

DINÂMICA DA INTERAÇÃO ENTRE O SISTEMA IMUNOLÓGICO E O VÍRUS HIV

Marcelo A. Savi¹
Tiago R.A. Souza²

RESUMO -- A Síndrome da Imuno-Deficiência Adquirida - *AIDS* - ocorre como uma consequência da ação do vírus HIV no organismo. Esse vírus infecta as células do sistema imunológico levando a uma severa imunodepressão e maior susceptibilidade à doenças infecciosas. Este trabalho avalia a dinâmica da interação entre o sistema imune e o vírus HIV segundo o modelo proposto por Holton & May (1993). Inicialmente, apresenta-se uma revisão sobre o sistema imunológico, o vírus HIV e a *AIDS*. A seguir, apresenta-se o modelo matemático, que está associado a um sistema dinâmico de dimensão 5. Algumas simulações numéricas são realizadas. A dependência das condições iniciais no sistema dinâmico, mostrada em algumas simulações, pode ser útil para explicar as drásticas variações, de indivíduo para indivíduo, da interação entre o sistema imune e o vírus HIV.

Palavras-chave: Dinâmica Não-Linear, Dinâmica HIV/AIDS, Biomecânica.

INTRODUÇÃO

O *sistema imunológico* é uma complexa rede de órgãos, células, proteínas e enzimas que proporciona meios de desenvolver uma resposta rápida, e altamente específica visando a manutenção da homeostase fisiológica e da defesa da integridade do organismo frente a agressões exógenas. A *Síndrome da Imuno-Deficiência Adquirida - AIDS* (“*Acquired Immune Deficiency Syndrome*”) ocorre como uma consequência da ação do vírus *HIV* (“*Human Immunodeficiency Virus*”) no organismo. Esse vírus infecta as células do sistema imunológico, especialmente as células T, levando a uma severa imunodepressão e maior susceptibilidade à doenças infecciosas. Com a destruição do sistema imune, o indivíduo portador do HIV morre em consequência de doenças infecciosas secundárias.

As evidências têm mostrado que o padrão de surgimento de infecção em indivíduos com HIV varia significativamente através de um período de incubação inicial. O tempo médio entre a

¹ Departamento de Engenharia Mecânica e de Materiais, Instituto Militar de Engenharia
22.290.270, Rio de Janeiro, RJ - E-Mail: savi@epq.ime.eb.br

² Departamento de Engenharia Mecânica, Universidade de Brasília
70.910.900, Brasília, DF

infecção primária pelo HIV e o surgimento da AIDS é de aproximadamente 11 anos (Lemp *et al.*, 1990). A progressão da infecção inicial até o diagnóstico da AIDS parece ser influenciada por diversos fatores incluindo diferenças genéticas dos indivíduos e da carga e replicação viral no momento da infecção.

A modelagem matemática e a simulação de fenômenos vitais tem sugerido que problemas biológicos podem ser explicados a partir de efeitos dinâmicos. Neste contexto, convecionou-se chamar de *doenças dinâmicas* situações nas quais a variação de parâmetros fisiológicos impliquem que processos normalmente ritmados passem a ser erráticos ou caóticos (Holton & May, 1993).

O objetivo deste trabalho é apresentar um estudo sobre a dinâmica da interação entre o sistema imunológico e o vírus HIV, segundo o modelo matemático proposto por Holton e May (1993). Inicialmente, apresenta-se uma discussão sobre o sistema imunológico, o vírus HIV e a AIDS, discutindo-se a forma como o vírus atua no sistema imunológico. A seguir, apresentam-se a elaboração do modelo matemático e a discussão de alguns resultados obtidos a partir simulação numérica.

O SISTEMA IMUNOLÓGICO

O *sistema imunológico* é um notável sistema de defesa e manutenção da homeostasia fisiológica que apresenta-se em sua forma mais avançada em vertebrados superiores. Esse sistema é composto por órgãos e células especializadas que proporcionam os mecanismos necessários para desenvolver uma resposta rápida e extremamente específica na defesa do organismo frente a agressões exógenas (agentes patogênicos) e à presença de células alteradas (senescência, câncer), essencialmente através da sua eliminação.

A partir de um contato com substâncias estranhas ao organismo, o sistema imunológico é capaz de identificar estas substâncias “não próprias” e produzir proteínas específicas que são capazes de reconhecê-las num contato posterior, conferindo imunidade a esses agentes. Os *anticorpos* são proteínas que reconhecem porções específicas (antígenos) nos agentes patogênicos levando a uma rápida reação em cadeia no organismo que pode culminar com a destruição dos agentes infecciosos. Os *antígenos* são substâncias químicas capazes de induzir uma resposta imune específica e, de um modo geral, não possuem uma composição química característica, sendo sua definição inteiramente operacional no sentido de que está relacionada a capacidade de estimular o processo imune. As proteínas com atividades de anticorpos são referidas como *imunoglobinas* (Paul, 1994).

