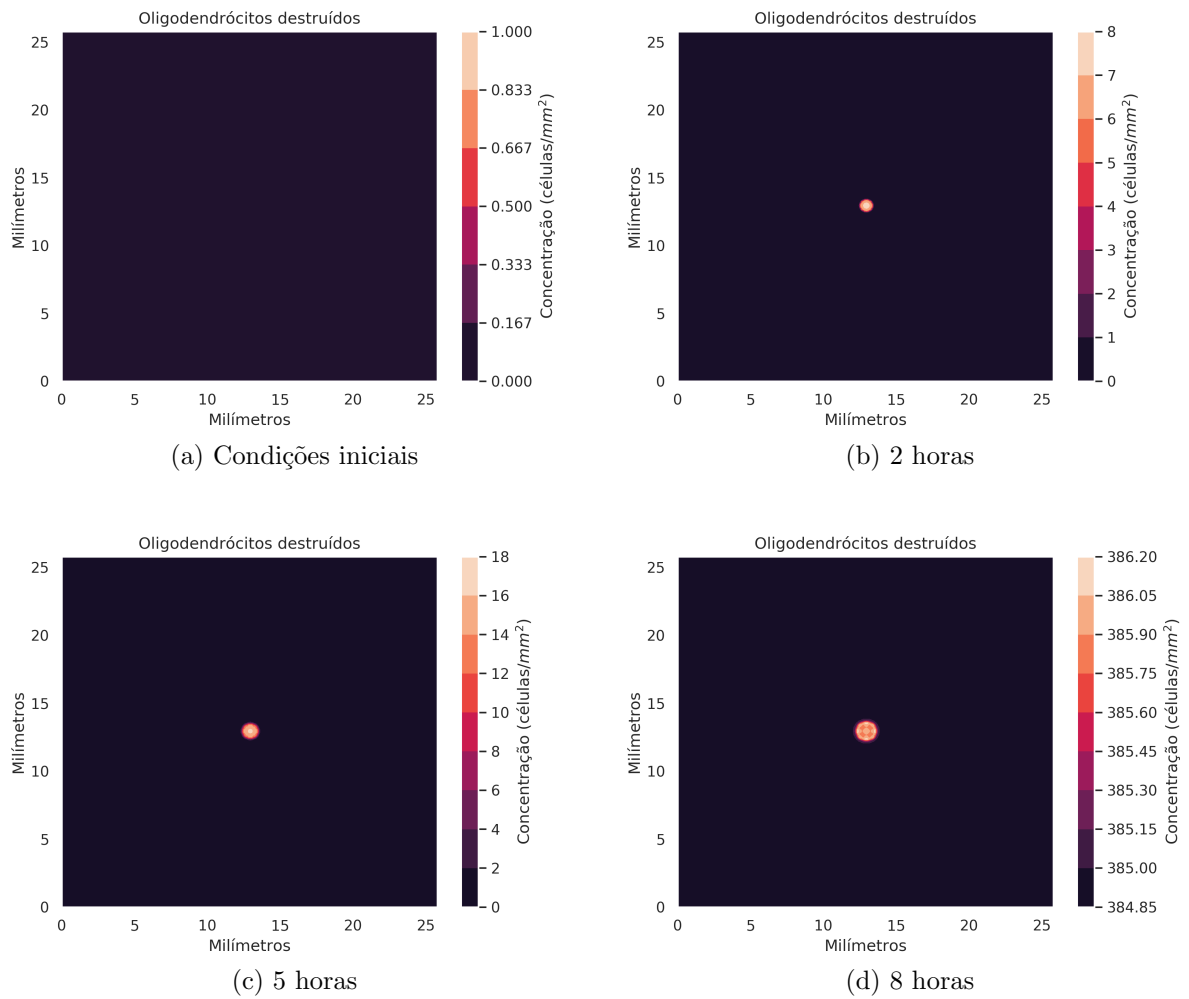
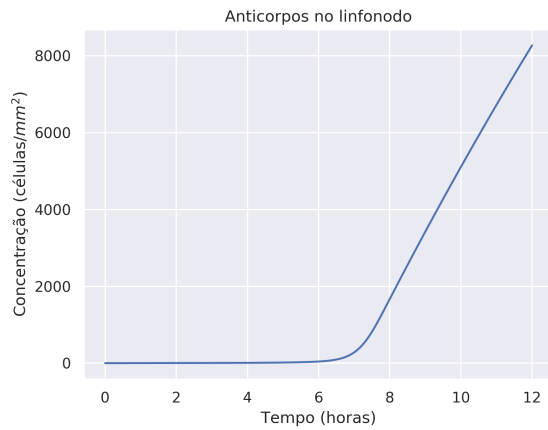
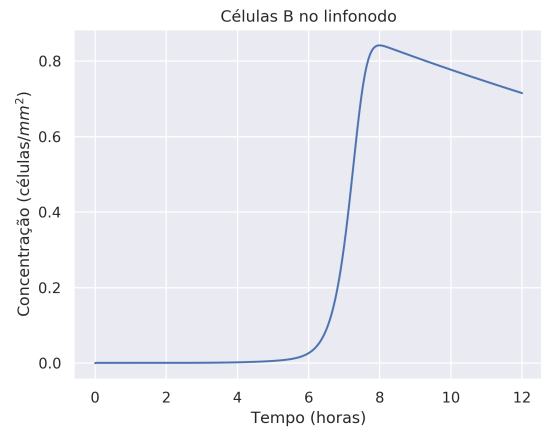


