Revista da Biologia (2012) 8B: 1-3

Resumo expandido

Modelagem matemática e gerenciamento ótimo da infecção HIV-1/AIDS

Mathematical modeling and optimal control of the HIV-1/AIDS infection

Marcel Joly[1,*], José M. Pinto[2]

[1,2]*Departamento de Engenharia Química, Universidade de São Paulo, USP*

[1]*PETROBRÁS Petróleo Brasileiro S/A*

[2]*Othmer-Jacobs Department of Chemical and Biological Engineering, Polytechnic University, USA*

Resumo. A Modelagem matemática da infecção pelo HIV-1 provou-se instrumental para a moderna compreensão sobre a dinâmica da AIDS, pois oferece formas únicas de postular e avaliar adequadamente hipóteses relacionadas à dinâmica da infecção e aos protocolos de tratamento. Focando a atenção sobre a infecção pelo HIV tipo 1 clado B, este artigo resume e discute o estado da arte no tema. Uma análise mais detalhada no nível das biologias celular e molecular da infecção é, então, desenvolvida e técnicas de modelagem matemática para representação da dinâmica natural da patogênese são propostas. Por ultimo, uma estrutura geral para o problema prático da otimização da eficiência da terapia antiretroviral altamente ativa é discutida considerando-se questões fundamentais como resistência à terapia, efeitos colaterais e custos.

Palavras-chave. *AIDS, terapia, otimização.*

Abstract. Mathematical modeling of HIV-1 infection has proven to be instrumental for the modern understanding basis of the AIDS pathogenesis, since it offers the unique means to adequately pose hypotheses concerning AIDS dynamics and treatment protocols. Focusing on the HIV-1 subtype-B epidemic, this article presents a comprehensive review and discusses the state-of-the-art in the area. A more in-depth view of the infection at the cellular and molecular biology levels is developed and mathematical modeling techniques concerned with the natural history of AIDS pathogenesis are proposed. Ultimately, a general framework for the real-world problem of optimizing the highly active antiretroviral therapy (HAART) benefits is discussed regarding important questions associated with the drug chemotherapy resistance, side-effects and costs.

Keywords. *AIDS, therapy, optimization.*

Contato do autor:
joly@petrobras.com.br

Recebido 05ago2011
Aceito 28mar2012
Publicado 21jun2012

Introdução

Em razão da patogênese do vírus da imunodeficiência humana do tipo 1 (HIV-1) não ser ainda compreendida em detalhes, a modelagem matemática, em nível celular, do complexo comportamento imunológico do ser humano em resposta à infecção tem se provado instrumental para a avaliação e compreensão dos mecanismos dinâmicos que governam o curso de infecção e progressão da doença (Ho e col., 1995). Antes que a modelagem matemática fosse seriamente considerada no início dos anos 90, a síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) era considerada uma doença lenta, na qual tratamentos poderiam ser postergados até o surgimento de sintomas. Pessoas infectadas não eram monitoradas ostensivamente. Havia pobre entendimento dos processos biológicos responsáveis pelo nível de carga viral observado no sangue, bem como sobre a rapidez com que o HIV-1 se tornava resistente a drogas.

Modelagem matemática associada a avanços tecnológicos inverteram este cenário. Representando uma descoberta dramática à sua época, estudos baseados em perturbação terapêutica da fase assintomática, associados à modelagem matemática, revelaram que, embora esta seja uma doença que progrida lentamente em horizontes típicos de dez anos, há um processo dinâmico vertiginoso em nível celular, no qual a produção de partículas virais é da ordem de 10^{10} vírus/dia/indivíduo.

Quando sujeita à terapia antiretroviral altamente ativa ou *HAART* (Highly Active Antiretroviral Therapy), a resposta típica do HIV-1 traduz-se na evolução genotípica da população viral em mutantes resistentes ao tratamento. Viabilizada pela replicação residual durante o tratamento, o desenvolvimento de resistência tem sido extensivamente citado como causa principal da redução, ou mesmo anulação total, da eficácia da HAART (Lennerstrand et al., 2001).