Vários tipos de células participam da resposta imune. Os *leucócitos* ou *glóbulos brancos* são os elementos fundamentais do processo. Existem três tipos principais de glóbulos brancos: *linfócitos*, *monócitos* e *granulócitos*. Os *linfócitos* são células muito heterogêneas e podem ser divididas em dois grupos principais: *tipo B* e *tipo T* (Unanue & Benacerraf, 1984; Paul, 1994). Os *linfócitos B* originam-se na medula óssea e são responsáveis pela produção de anticorpos. Os *linfócitos T* originam-se na glândula tímica e são representadas por três subpopulações principais: *auxiliares*, *supressoras* e *citotóxicas*. As *células T auxiliares* regulam o funcionamento do sistema cooperando com as células B e T para que estas apresentem uma resposta efetiva. As *células T supressoras* inibem a resposta do sistema, suprimindo uma dada função imune. As *células T citotóxicas* trabalham no sentido de eliminar outras células danificadas. Um pequeno número de linfócitos não se enquadra nos grupos B ou T. Eles são chamados de *linfócitos NK (natural killer)* e podem matar células infectadas com ou sem a presença de anticorpos.

Os linfócitos são as principais células dos tecidos linfóides e importantes constituintes de alguns órgãos. Os órgãos linfóides podem ser distinguidos em dois grupos: *primário* e *secundário*.

Os órgãos primários são aqueles onde ocorre a diferenciação dos linfócitos, independente do antígeno. Os órgãos secundários são aqueles onde o antígeno é concentrado e as reações imunes específicas são geradas (Unanue & Benacerraf, 1984).

Outro tipo de glóbulo branco, os *monócitos* passam por um processo de amadurecimento tornando-se *macrófagos* (*fagócito mononuclear*) que são células altamente fagocitárias. Essas células são capazes de ingerir grandes partículas e tem como uma de suas funções devorar os agentes patogênicos.

Os *granulócitos*, por sua vez, se dividem através de características de coloração em *neutrófilos*, *basófilos* e *eosinófilos*. Os *neutrófilos* são os leucócitos em maior concentração no sangue (50 a 60% do total) e participam nas reações mediadas pelos complexos antígeno-anticorpo-complemento. Essas células possuem um mecanismo de ingestão igual ao dos macrófagos. Os *eosinófilos* são encontrados em pequena quantidade no sangue e aumentam em número desenvolvendo um importante papel nas reações alérgicas e parasitárias. Os *basófilos* e os *mastócitos teciduais* são também importantes células em reações alérgicas.

A resposta do sistema imune é extremamente complexa, pois envolve diversas interações entre pelo menos quatro tipos principais de células: as células apresentadoras de antígeno (APC), os linfócitos T auxiliares tipo CD4 (Th), os linfócitos T citotóxicos tipo CD8 (Tc) e os linfócitos B. O processo se inicia a partir de um antígeno (Ag). O APC tem como função o processamento e posterior apresentação do antígeno para um linfócito T CD4 que o identifica através de receptores na sua camada externa. A ativação dessa célula, desencadeia o processo de expansão clonal, além de promover a ativação dos linfócitos tipo B e dos linfócitos T tipo CD8. O linfócito B inicia um processo de multiplicação e diferenciação, que resulta em anticorpos (Ac) específicos para combater e neutralizar a infecção. Os linfócitos T CD8 executam uma função citotóxica, trabalhando no sentido de eliminar outras células danificadas. A Figura 1 mostra, de forma esquemática, o funcionamento do sistema imune.