Figura 4.2: Evolução ao longo de 8 horas dos danos aos oligodendrócitos. Nossa condição inicial nos mostra que não temos nenhum oligodendrócito destruído em todo o tecido. Até 5 horas de simulação os resultados são bem semelhantes aos encontrados pelo modelo de Lombardo *et al.* (2017), mas depois de 8 horas de simulação os resultados encontrados exibem uma destruição quase que total dos oligodendrócitos, que não corresponde aos dados encontrados sobre tamanho de lesões e o tempo que levam para se formar (GOURRAUD *et al.*, 2013).

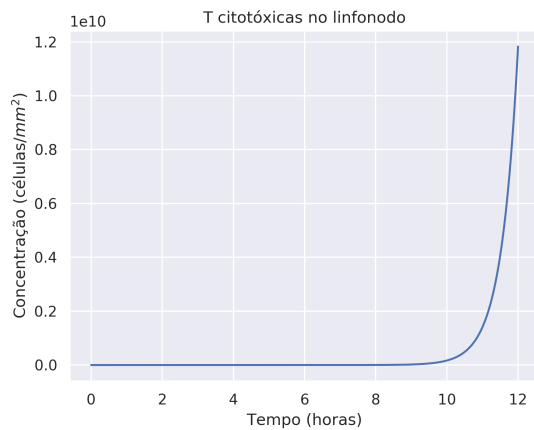
na Figura 4.1 referente ao modelo de Lombardo *et al.* (2017).



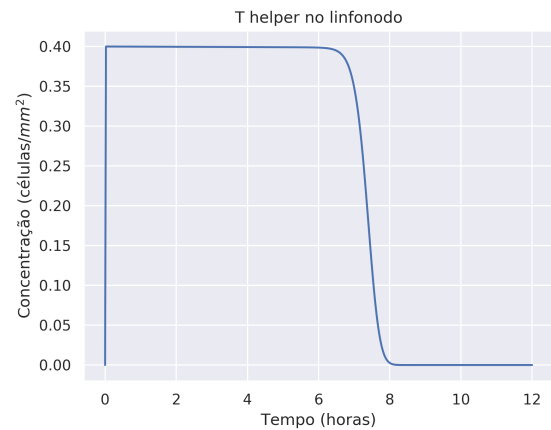
(a) Concentração de anticorpos no linfonodo



