

---

# BOLLETTINO

## UNIONE MATEMATICA ITALIANA

*Sezione A – La Matematica nella Società e nella Cultura*

---

GIUSEPPE IZZO

### Modelli matematici per la simulazione della risposta immune indotta da un vaccino sull'infezione da HIV-1

*Bollettino dell'Unione Matematica Italiana, Serie 8, Vol. 8-A—La  
Matematica nella Società e nella Cultura (2005), n.3-1, p. 557–560.*

Unione Matematica Italiana

[http://www.bdim.eu/item?id=BUMI\\_2005\\_8\\_8A\\_3-1\\_557\\_0](http://www.bdim.eu/item?id=BUMI_2005_8_8A_3-1_557_0)

L'utilizzo e la stampa di questo documento digitale è consentito liberamente per motivi di ricerca e studio. Non è consentito l'utilizzo dello stesso per motivi commerciali. Tutte le copie di questo documento devono riportare questo avvertimento.

---

*Articolo digitalizzato nel quadro del programma  
bdim (Biblioteca Digitale Italiana di Matematica)  
SIMAI & UMI*

<http://www.bdim.eu/>



## Modelli matematici per la simulazione della risposta immune indotta da un vaccino sull'infezione da HIV-1

GIUSEPPE IZZO

La progressiva trasformazione della biologia in una scienza quantitativa, dovuta ai progressi delle biotecnologie avanzate, ha reso più evidente la necessità di procedere alla costruzione di modelli matematici di simulazione in grado di fornire predizioni sul comportamento dinamico di un sistema, di suggerire ulteriori sviluppi sperimentali o di ridurre la durata della sperimentazione.

Nel caso del virus umano della immunodeficienza (HIV-1), i modelli costruiti finora hanno avuto lo scopo di stimare importanti costanti cinetiche relative al ciclo virale e quindi di simulare l'effetto di terapie farmacologiche HAART (highly active anti-retroviral therapy) sull'infezione. La simulazione dimostra che un farmaco, la cui efficacia non raggiunga il 100, può controllare, ma non eradicare il virus. Da qui la necessità di reperire mezzi terapeutici alternativi, quali ad esempio i vaccini.

Nella tesi vengono sviluppati due modelli (I e II) che simulano appunto la risposta immune indotta da un vaccino sull'infezione da HIV-1 tenendo conto di due diversi meccanismi di ritardo relativo ai processi biologici che sottendono alla replicazione virale. I modelli descritti coinvolgono fondamentalmente quattro classi di popolazioni presenti al tempo  $t$  nel sistema biologico la cui dinamica si vuole simulare. Più precisamente esse sono:  $S(t)$ , le cellule suscettibili di infezione,  $I(t)$  le cellule infette,  $P(t)$  le cellule produttrici di virus e  $V(t)$  i virus stessi presenti in un unità di plasma al tempo  $t$ . Tali popolazioni sono, legate dalla seguente dinamica: i virus presenti al tempo  $t$  infettano le cellule suscettibili ( $S(t)$ ) ad un tasso di infezione  $k_s$ . Quindi una parte di queste cellule diventa infetta. Le cellule infette ( $I(t)$ ) diventano a loro volta cellule produttive di virus ( $P(t)$ ) con un tasso di transizione  $k_I$ ; queste ultime produrranno virus con un tasso di produzione  $p$  e saranno eliminate con un tasso di rimozione  $\delta$ . La necessità di avere due classi diverse di popolazioni per rappresentare le cellule infette e quelle produttive nasce dal fatto che le cellule infette non producono virus immediatamente dopo essere state infettate (nel qual caso si avrebbe  $I(t) = P(t)$ ) ma questo accade con un certo *ritardo*, che tiene conto della vita intracellulare del virus e del tempo richiesto per produrne altri. In alcuni modelli presenti in letteratura si tiene conto di questo ritardo ma esso viene assunto fisso (vedi per esempio [1, 5]). Ciò equivale a supporre che per ogni cellula sana che viene infettata, trascorra sempre lo stesso tempo dall'istante dell'infezione alla produzione del primo virus. Nei nostri modelli assumeremo che il ritardo inerente la produzione

virale sia continuo ed in particolare distribuito secondo una distribuzione di probabilità Gamma (Mittler et al. [7]).