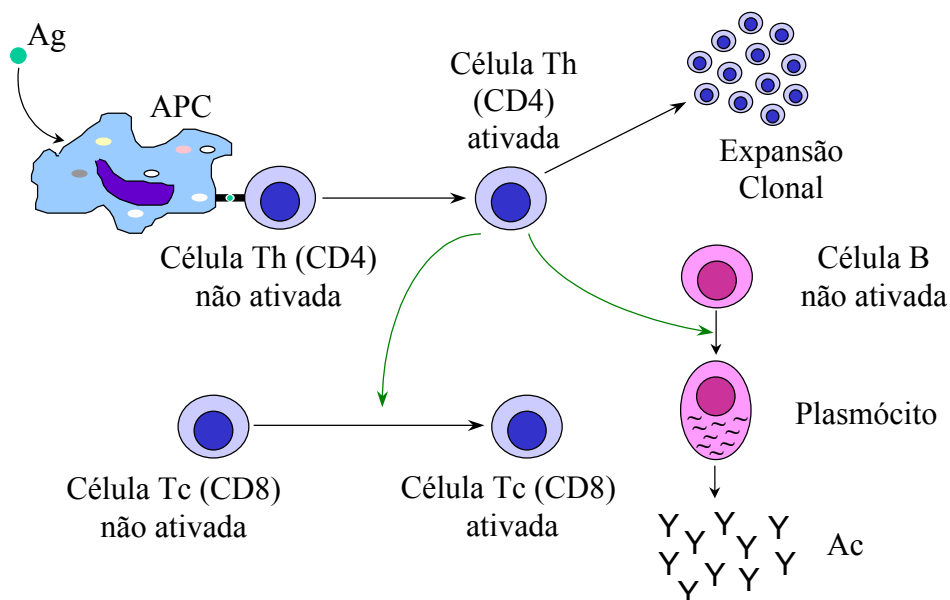


Figura 1. Representação esquemática do funcionamento do sistema imunológico.

O VÍRUS HIV E A AIDS

O HIV é um vírus pertencente a classe dos *retrovírus*, caracterizado por possuir uma enzima chamada de *transcriptase reversa*, que é capaz de transcrever o RNA (ácido ribonucleico) do genoma viral em DNA que passa a ser incorporado no genoma da célula hospedeira. O HIV pertence também ao subgrupo dos *lentivirus* que apresenta um longo intervalo entre a infecção e o surgimento de sintomas graves. Outros lentivirus infectam espécies animais como por exemplo, o SIV - *Simian Immunodeficiency Virus* - em espécies de macacos; e o FIV - *Feline Immunodeficiency Virus* - em gatos.

Na realidade, existe mais de um tipo de vírus HIV. O HIV-1 foi originalmente chamado de HTLV-III, *Human T-Lymphotropic Virus type III*, mas após pesquisadores terem descoberto a existência de várias formas do vírus, passou a ser chamado HIV-1. O HIV-2 foi encontrado em grupos de pessoas africanas e é um parente próximo do SIV. Esse vírus pode ser o elo evolutivo entre o SIV e o HIV-1 e ao que tudo indica, é inofensivo aos humanos. De uma maneira genérica, este trabalho discute o vírus HIV-1, referido simplesmente como HIV.

O HIV apresenta um formato esférico de 10^{-4} milímetros de diâmetro e é composto por dois envelopes principais de glicoproteínas derivados de um precursor comum (gp160). O menor (gp41), está inserido na membrana celular e o maior (gp120), é extracelular. Dois *nucleocapsídeos*, capas protéicas internas que apresentam, em sua maior porção, as proteínas P24 e P18, protegem duas fitas idênticas de RNA e três enzimas fundamentais: *transcriptase reversa*, *integrase* e *protease* (Janeway Jr. & Travers, 1996) (Figura 2). Cada fita contém uma cópia dos nove genes do vírus. Os números (18,24,41,120,160) referem-se ao peso molecular de cada glicoproteína, em *kilodaltons* (Virella *et al.*, 1997).

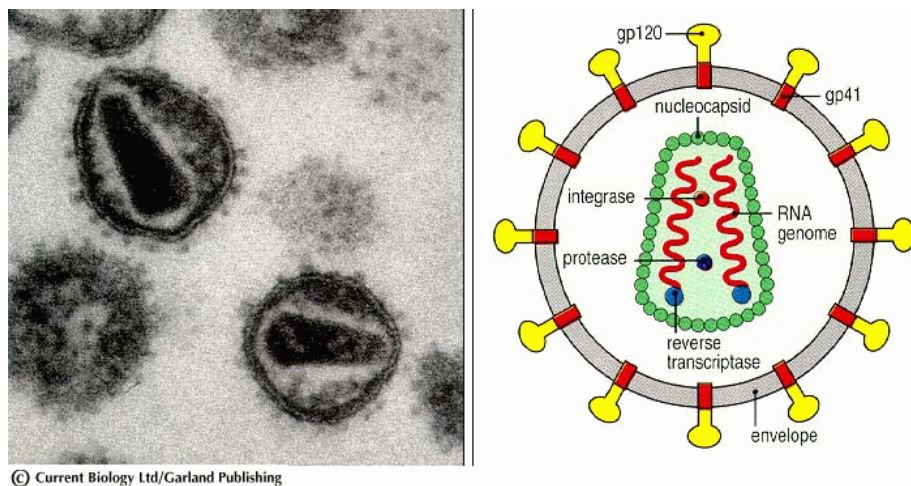


Figura 2. Vírus HIV (Janeway Jr. & Travers, 1996).