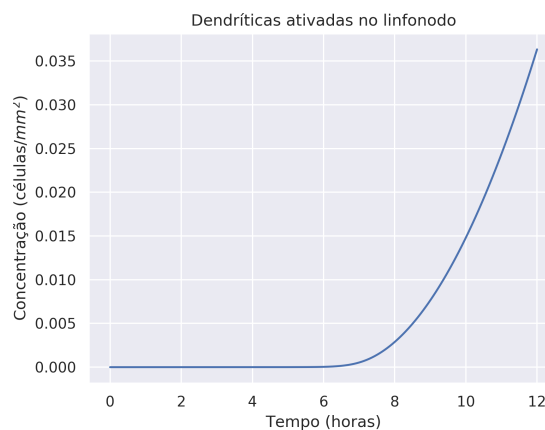
(b) Concentração de células B no linfonodo



(c) Concentração de T citotóxicas no linfonodo



(d) Concentração de T helper no linfonodo



(e) Concentração de células dendríticas no linfonodo

Figura 4.3: Evolução ao longo de 12 horas das células no linfonodo. Por volta das 7 horas de simulação vemos uma migração de células dendríticas para realizar a ativação das células T. Essas células T são então utilizadas pela ativação das células B. Por isso, vemos uma diminuição das células T e aumento das células B. De forma subsequente a essa ativação das células B temos uma produção de anticorpos.

Tabela 4.2: Condições iniciais das populações.

Nome	Valor	Descrição	Fonte
M_0	0.3 M $céls/mm^2$	Macrófagos	(LOMBARDO <i>et al.</i> , 2017)
T_0	0	T citotóxicas	Estimado
O_0	0	Oligodendrócitos destruídos	(LOMBARDO <i>et al.</i> , 2017)
D_{C_0}	0	Dendríticas convencionais	Estimado
D_{A_0}	0	Dendríticas ativadas	Estimado
A_{t_0}	0	Anticorpos	(QUINTELA; SANTOS; LOBOSCO, 2014)
$T_{c_0}^l$	0	T citotóxicas no linfonodo	Estimado baseando em (QUINTELA; SANTOS; LOBOSCO, 2014)
$T_{h_0}^l$	0	T <i>helper</i> no linfonodo	(QUINTELA; SANTOS; LOBOSCO, 2014)
$A_{t_0}^l$	0	Anticorpos no linfonodo	(QUINTELA; SANTOS; LOBOSCO, 2014)
B_0^l	0	Células B no linfonodo	(QUINTELA; SANTOS; LOBOSCO, 2014)
$D_{C_0}^l$	0	Células dendríticas no linfonodo	Estimado baseando em (QUINTELA; SANTOS; LOBOSCO, 2014)

Tabela 4.3: Parâmetros relacionados ao modelo do linfonodo.

Nome	Valor	Descrição	Fonte
γ_D	$10^{-3}/dia$	Taxa e migração de DCs para o linfonodo	(QUINTELA; SANTOS; LOBOSCO, 2014)
γ_{A_t}	$0.43/dia$	Taxa de migração de anti-corpos para o tecido	(QUINTELA; SANTOS; LOBOSCO, 2014)
γ_T	$0.43/dia$	Taxa de migração de células T citotóxicas para o tecido	Estimado baseando em (QUINTELA; SANTOS; LOBOSCO, 2014)
α_{Th}	$0.01/dia$	Taxa de homeostase das T <i>helper</i>	(QUINTELA; SANTOS; LOBOSCO, 2014)
α_{Tc}	$0.01/dia$	Taxa de homeostase das T citotóxicas	Estimado baseando em (QUINTELA; SANTOS; LOBOSCO, 2014)
α_B	$1/dia$	Taxa de homeostase das B	(QUINTELA; SANTOS; LOBOSCO, 2014)
b_T	$1.7 * 10^{-2} mm^2/cels. * dia$	Taxa de ativação das T <i>helper</i>	(QUINTELA; SANTOS; LOBOSCO, 2014)
b_p	$10^5 mm^4/cels.^2 * dia$	Taxa de ativação das B pelas T <i>helper</i>	(QUINTELA; SANTOS; LOBOSCO, 2014)
b_p^b	$6.02 * 10^3 mm^4/cels.^2 * dia$	Taxa de estimulação de células B	(QUINTELA; SANTOS; LOBOSCO, 2014)
ρ_T	2.0— cels.	Número de células T produzidas por divisão	(QUINTELA; SANTOS; LOBOSCO, 2014)
ρ_B	16 cels./mm ²	Número de novas células B	(QUINTELA; SANTOS; LOBOSCO, 2014)
ρ_{A_t}	$5.1 * 10^4/dia$	Taxa de produção de anti-corpos	(QUINTELA; SANTOS; LOBOSCO, 2014)

Tabela 4.4: Parâmetros relacionados ao modelo do linfonodo.