Come abbiamo già detto la caratteristica innovativa dei modelli proposti in questa tesi risiede nell'introduzione del vaccino. In particolare in entrambi i modelli si suppone che la vaccinazione provochi una duplice risposta immune: umorale e cellulare; ciò vuol dire che si tiene conto del fatto che il vaccino stimola la produzione di anticorpi per la neutralizzazione dei virus (risposta umorale) e la produzione di cellule T-killer per l'eliminazione delle cellule infette (risposta cellulare). La principale differenza tra i due modelli è la seguente:

- Nel modello I si assume che le cellule infette diventino effettivamente produttive con un certo ritardo, ma una volta diventate produttive producano virus immediatamente. Ciò implica che il numero di cellule che producono virus al tempo  $t$  non dipende dal numero di cellule infettate *ex-novo*, ma da quelle infettate in ogni istante precedente  $t - x$  e che danno inizio alla produzione con un ritardo  $x$ .

- Nel modello II, invece, il ritardo intracellulare non si riferisce alla transizione da cellule infette a produttive, ma alla effettiva produzione del virus. Si assume infatti che le cellule  $P$  siano «potenzialmente» produttive, cioè esse non producono virus immediatamente, ma con un certo ritardo. Vale dire che la quantità di virus presente al tempo  $t$  dipende dal numero di cellule che erano potenzialmente produttive in ogni istante precedente  $t - x$  e che hanno dato luogo alla produzione con un ritardo  $x$ .

In entrambi i casi, si è scelto di rappresentare questi ritardi con una variabile casuale continua avente una distribuzione di probabilità Gamma ( $F(x)$ ) e la presenza di tale funzione richiede una formulazione del modello matematico in termini di equazioni integrali. Pertanto ciascuno dei due modelli proposti sarà composto da due sistemi: uno di Equazioni Integrali di Volterra (VIE) e l'altro di Equazioni Integrali di Volterra con Ritardo (DVIE), entrambi non lineari. Di seguito riportiamo le Equazioni relative al Modello I (per l'elenco dei parametri vedi la Tabella 1):

$$\begin{aligned}
 P(t) &= (1 - \omega v(t)) \int_{d(t)}^t F(t-x) e^{-\delta(t-x)} k_I k_S V(x) S(x) dx \\
 (1) \quad V(t) &= (1 - \gamma v(t)) \left[ V_0 e^{-ct} + \int_0^t e^{-c(t-x)} p P(x) dx \right] \quad t \in [0, t_f] \\
 S(t) &= S_0 e^{-\beta t} + \int_0^t e^{-\beta(t-x)} [a - k_S V(x) S(x)] dx
 \end{aligned}$$

dove

$$(2) \quad d(t) = \begin{cases} 0 & t < \theta \\ t - \theta & t \geq \theta \end{cases}$$

Tabella 1. – Elenco delle Variabili e dei Parametri - Modello I

Variabili	
$S(t)$	cellule Suscettibili
$P(t)$	cellule Produttrici di Virus
$V(t)$	virus
Parametri	
$\theta > 0$	Periodo di tempo durante il quale una cellula infetta può diventare produttiva
$a > 0$	tasso di produzione delle cellule suscettibili
$\beta > 0$	tasso di rimozione delle cellule suscettibili
$k_S > 0$	tasso al quale i virus infettano le cellule infette
$S_0 > 0$	$S(0)$
$c > 0$	tasso di rimozione dei virus
$p > 0$	tasso di produzione dei virus
$V_0 > 0$	numero di virus inoculati all'istante iniziale
$\delta > 0$	tasso di rimozione delle cellule produttive
$k_I > 0$	tasso di transizione da cellule infette a cellule produttive
$b > 0$	parametro di scala della funzione Gamma
$n \in N^+$	parametro di forma dell funzione Gamma
$\tau_1 \in R$	istante di inoculazione del vaccino
$\tau_2 > \tau_1$	istante di massima risposta immune
$m$	intensità della risposta immune
$0 \leq \gamma \leq 1$	Tasso di neutralizzazione di ogni anticorpo
$0 \leq \omega \leq 1$	Tasso di efficienza di ogni cellula effettrice

Una volta costruiti i modelli, nella tesi viene affrontato lo studio della loro significatività sia dal punto di vista matematico che biologico. Nel primo caso essa viene assicurata provando alcune proprietà basilari per le soluzioni del problema matematico quali l'esistenza e l'unicità. Da un punto di vista biologico invece, tenendo conto che le soluzioni di ciascun sistema di equazioni integrali rappresentano alcune popolazioni presenti nel plasma, la significatività viene assicurata dalla positività e dalla limitatezza delle soluzioni.