As enzimas virais desempenham um papel importante na sua reprodução. O papel da *transcriptase reversa* é traduzir o RNA viral em DNA para que ele possa entrar no núcleo da célula hospedeira e iniciar a fabricação de proteínas necessárias para formar outros vírus. A *integrase* é responsável pela entrada no núcleo, e a *protease*, cuida do amadurecimento do vírus após a saída da célula.

A atuação do vírus no ser hospedeiro é caracterizada pela deterioração gradual das funções do sistema imune, nitidamente sobre os linfócitos T auxiliares, cuja membrana externa apresenta a proteína CD4. O processo de reprodução do vírus depende da fixação e fusão entre o envoltório externo (gp120) e a membrana celular de linfócitos T auxiliares, macrófagos e células relacionadas do sistema imunológico que possuam em sua superfície a proteína CD4.

A *Síndrome da Imuno-Deficiência Adquirida - AIDS* ocorre como uma conseqüência da ação do vírus HIV no organismo. Esse vírus destrói o sistema imunológico do corpo, atacando as células T auxiliares tipo CD4, fundamentais na ativação da resposta imune.

A ativação de uma célula T auxiliar contaminada com o vírus HIV, aborta o processo de defesa imunológica no sentido de que estas células deixam de executar o papel de ativação das células T CD8 e das células B. Além disso, o processo de expansão clonal acaba por promover a morte da célula e a reprodução do vírus (Figura 3).

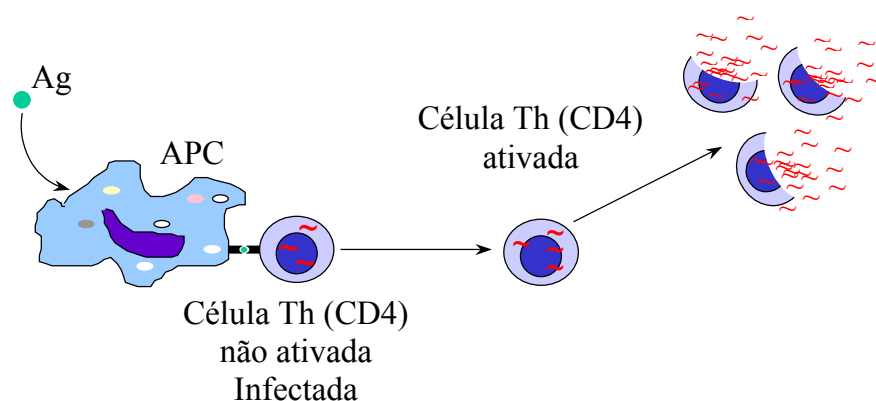


Figura 3. Representação esquemática da ativação de uma célula T infectada.

O período de incubação média desde a exposição ao vírus até o surgimento de alguns sintomas, como febre e mal-estar (*fase inicial*), é estimada de 3 a 6 semanas. A produção de anticorpos inicia-se de 8 a 12 semanas após a exposição.

O período de latência do vírus, quando a pessoa infectada não apresenta qualquer sintoma (*fase assintomática*), é marcado pela forte interação entre o sistema imune e as constantes e rápidas mutações do vírus. Os vírus amadurecem e morrem de forma equilibrada durante essa fase. Desenvolve-se então a seleção natural da mutação viral e os vírus tornam-se mais resistentes ao sistema imune. Amostras de HIV de pacientes em estágio avançado da doença parecem mais virulentas e infectam mais células que as amostras obtidas do mesmo indivíduo na fase inicial da infecção. Após um período médio de 8-10 anos, as células T tipo CD4 estão dizimadas e a resposta imune se torna ineficaz ao vírus. O organismo fica debilitado e vulnerável às doenças oportunistas (Lemp *et al.*, 1990).

A fase final corresponde a redução crítica de células T tipo CD4 abaixo de 200 unidades por mm^3 de sangue. Adultos saudáveis possuem de 800 a 1200 unidades. Nessa fase, surgem os sintomas típicos da AIDS, como diarreia persistente, dores de cabeça, contrações abdominais, febre, falta de coordenação, náuseas, vômitos, fadiga extrema, perda de peso, câncer. As infecções oportunistas ou secundárias são doenças causadas por agentes infecciosos de baixa patogenicidade que raramente se tornam prejudiciais a um indivíduo saudável, mas que se tornam doenças

importantes devido a falta de um sistema imunológico funcionante e um agravante para o quadro clínico do paciente com AIDS (Fauci *et al.*, 1991).

MODELO MATEMÁTICO

Os primeiros modelos que descreveram a evolução da dinâmica HIV/AIDS basearam-se na consideração epidemiológica convencional na qual os indivíduos exibem níveis constantes de infecção, iniciando-se quando se adquire o vírus HIV, e terminando quando ele desenvolve a AIDS. Desta forma, estes modelos não eram capazes de explicar o período inicial de incubação da doença.