Nome	Valor	Descrição	Fonte
T_h^*	$8.4 * 10^{-3} cels./mm^2$	homeostase de células T <i>helper</i>	(QUINTELA; SANTOS; LOBOSCO, 2014)
T_C^*	$8.4 * 10^{-3} cels./mm^2$	homeostase de células T citotóxicas	Estimado baseando em (QUINTELA; SANTOS; LOBOSCO, 2014)
B^*	$8.4 * 10^{-4} cels./mm^2$	homeostase de células B	(QUINTELA; SANTOS; LOBOSCO, 2014)
V_{LN}	160 cels.	Volume do linfonodo	(QUINTELA; SANTOS; LOBOSCO, 2014)

Tabela 4.5: Parâmetros do tecido .

Nome	Valor	Descrição	Fonte
M	350 cels. mm^{-2}	Densidade média de macrófagos	(LOMBARDO <i>et al.</i> , 2017)
\bar{O}	400 cels. mm^{-2}	Densidade média de oligodendrócitos	(LOMBARDO <i>et al.</i> , 2017)
μ_M	$4.32 * 10^{-3} \text{ mm}^2 \text{ cels.}^{-1} \text{ dia}^{-1}$	Taxa de manutenção de macrófagos	(LOMBARDO <i>et al.</i> , 2017)
μ_D	$4.32 * 10^{-1} \text{ mm}^2 \text{ cels.}^{-1} \text{ dia}^{-1}$	Taxa de manutenção de células dendríticas convencionais	Estimado baseado em (LOMBARDO <i>et al.</i> , 2017)
β_D	$10^{-4} \text{ mm}^2 \text{ cels.}^{-1} \text{ dia}^{-1}$	Taxa de ativação de células dendríticas convencionais	Estimado
D_M	$9.5 * 10^{-2} \text{ mm}^2 \text{ dia}^{-1}$	Difusão dos macrófagos	(LOMBARDO <i>et al.</i> , 2017)
D_T	$9.5 * 10^{-2} \text{ mm}^2 \text{ dia}^{-1}$	Difusão das T citotóxicas	Estimado baseado em (LOMBARDO <i>et al.</i> , 2017)
D_{DC}	$9.5 * 10^{-2} \text{ mm}^2 \text{ dia}^{-1}$	Difusão das dendríticas convencionais	Estimado baseado em (LOMBARDO <i>et al.</i> , 2017)
D_{DA}	$9.5 * 10^{-2} \text{ mm}^2 \text{ dia}^{-1}$	Difusão das dendríticas ativadas	Estimado baseado em (LOMBARDO <i>et al.</i> , 2017)
D_{A_t}	$9.5 * 10^{-2} \text{ mm}^2 \text{ dia}^{-1}$	Difusão dos anticorpos	Estimado baseado em (LOMBARDO <i>et al.</i> , 2017)
Ψ	$35.76 \text{ mm}^2 \text{ dia}^{-1}$	Quimioatração do macrófago para as citocinas próinflamatórias	(LOMBARDO <i>et al.</i> , 2017)
r_M	$5.7 * 10^{-3} \text{ mm}^2 \text{ cels.}^{-1} \text{ dia}^{-1}$	Intensidade dos danos causados pela micróglia	(KHONSARI; CALVEZ, 2007)
$\lambda_{A_t M}$	$5.7 * 10^{-3} \text{ mm}^2 \text{ cels.}^{-1} \text{ dia}^{-1}$	Intensidade dos danos causados pela micróglia aos oligodendrócitos opsonizados	Estimado baseado em (LOMBARDO <i>et al.</i> , 2017)
r_T	$0.1 \text{ mm}^2 \text{ cels.}^{-1} \text{ dia}^{-1}$	Intensidade dos danos causados pela T citotóxica	Estimado baseado em (KHONSARI; CALVEZ, 2007)
\bar{D}_C	5 cels./ mm^2	Concentração de células dendríticas na lesão	(SERAFINI <i>et al.</i> , 2006)
\bar{T}_C	37 cels./ mm^2	Concentração de T CD8+ na lesão	(MACHADO-SANTOS <i>et al.</i> , 2018)