Representando um problema de otimização complexo, no qual decisões relativas à seleção, ordem e dosagem das drogas anti-HIV devem ser tomadas dinamicamente

no tempo em resposta ao status clínico do paciente e genotipagem do vírus, o gerenciamento imunofarmacogenômico da infecção HIV-1/AIDS tem sido foco de atenção acadêmica (Joly, 2004).

Associando Pesquisa Operacional (Hillier e Liberman, 2010) a recentes resultados relacionados ao estudo da imunologia humana e patogênese do HIV-1, esta pesquisa objetivou o desenvolvimento de engenharia básica (modelos matemáticos) de suporte à decisão em medicina personalizada para a definição de estratégias terapêuticas otimizadas para a infecção por HIV-1 subtipo B (Figura 1).

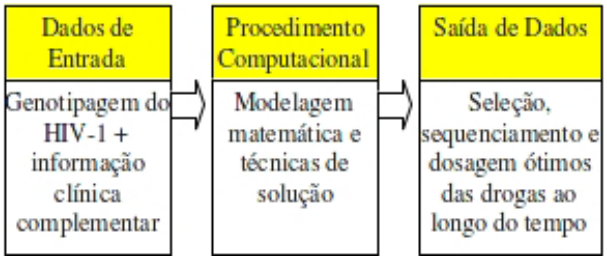

Figura 1. Definição de estratégia terapêutica indivíduo-específica em HIV/AIDS.

Metodologia

Imunologia e patogênese do HIV-1 são desenvolvidas em nível de biologia celular e molecular visando à formulação de modelos biológicos com base fenomenológica capazes de simular a complexa interação entre o HIV-1 e o sistema imunitário humano durante o curso de infecção e progressão à AIDS. Aqui, incorpora-se análise da dinâmica genotípica da região *pol* do HIV-1 em resposta a pressões seletivas oriundas de quimioterapia antiretroviral convencional (inibidores de transcriptase reversa e inibidores de protease). Para a derivação dos modelos matemáticos, considera-se (Joly, 2004; Joly e Pinto, 2005, 2006, 2010):

Compartimentos anatômicos distintos do hospedeiro (tecidos linfóides, sistema nervoso central e sangue periférico) (Figura 2);

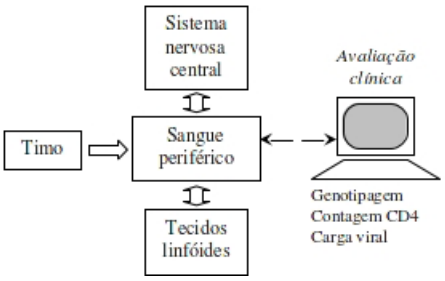

Figura 2. Modelo anatômico.

Mecanismos de geração, ativação, proliferação, diferenciação e morte/apoptose de distintas populações celulares (linfócitos T CD4+ auxiliares, linfócitos T CD8+ pré-CTL e CTL (citotóxicos) e monócitos/macrófagos sob a dinâmica de concentrações de interleucinas IL-2, IL-12, IFN-γ e fatores solúveis recentemente identificados como agentes promotores de resposta imune não citolítica ao HIV-1);

Mecanismos de infecção vírus-célula e célula-célula envolvendo macrófagos, linfócitos T CD4+, linfócitos T CD8+, linfócitos T CD4+CD8+ sob diversos estados de ativação celular (Figura 3);