Holton & May (1993) propõem um novo modelo, capaz de explicar alguns fenômenos clinicamente observáveis. Segundo os autores, este modelo representa uma caricatura simplificada do problema, mas que pode explicar alguns fenômenos associados a HIV/AIDS. Além disso, esta caricatura pode ser sistematicamente refinada até que possa descrever a realidade de uma forma fiel. O presente trabalho considera este modelo matemático para descrever a dinâmica HIV/AIDS.

Considere a população total de vírus HIV, $V(t)$, e uma população total de linfócitos T, subdividida em células não-ativadas, $P(t)$, células ativadas e não-infectadas, $X(t)$, e células infectadas, $Y(t)$. Considere ainda a população de um agente de infecção oportunista, $I(t)$. A variável t representa o tempo.

O modelo proposto admite que as células não-ativadas, $P(t)$, são recrutadas a uma taxa constante, λ , e são removidas tanto por mortalidade, μ , quanto por ativação com uma taxa γPV , onde γ é a probabilidade de ativação por contato. A população de células ativadas e não-infectadas, $X(t)$, cresce por recrutamento de células imaturas a uma taxa γPV , e por expansão clonal a uma taxa per capita de r . Por outro lado, a população decresce a uma taxa βXV , onde β é a probabilidade de infecção via contato. A ação dos linfócitos T supressores é representada por um parâmetro regulador dX^2 . A introdução deste termo tende a conter a expansão, estabilizando a população em um valor específico.

A população de células infectadas, $Y(t)$, não se prolifera. O crescimento dessa população deve-se então, ao recrutamento de células ativadas e não-infectadas via infecção por contato com o vírus a uma taxa βXV . O decréscimo, por sua vez, resulta da morte de células a uma taxa de α . A população de vírus livre, $V(t)$, cresce na medida em que células infectadas, com um grande número de partículas virais (λ por célula), morrem. Dessa forma, assume-se a taxa de mortalidade αY , o que acarreta em uma taxa de crescimento de vírus livre de $\lambda \alpha Y$. O decréscimo da população viral deve-se a mortalidade, que ocorre a uma taxa per capita de b , a absorção por células ativadas a uma taxa $\delta(X+Y)V$, e a ação das células não-infectadas que estimulam a produção de anticorpos que destroem os vírus a uma taxa σXV .

O agente de infecção oportunista no sistema, $I(t)$, estimula as células T a se proliferarem por ativação via contato. Este agente cresce a uma taxa c , que é uma constante de replicação per capita da infecção oportunista e por um termo hIX que representa a eliminação dos agentes de infecção pela ação dos linfócitos. Na ausência do HIV, as células T ativadas sempre eliminam os agentes de infecção oportunista. No sistema contendo o vírus HIV, a infecção oportunista tende a acionar um comportamento oscilatório na concentração de células e de vírus na corrente sanguínea. A ação desse agente, portanto, deve ser levada em consideração na equação de evolução da variável $X(t)$, adicionando um termo extra da forma kIX .

Com isso, a dinâmica da interação HIV/AIDS é descrita pelo seguinte sistema dinâmico não-linear,

$$\dot{P} = \Lambda - \mu P - \gamma PV \quad (1)$$

$$\dot{X} = \gamma PV + rX + kIX - \beta XV - dX^2 \quad (2)$$

$$\dot{Y} = \beta XV - \alpha Y \quad (3)$$

$$\dot{V} = \lambda \alpha Y - bV - \delta(X + Y)V - \sigma XV \quad (4)$$

$$\dot{I} = cI - hIX \quad (5)$$

O modelo assume que o vírus infecta apenas as células que tenham sido ativadas por contato prévio, e que o vírus é morto pela ação do sistema imunológico, representado pelos linfócitos T (variável X).

Na ausência de HIV ($V = 0$), indivíduo não-infectado, as células imaturas tendem para um valor $P = \Lambda/\mu$ enquanto a concentração de linfócitos T tende a aumentar por expansão clonal. O parâmetro regulador $-dX^2$, da equação (2), representa a ação das células T supressoras que controla a expansão, estabilizando as células ativadas num valor $X = r/d$.

SIMULAÇÕES NUMÉRICAS

Para analisar o modelo proposto, procedeu-se simulações numéricas utilizando o método de Runge-Kutta de quarta ordem. Passos menores que $\Delta t = 10^{-3}$ apresentaram bons resultados.