5 Conclusão

Este trabalho estudou a influência do sistema imune na esclerose múltipla, uma doença autoimune que afeta mais de 2 milhões de pessoas no mundo, sendo principalmente diagnosticada em jovens na faixa dos 20 a 30 anos. Para tal foi utilizado um modelo matemático já conhecido na literatura, que descreve a dinâmica espaço-temporal da doença em um tecido. Posteriormente esse modelo foi estendido para representar a dinâmica da doença no linfonodo, resultando em um novo modelo computacional.

Inicialmente foi avaliado o resultado obtido pela implementação do modelo descrito na literatura, com o objetivo de reproduzir os seus resultados. Os resultados encontrados foram condizentes com os apresentados pelos autores originais, o que permitiu concluirmos que a implementação do método numérico foi feita de forma correta. Na sequência foram apresentados os resultados preliminares do modelo proposto. Os resultados nos permitiram concluir que ainda serão necessárias modificações no modelo para que ele represente adequadamente a doença. Em particular, observou-se que a dinâmica temporal e espacial da evolução da doença ainda não reproduz de modo adequado, sob uma perspectiva qualitativa, a EM, e que algumas populações do sistema imune estão atingindo valores muito maiores do que seriam esperados. Outras populações, por sua vez, atingem concentrações negativas, o que também não faz sentido do ponto de vista biológico. Os problemas observados podem estar relacionados ao modelo matemático, ou mesmo aos parâmetros e condições iniciais adotados.

5.1 Trabalhos Futuros

Como trabalho futuro, espera-se em um primeiro momento, realizar um estudo para resolver os problemas hoje observados. Inicialmente um melhor ajuste de parâmetros será avaliado. Caso não seja possível ajustar adequadamente os parâmetros, será necessário modificar o modelo.

Uma próxima etapa incluirá a representação de tratamentos contra a EM. Espera-

se que futuramente os resultados das simulações do modelo proposto possam ser utilizados para identificar quais dinâmicas são mais críticas para a geração da EM e, dessa forma, definir os métodos mais eficazes para combater os danos causados pelas células imune autorreativas.

A Apêndice

A.1 Versão adimensional do modelo proposto

$$\begin{aligned}
 \frac{\partial M}{\partial t} &= \Delta M + M(1 - M) - \nabla \cdot (\chi(M)\nabla O) \\
 \frac{\partial T}{\partial t} &= D_T \Delta T - \nabla \cdot (\chi(T)\nabla O) + \gamma_T \theta_{BV}(x, y)(T^l - T) \\
 \frac{dO}{dt} &= (r_m + \lambda_{A_t|M} A_t) F(M)(1 - O) + r_t F(T)(1 - O) \\
 \frac{\partial A_t}{\partial t} &= -\lambda_{A_t|M} F(M) A_t (1 - O) + D_A \Delta A_t \\
 &\quad + \gamma_{A_t} \theta_B(x, y)(A^L - A_t) \\
 F(X) &= \frac{X^2}{1 + X} \\
 \frac{\partial D_C}{\partial t} &= \mu_D(1 - D_C) + D_{DC} \Delta D_C - \nabla \cdot (\chi(D_C)\nabla O) - \beta_D O D_C \\
 \frac{\partial D_A}{\partial t} &= D_{DA} \Delta D_A + \beta_D O D_C - \gamma_D \theta_L(x, y)(D_A - D^L) \\
 \chi(D_A) &= \chi \frac{D_A}{1 + D_A}
 \end{aligned}$$

Bibliografia

ALEXANDER, H. K.; WAHL, L. M. Self-tolerance and Autoimmunity in a Regulatory T Cell Model. *Bulletin of Mathematical Biology*, v. 73, n. 1, p. 33–71, jan. 2011. ISSN 0092-8240, 1522-9602. Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/s11538-010-9519-2>.