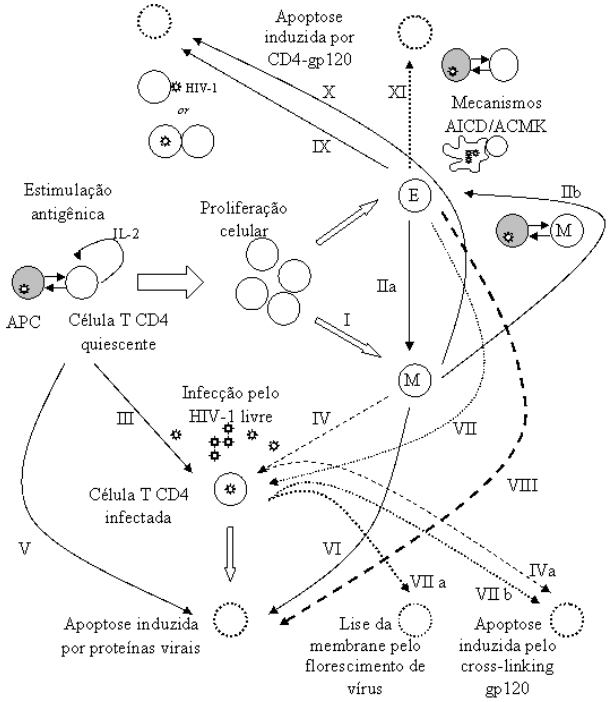

Figura 3. Modelo de ativação, proliferação, diferenciação e morte/apoptose de linfócitos T CD4. APC = *Antigen Presenting Cell*; E = células T CD4 executoras; M = células T CD4 memória.

Dinâmica de expressão e regulação de receptores CD4/CD8 e de co-receptores CCR5 e CXCR4;

Mecanismos de apoptose celular segundo rotas citolítica e via fatores solúveis, como secreção de ligantes a CCR5;

A evolução do genótipo viral em variantes refratárias à ação citotóxica das CTLs devido a modificações na região C2-V5 do gene env;

Estimação de parâmetros cinéticos referentes à farmacocinética da quimioterapia convencional anti-HIV-1 com base em modelagem fenomenológica para a definição da dinâmica da concentração dos antiretrovirais nos compartimentos anatômicos em consideração;

A evolução do genótipo retroviral oriunda de substituição em pares de bases (transições e transversões) na região *pol* causada por pressões seletivas geradas por quimioterapia e viabilizada pela replicação residual do HIV-1;

Proposição de abordagem sistemática para modelagem dos processos de absorção, distribuição e eliminação da quimioterapia com base na teoria de fenômenos de transporte em Engenharia Química;

A avaliação das relações sinergéticas, competitivas e proibitivas entre antiretrovirais.

O modelo resultante é formulado como um sistema discreto-contínuo de equações algébrico-diferenciais cuja conversão a uma formulação com dimensão finita resulta em um modelo baseado em programação matemática não linear inteiro-mista.

Fenomenologicamente, as simplificações mais notáveis referem-se ao modelo de resistência fenotípica do HIV-1 devido a mutações múltiplas (estimado sobre dados de resistências canônicas) e à representação da variabilidade genotípica da população viral presente no hospedeiro. Aqui, em razão do explosivo número de combinações possíveis entre as 62 mutações em aminoácidos consideradas sobre a região pol, uma abordagem realística que considere todos possíveis mutantes revela-se intratável computacionalmente. Neste sentido, o conceito de *pseudolinhagem* é introduzido. Em cada instante de tempo, este modelo assume que a soma das frações das possíveis seqüências nucleotídicas locados em cada posição da região pol da pseudolinhagem onde é admitida a ocorrência de mutação corresponde a 1. Assim, seja $p_c^s(t)$ a fração normalizada de ocorrência do códon c na posição s no instante de tempo t:

$$\sum_{c \in S_{c,s}} p_c^s(t) = 1 \qquad \forall s \subset \{S^{RT} \cup S^{PR}\}, \forall t$$

onde S^{RT} e S^{PR} denotam, respectivamente, o conjunto de posições da região *pol* em que são admitidas a ocorrência de mutações, enquanto $S_{c,s}$ denota o conjunto de possíveis códons locados na posição *s*. Exemplificando, na posição 10, a qual abriga mutações que implicam resistência a inibidores de protease, tem-se que:

$$p_L^{10}(t) + p_{F_{TTC}}^{10}(t) + p_{F_{CGC}}^{10}(t) + p_I^{10}(t) + p_V^{10}(t) = 1$$

"*t*, onde: *L* = leucina, *F* = fenilalanina, *I* = isoleucina e *V* = valina.