La maggior parte della tesi è però dedicata allo studio delle proprietà asintotiche delle soluzioni allo scopo di poter predire l'andamento dell'infezione nell'organismo considerato. In particolare sottolineiamo che questo studio porterà alla determinazione di un importante parametro di soglia ( $R_0$ ), in letteratura noto come *basic reproduction number* [2, 3, 6], che consente di predire se l'infezione da HIV-1 si svilupperà o meno in un organismo trattato o meno con un determinato vaccino.

Ciascun modello è stato risolto numericamente allo scopo di predire l'andamento della viremia subito dopo l'infezione. La risoluzione numerica ha però comportato alcuni problemi. Vi è infatti *sul mercato* una limitata disponibilità di software per la risoluzione di sistemi di equazioni integrali, inoltre anche nelle librerie di software di simulazione numerica più complete non esistono routines adatte ad equazioni integrali con ritardo. Per superare questo ostacolo si è proceduto in due modi. Il primo è

stato quello di sfruttare il software disponibile per Equazioni Differenziali. Ciò è stato possibile perché i nostri sistemi di Equazioni Integrali, grazie alla particolare forma del nucleo possono essere trasformati in sistemi di Equazioni Differenziali con Ritardo (DDE) ad essi equivalenti, ma di dimensioni maggiori. Tali nuovi sistemi di DDE sono stati molto utili sia per la risoluzione numerica che per lo studio del comportamento asintotico dei modelli; tuttavia essi non hanno per noi alcun significato biologico, in quanto contengono delle funzioni incognite ausiliarie che hanno una utilità puramente matematica.

Un secondo modo per superare la mancanza di software per la risoluzione di VIE non lineari con ritardo, è stato naturalmente quello di svilupparne uno *ad hoc*. Ciò però ha comportato delle difficoltà aggiuntive e degli svantaggi computazionali legati alla risoluzione numerica delle VIE.

Grazie alla simulazione numerica si è studiato l'effetto di potenziali vaccini al variare delle proprie caratteristiche di efficienza e dei tempi di somministrazione rispetto al tempo di infezione. Tale studio ha condotto alla stima dell'efficacia minima ed alla determinazione della *Regione di Efficacia di un Vaccino*.

#### BIBLIOGRAFIA

- [1] CULSHAW R.V., RUAN S., WEBB G., *A mathematical model of cell-to-cell spread of HIV-1 that includes a time delay*, J. Math. Biol., **46** (2003), 425-444.
- [2] DIEKMANN O., HEESTERBEEK J.A.P., *Mathematical epidemiology of infectious disease; Model building, analysis and interpretation*, Wiley, New York (2000).
- [3] DIEKMANN O., HEESTERBEEK J.A.P., METZ J.A.J., *On the definition and computation of the basic reproduction ratio  $R_0$  in models for infectious diseases in heterogeneous populations*, J. Math. Biol., **28** (1998), 365-382.
- [4] GUARDIOLA J., IZZO G., VECCHIO A., *Simulating the effect of vaccine-induced immune responses on HIV infection*, Human Immunol., **64** (2003), 810-851.
- [5] HERZ A.V.M., BONHOEFFER S., ANDERSON R.M., MAY R.M., NOWAK M.A., *Viral dynamics in vivo: Limitations on estimates of intracellular delay and virus decay*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, **93** (1996), 7247-7251.
- [6] HETHCOTE H.W., *The mathematics of infectious diseases*, SIAM Review, **42** (2000), 599-653.
- [7] MITTLER J.E., SULZER B., NEUMANN A.U., PERELSON A.S., *Influence of delayed viral production on viral dynamics in HIV-1 infected patients*, Math. Biosci. **152**:143 (1998).

Dipartimento di Matematica e Applicazioni «R. Caccioppoli»,  
 Università degli Studi di Napoli «Federico II»  
 e-mail: giuseppe.izzo@dma.unina.it

Dottorato in Scienze Computazionali e Informatiche (sede amministrativa: Università degli Studi di Napoli «Federico II») - Ciclo XVII

Direttore di ricerca: Dott.ssa Antonia Vecchio,  
 Ist. per le Appl. del Calcolo «M. Picone» - Sez. Napoli - CNR