ANELONE, A. J. N.; ORLOV, Y.; SPURGEON, S. K. Modelling the self-tolerance mechanisms of T cells: An adaptive sliding mode control approach. In: *2014 UKACC International Conference on Control (CONTROL)*. Loughborough, UK: IEEE, 2014. p. 573–578. ISBN 978-1-4799-5011-9. Disponível em: <http://ieeexplore.ieee.org/document/6915203/>.

BELLO-MORALES, R.; ANDREU, S.; LÓPEZ-GUERRERO, J. A. The Role of Herpes Simplex Virus Type 1 Infection in Demyelination of the Central Nervous System. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 21, n. 14, p. 5026, jan. 2020. Number: 14 Publisher: Multidisciplinary Digital Publishing Institute. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1422-0067/21/14/5026>.

BOUKHVALOVA, M. S. *et al.* Herpes Simplex Virus 1 Induces Brain Inflammation and Multifocal Demyelination in the Cotton Rat *Sigmodon hispidus*. *Journal of Virology*, v. 94, n. 1, dez. 2019. ISSN 0022-538X, 1098-5514. Publisher: American Society for Microbiology Journals Section: Pathogenesis and Immunity. Disponível em: <https://jvi.asm.org/content/94/1/e01161-19>.

CALVEZ, V.; KHONSARI, R. Mathematical description of concentric demyelination in the human brain: Self-organization models, from Liesegang rings to chemotaxis. *Mathematical and Computer Modelling*, v. 47, n. 7-8, p. 726–742, abr. 2008. ISSN 08957177. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0895717707002099>.

CARNEIRO, J. *et al.* Immunological self-tolerance: Lessons from mathematical modeling. *Journal of Computational and Applied Mathematics*, v. 184, n. 1, p. 77–100, dez. 2005. ISSN 03770427. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0377042705000713>.

COICO, R.; SUNSHINE, G. *Imunologia*. 6ª edição. ed. [S.l.]: Grupo GEN, 2010.

EINSTEIN, H. I. A. Esclerose múltipla. 2021. Disponível em: <https://www.einstein.br/doencas-sintomas/esclerose-multipa,visitadoem10/08/2021>.

ERIC, K. *et al.* *Princípios de Neurociências*. [S.l.]: Grupo A, 2014.

GARG, N.; SMITH, T. W. An update on immunopathogenesis, diagnosis, and treatment of multiple sclerosis. *Brain and Behavior*, v. 5, n. 9, set. 2015. ISSN 2162-3279, 2162-3279. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/brb3.362>.

GIOVANNONI, G. *et al.* Brain health: time matters in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, v. 9, p. S5–S48, set. 2016. ISSN 22110348. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S221103481630102X>.

GOODIN, D. S. The Causal Cascade to Multiple Sclerosis: A Model for MS Pathogenesis. *PLoS ONE*, v. 4, n. 2, p. e4565, fev. 2009. ISSN 1932-6203. Disponível em: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0004565>.

GOURRAUD, P.-A. *et al.* A genome-wide association study of brain lesion distribution in multiple sclerosis. Oxford University Press (OUP), v. 136, n. 4, p. 1012–1024, fev. 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/brain/aws363>.

HAIDER, L. *et al.* The topography of demyelination and neurodegeneration in the multiple sclerosis brain. *Brain*, v. 139, n. 3, p. 807–815, 02 2016. ISSN 0006-8950. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/brain/awv398>.

HODGKIN, A. L.; HUXLEY, A. F. A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. Wiley, v. 117, n. 4, p. 500–544, ago. 1952. Disponível em: <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1952.sp004764>.

IWAMI, S. *et al.* Dynamical properties of autoimmune disease models: Tolerance, flare-up, dormancy. *Journal of Theoretical Biology*, v. 246, n. 4, p. 646–659, jun. 2007. ISSN 00225193. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022519307000501>.

JESSEN, N. A. *et al.* The Glymphatic System: A Beginner's Guide. *Neurochemical Research*, v. 40, n. 12, p. 2583–2599, dez. 2015. ISSN 0364-3190, 1573-6903. Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/s11064-015-1581-6>.