A Figura 1a mostra a evolução no tempo da concentração do vírus HIV. A infecção oportunista é introduzida em $t = 100$ e a interação resultante implica em oscilações drásticas. Os parâmetros utilizados são: $\Lambda = 1$, $\mu = 0.1$, $\gamma = 0.01$, $r = 1$, $\lambda \alpha = 10$, $b = 0.5$, $\delta = 0.01$, $\sigma = 0.1$, $k = h = 0.01$, $c = 1$, $\beta = 0.2$, $\alpha = 2$, $d = 0$.

Em uma primeira fase, a população de vírus permanece inalterada. Em seguida, esta população cresce de forma considerável, até um pico máximo. O sistema imune entra em ação e consegue controlar este crescimento. Esta é a resposta primária, característica da fase inicial. Passada esta fase, começa ocorrer uma forte interação entre as populações envolvidas (fase assintomática). Na Figura 4a, esta fase é caracterizada por uma resposta constante do vírus. Quando a infecção oportunista é introduzida ($t = 100$), fortes oscilações começam a ocorrer na resposta. A Figura 4b mostra a interação entre as populações envolvidas na fase inicial.

Alterando os parâmetros, $\beta = 0.1$, $b = 1$ e $d = 0.001$, o sistema passa a apresentar a resposta mostrada na Figura 5. Desta vez, a infecção oportunista é introduzida em $t = 75$. Neste caso, a fase assintomática é caracterizada por oscilações periódicas da população do vírus (Figura 5).

Alterando o parâmetro $\beta = 0.05$, o que caracteriza uma diminuição na probabilidade de infecção por contato, as flutuações ocorrem de maneira ainda mais drástica. A Figura 6 apresenta este caso quando $d = 0.001$ e $d = 0$. Mais uma vez, a fase assintomática apresenta oscilações na população do vírus. O parâmetro d funciona como um regularizador da resposta do sistema.

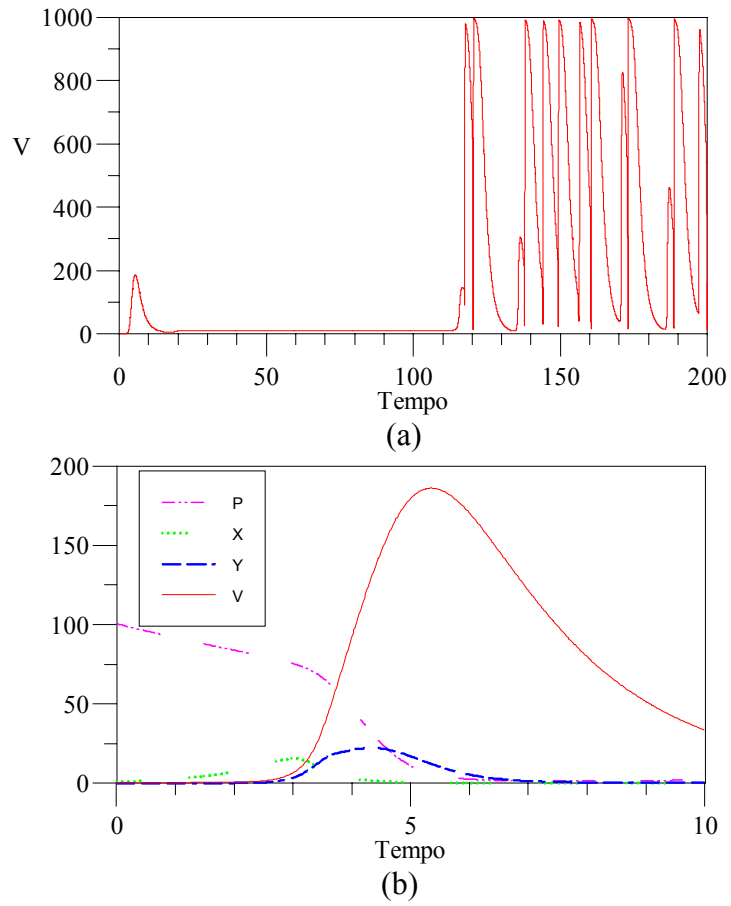


Figura 4. Evolução no tempo da concentração do vírus HIV.
Infecção oportunista introduzida em $t = 100$.

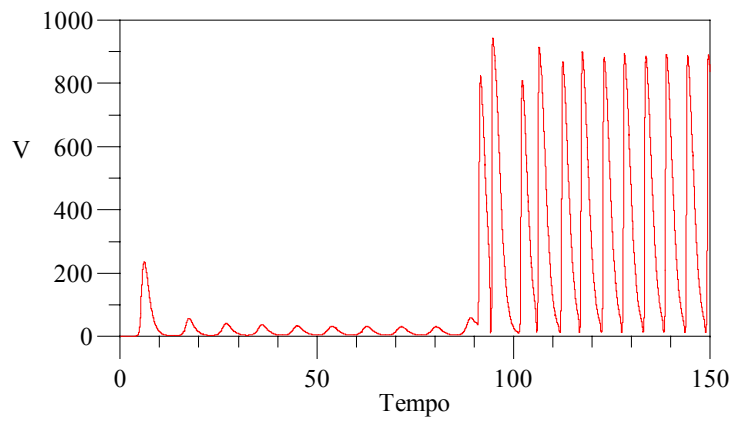


Figura 5. Evolução no tempo da concentração do vírus HIV.
Infecção oportunista introduzida em $t = 75$.