Resultados

Os principais resultados deste trabalho podem ser resumidos como: (a) coleção, síntese e sistematização do tratamento de informações multidisciplinares, teóricas e experimentais, base para o desenvolvimento de uma solução direcionada ao gerenciamento inteligente e personalizado da infecção HIV-1/AIDS; (b) formulação e solução, em nível de simulação, de um modelo matemático fenomenológico baseado em modelos biológicos abrangentes para representação da dinâmica do sistema imune humano no estado não infectado (Joly e Pinto, 2012a); (c) proposição de modelagem matemática direcionada à dinâmica infecciosa do HIV-1 sobre as diversas populações celulares do sistema imune humano; (d) proposição de um procedimento sistemático e abrangente de tratamento matemático de informações para quantificação de parâmetros farmacológicos e farmacocinéticos de interesse para o tratamento quimioterápico convencional para a infecção HIV-1/AIDS (Joly e Pinto, 2012b); (e) desenvolvimento de uma arquitetura de planejamento hierárquico integrado para solução do problema de controle ótimo indivíduo-específico da HAART como função da informação genotípica do HIV-1 e dos status clínico do paciente (carga viral e contagem de células CD4).

Conclusões

Este trabalho propõe uma análise mais detalhada da imunologia humana e patogênese da AIDS em termos de modelos biológicos e as fundações para o desenvolvimento de uma abordagem matemática integrada para tratamento do problema real da otimização farmacogenômica da estratégia terapêutica antiretroviral a ser considerada na infecção pelo HIV-1 subtipo B.

Trabalho em curso compreende a validação clínica da metodologia. Parcerias estão sendo estruturadas para suporte ao desenvolvimento de pesquisa aplicada visando benefícios imediatos ao Sistema Público de Saúde e subsídios para revisão de paradigmas associados ao protocolo convencional de tratamento em HIV/AIDS do Ministério da Saúde do Brasil.

Agradecimentos

À FAPESP processo n. 99/09897-4.

Link para o trabalho completo

http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/aic.10716/abstract (Joly, M. e Pinto, J.M. (2006). The Role of Mathematical Modeling on the Optimal Control of HIV-1 Pathogenesis. AIChE Journal 52(3), 856-884).

Referências

Hillier, F.S. e Lieberman, G.J. Introdução à Pesquisa Operacional. Porto Alegre: MacGrawHill, 2010.

Ho, D.D., Neumann, A.U., Perelson, A.S., Chen, W., Leonard, J.M. e Markowitz, M. (1995). Rapid Turnover of Plasma Virions and CD4 Lymphocytes in HIV-1 Infection. Nature 373(12),123-126.

Joly, M. e Pinto, J.M. (2005). CXCR4 and CCR5 Regulation and Expression Patterns on T- and Monocyte-Macrophage Cell Lineages: Implications for Susceptibility to Infection by HIV-1. Mathematical Biosciences 195(1): 92-126.

Joly, M. (2004). Modelagem Matemática, Operação e Scheduling Ótimos de Sistemas Reativos Dinâmicos. Tese de Doutorado, Escola Politécnica da USP.

Joly, M. e Pinto, J.M. (2010). Modelagem matemática da evolução do fenótipo indutor de sincício na infecção HIV-1/AIDS. Revista Brasileira de Epidemiologia 2(13), 199-211.

Joly, M. e Pinto, J.M. (2012a). An In-Depth Analysis of the HIV-1/AIDS Dynamics by Comprehensive Mathematical Modeling. Mathematical and Computer Modeling 55: 342-366.

Joly, M. e Pinto, J.M. (2012b). A General Framework for Multi-Compartmental Analysis of Drug Chemotherapy Dynamics in Human Immunodeficiency Virus Type-1 Infected Individuals. Applied Mathematical Modelling. (aceito).

Lennerstrand, J., Stammers, D.K. e Larder, B.A. (2001). Biochemical Mechanism of Human Immunodeficiency Virus Type 1 Reverse Transcriptase Resistance to Stavudine. Antimicrobial Agents Chemotherapy 45(7), 2144-2146.