KAKALACHEVA, K.; MÜNZ, C.; LÜNEMANN, J. D. Viral triggers of multiple sclerosis. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*, v. 1812, n. 2, p. 132–140, fev. 2011. ISSN 09254439. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0925443910001225>.

KHONSARI, R. H.; CALVEZ, V. The Origins of Concentric Demyelination: Self-Organization in the Human Brain. *PLoS ONE*, v. 2, n. 1, p. e150, jan. 2007. ISSN 1932-6203. Disponível em: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0000150>.

LIMA, R. R. *et al.* Inflamação em doenças neurodegenerativas. *Revista Paraense de Medicina*, v. 21, n. 2, jun. 2007. ISSN 0101-5907. Disponível em: http://http://scieloteste.iec.pa.gov.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0101-59072007000200006&lng=en&nrm=iso&tlng=en.

LOMBARDO, M. C. *et al.* Demyelination patterns in a mathematical model of multiple sclerosis. *Journal of Mathematical Biology*, v. 75, n. 2, p. 373–417, ago. 2017. ISSN 0303-6812, 1432-1416. Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/s00285-016-1087-0>.

LOUVEAU, A. *et al.* Structural and functional features of central nervous system lymphatic vessels. *Nature*, v. 523, n. 7560, p. 337–341, jul. 2015. ISSN 0028-0836, 1476-4687. Disponível em: <http://www.nature.com/articles/nature14432>.

LUCA, M. Chemotactic Signaling, Microglia, and Alzheimer's Disease Senile Plaques: Is There a Connection? *Bulletin of Mathematical Biology*, v. 65, n. 4, p. 693–730, jul. 2003. ISSN 00928240. Disponível em: [http://link.springer.com/10.1016/S0092-8240\(03\)00030-2](http://link.springer.com/10.1016/S0092-8240(03)00030-2).

LUDEWIG, P. *et al.* Dendritic cells in brain diseases. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*, v. 1862, n. 3, p. 352–367, mar. 2016. ISSN 09254439. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0925443915003336>.

MACHADO-SANTOS, J. *et al.* The compartmentalized inflammatory response in the multiple sclerosis brain is composed of tissue-resident CD8 t lymphocytes and b cells. Oxford University Press (OUP), v. 141, n. 7, p. 2066–2082, jun. 2018. Disponível em: [⟨https://doi.org/10.1093/brain/awy151⟩](https://doi.org/10.1093/brain/awy151).

NGUYEN, R. H.; KUBES, P. Bespoke brain immunity. *Science*, v. 373, n. 6553, p. 396–397, jul. 2021. ISSN 0036-8075, 1095-9203. Disponível em: [⟨https://www.sciencemag.org/lookup/doi/10.1126/science.abj8183⟩](https://www.sciencemag.org/lookup/doi/10.1126/science.abj8183).

PAPPALARDO, F. *et al.* The Potential of Computational Modeling to Predict Disease Course and Treatment Response in Patients with Relapsing Multiple Sclerosis. *Cells*, v. 9, n. 3, p. 586, mar. 2020. ISSN 2073-4409. Disponível em: [⟨https://www.mdpi.com/2073-4409/9/3/586⟩](https://www.mdpi.com/2073-4409/9/3/586).

PATRIKIOS, P. *et al.* Remyelination is extensive in a subset of multiple sclerosis patients. *Brain*, v. 129, n. 12, p. 3165–3172, jun. 2006. ISSN 0006-8950, 1460-2156. Disponível em: [⟨https://academic.oup.com/brain/article-lookup/doi/10.1093/brain/awl217⟩](https://academic.oup.com/brain/article-lookup/doi/10.1093/brain/awl217).

PERELSON, A. S.; RIBEIRO, R. M. Modeling the within-host dynamics of HIV infection. *BMC Biology*, v. 11, n. 1, p. 96, dez. 2013. ISSN 1741-7007. Disponível em: [⟨https://bmcbiol.biomedcentral.com/articles/10.1186/1741-7007-11-96⟩](https://bmcbiol.biomedcentral.com/articles/10.1186/1741-7007-11-96).