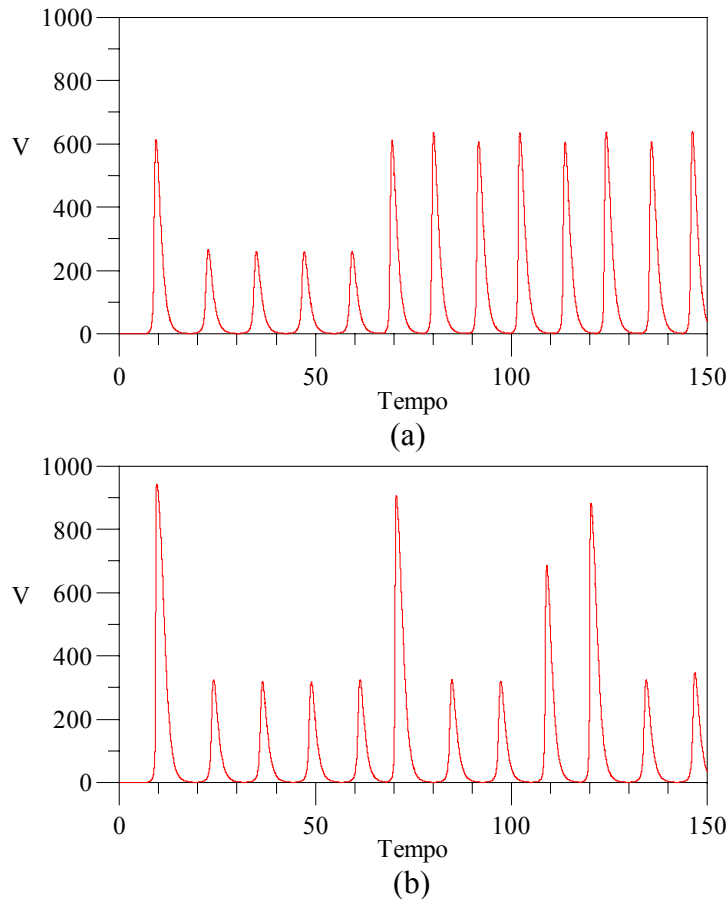


Figura 6. Evolução no tempo da concentração do vírus HIV.
Infecção oportunista introduzida em $t = 50$. (a) $d = 0.001$; (b) $d = 0$.

De acordo com o modelo, a fase inicial é marcada por um pico na concentração de vírus que o diferencia como resposta primária do sistema. Na fase seguinte, o vírus permanece em um estado de latência dentro das células (Figura 4), ou em constante interação devido as frequentes mutações (Figura 5-6). A infecção oportunista funciona como um gatilho no sistema e desencadeia flutuações drásticas na concentração do vírus, abrindo caminho para AIDS.

A dependência das condições iniciais é tratada a seguir. Considere as constantes apresentadas nas simulações da Figura 6. Considere também uma variação de 10% na carga viral inicial, ou seja, uma vez que o caso anterior admite $V(0) = 0.10$, considere $V(0) = 0.11$. Esta pequena variação é suficiente para causar variações drásticas na resposta do sistema dinâmico. A Figura 7 mostra a evolução da população de vírus para as duas condições iniciais, quando $d = 0.001$ e $d = 0$.