PERNICE, S. *et al.* Computational modeling of the immune response in multiple sclerosis using epimod framework. *BMC Bioinformatics*, v. 21, n. S17, p. 550, dez. 2020. ISSN 1471-2105. Disponível em: [⟨https://bmcbioinformatics.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12859-020-03823-9⟩](https://bmcbioinformatics.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12859-020-03823-9).

PLAYFAIR J.H.L.; CHAIN, B. *Imunologia Básica: Guia Ilustrado de Conceitos Fundamentais*. [S.l.]: Editora Manole, 2013.

QUINTELA, B. d. M.; SANTOS, R. W. dos; LOBOSCO, M. On the Coupling of Two Models of the Human Immune Response to an Antigen. *BioMed Research International*, v. 2014, p. 1–19, 2014. ISSN 2314-6133, 2314-6141. Disponível em: [⟨http://www.hindawi.com/journals/bmri/2014/410457/⟩](http://www.hindawi.com/journals/bmri/2014/410457/).

REIS, R. F. *et al.* Characterization of the covid-19 pandemic and the impact of uncertainties, mitigation strategies, and underreporting of cases in south korea, italy, and brazil. *Chaos, Solitons & Fractals*, v. 136, p. 109888, 2020. ISSN 0960-0779. Disponível em: [⟨https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0960077920302885⟩](https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0960077920302885).

REIS, R. F.; LOUREIRO, F. S.; LOBOSCO, M. A parallel 2d numerical simulation of tumor cells necrosis by local hyperthermia. *Journal of Physics: Conference Series*, IOP Publishing, v. 490, p. 012138, mar 2014. Disponível em: [⟨https://doi.org/10.1088/1742-6596/490/1/012138⟩](https://doi.org/10.1088/1742-6596/490/1/012138).

ROITT, I. M. *et al.* *Fundamentos de Imunologia*. 13^a edição.. ed. [S.l.]: Grupo GEN, 2018.

SAKAGUCHI, S. *et al.* Immunologic self-tolerance maintained by activated t cells expressing il-2 receptor alpha-chains (cd25). breakdown of a single mechanism of self-tolerance causes various autoimmune diseases. *The Journal of Immunology*, American Association of Immunologists, v. 155, n. 3, p. 1151–1164, 1995. ISSN 0022-1767. Disponível em: [⟨https://www.jimmunol.org/content/155/3/1151⟩](https://www.jimmunol.org/content/155/3/1151).

SCOTT, A.; FONG, E. *Estruturas e funções do corpo*. Tradução da 13^a ed. norte-americana. [S.l.]: Cengage Learning Brasil, 2017.

SERAFINI, B. *et al.* Dendritic Cells in Multiple Sclerosis Lesions: Maturation Stage, Myelin Uptake, and Interaction With Proliferating T Cells. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*, v. 65, n. 2, p. 124–141, fev. 2006. ISSN 1554-6578, 0022-3069. Disponível em: <https://academic.oup.com/jnen/article/2645241/Dendritic>.

SILVERTHORN, U. D. *Fisiologia Humana*. [S.l.]: Grupo A, 2017.

SOMPAYRAC, L. M. *How the immune system works*. [S.l.]: John Wiley & Sons, 2019.

TORTORA, G. J. e. D. B. *Princípios de Anatomia e Fisiologia*. [S.l.]: Grupo GEN, 2016.

YOON, C. S. The hla system: Genetics, immunology, clinical testing, and clinical implications. *ymj*, v. 48, n. 1, p. 11–23, 2007. Disponível em: <http://www.e-sciencecentral.org/articles/?scid=1030118>.

YU, X. *et al.* The Role of Antibodies in the Pathogenesis of Multiple Sclerosis. *Frontiers in Neurology*, v. 11, p. 533388, out. 2020. ISSN 1664-2295. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fneur.2020.533388/full>.

ZHANG, J. *et al.* Modeling the Acute and Chronic Phases of Theiler Murine Encephalomyelitis Virus Infection. *Journal of Virology*, v. 87, n. 7, p. 4052–4059, abr. 2013. ISSN 0022-538X. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3624189/>.