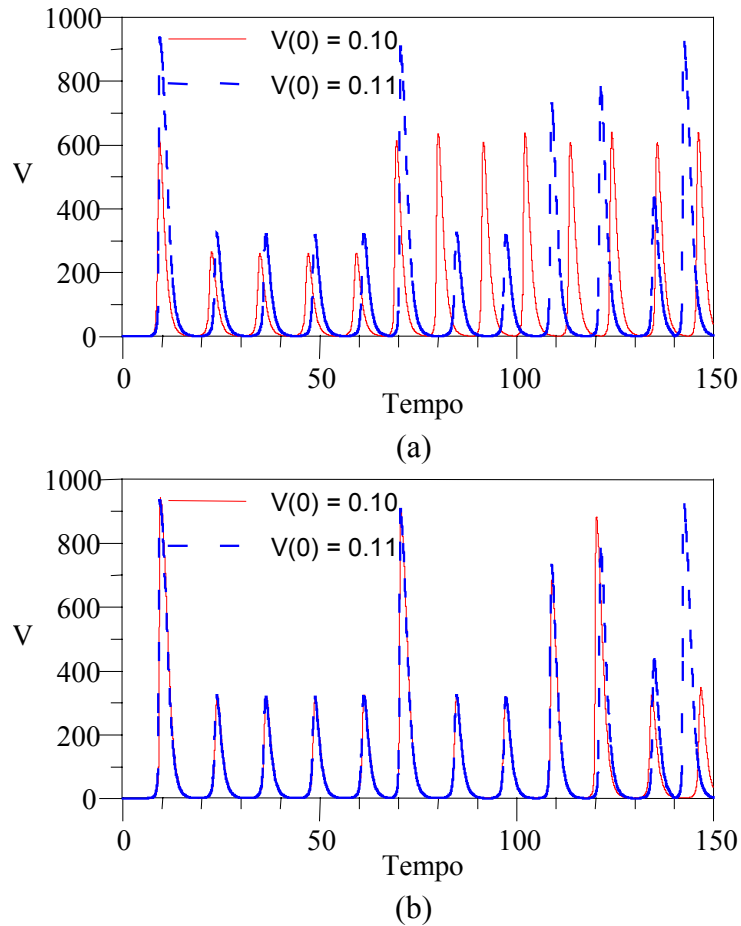


Figura 7. Evolução no tempo da concentração do vírus HIV para diferentes condições iniciais. Infecção oportunistada introduzida em $t = 50$. (a) $d = 0.001$; (b) $d = 0$.

CONCLUSÕES

Este trabalho avalia a dinâmica da interação entre o sistema imunológico e o vírus HIV segundo o modelo proposto por Holton e May (1993). Inicialmente, apresenta-se uma discussão sobre o sistema imunológico, o vírus HIV e a AIDS. Apesar da simplicidade do modelo proposto, os autores acreditam que ele pode explicar alguns fenômenos associados à interação HIV/AIDS. As fases inicial, assintomática e final, por exemplo, podem ser bem identificadas através das simulações numéricas. A dependência das condições iniciais é outra característica importante do sistema. Variações de 10% na carga viral inicial podem causar modificações drásticas na resposta do sistema, o que confirma dados estatísticos. Deve-se acrescentar ainda, que o modelo matemático é um sistema dinâmico não-linear de dimensão 5, o que torna possível a existência de uma resposta caótica, caracterizada pela imprevisibilidade. Todas estas características apontam no sentido de que a elaboração de um modelo matemático consistente pode ajudar a compreender a dinâmica da interação entre o sistema imune e o vírus HIV.

AGRADECIMENTOS

Os autores gostariam de agradecer a Dra. Patrícia T. Bozza (Fiocruz/RJ) e ao Dr. João P.B. Viola (Instituto Nacional do Câncer) pela valiosa contribuição durante a elaboração deste trabalho.

REFERÊNCIAS

- DENG, H. *et alli* (1996). "Identification of a Major Co-receptor for Primary Isolates of HIV-1", *Nature*, v.381, pp.661-666.
- FAUCI, A.S., SCHNITTMAN, S.M., POLI, G., KOENIG, S. & PANTALEO, G. (1991). "Immunopathogenic Mechanisms in Human Immunodeficiency Virus (HIV) Infection", *NIH Conference - Ann Intern. Med.*, 114, pp.678-693.
- HEATH, *et alli* (1995). "Follicular Dendritic Cells and Human Immunodeficiency Virus Infectivity", *Nature*, v.377, pp. 740-744.
- HOLTON, D. & MAY, R.M. (1993). "The Chaos of Disease Response and Competition", in *The Nature of Chaos* (ed. T. Mullin), Oxford Press.
- JANEWAY Jr., C.A. & TRAVERS, P. (1996). "*The Figures Database from Immunobiology: The Immune System in Health and Disease*".
- LEMP, G.F., PAYNE, S.F., RUTHERFORD, G.F. *et alli* (1990). "Projections of AIDS Morbidity and Mortality in San Francisco", *JAMA*, 263, pp.1497-1501.
- MOON, F. (1992). "*Chaotic and Fractal Dynamics*", John Wiley & Sons.
- NOWAK, M.A. & BANGHAM, C.R.M. (1996). "Population Dynamics of Immune Responses to Persistent Viruses", *Science*, v.272, pp.74-79.
- PAUL, W.E. (1994). "*Fundamental Immunology*", Raven Press.
- UNANUE, E.R. & BENACERRAF, B. (1984). "*Imunologia*", Guanabara Dois.
- VIRELLA, G. *et alli* (1997). "*Introduction to Medical Immunology*", Marcel Dekker.