

# VI Escuela Argentina de Matemática y Biología

Un modelo microscópico estocástico para la dinámica de la  
variación antigénica

Gustavo Guerberoff  
gguerber@fing.edu.uy

IMERL - Facultad de Ingeniería  
Universidad de la República - Uruguay

La Falda - Agosto de 2014

# Contenidos

- 1 Variación antigénica
  - Ejemplos
  - Variación antigénica en *Trypanosoma brucei*
  - Ondas de parasitemia
  - HIV
- 1 Modelo microscópico de variación antigénica
  - Definición del modelo
  - Proceso de ramificación multi-tipo independiente
  - Superficie crítica
- 1 Ondas de parasitemia
  - $\delta$  variable
  - $\mu$  variable
- 1 Simulaciones

# Variación antigénica

**Variación antigénica:** mecanismo por el cual un organismo infeccioso (bacteria, virus, etc) modifica sus proteínas de superficie para evadir la respuesta del sistema inmune del hospedero.

## Ejemplos:

- 1 Trypanosoma brucei (enfermedad del sueño).
- 2 Plasmodium falciparum (malaria).
- 3 Influenza.
- 4 HIV.

# Trypanosoma brucei

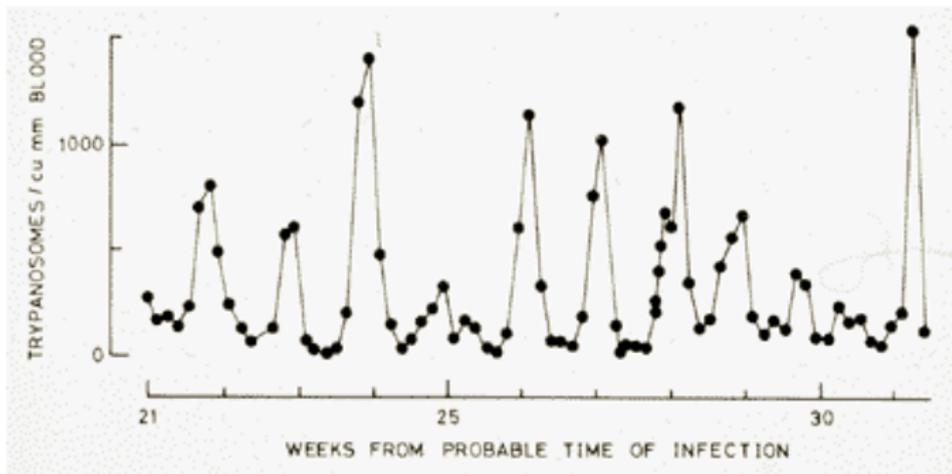
**Trypanosoma brucei:** Parásito unicelular que causa la enfermedad del sueño en mamíferos.

## Características:

- 1 Vector: mosca tse-tse.
- 2 Los parásitos se multiplican dentro del hospedero por fisión binaria.
- 3 La superficie de la célula de los tripanosomas se compone de una capa de glicoproteína variante de superficie (VSG).
- 4 Produciendo células descendientes con diferentes VSG consiguen evadir/demorar la respuesta del sistema inmune.
- 5 Repertorio de cientos o miles de genes de VSG.

# Trypanosoma brucei

Ciclos de variación en la concentración de *Trypanosoma brucei* gambiense en sangre, medidos por Ross y Thompson (1910) en un individuo infectado:



# HIV

- En HIV existe un mecanismo análogo de variación antigénica, aunque las diferentes variantes corresponden a mutaciones en la molécula de ARN del virus.
- La evolución de una población viral en el tiempo presenta fluctuaciones como en el caso de *T. brucei*.

Existen muchos modelos matemáticos para describir la dinámica de la variación antigénica (ver por ej: *Virus dynamics: Mathematical principles of immunology and virology*, Nowak & May (2000)).

La mayoría de los modelos se basan en ecuaciones diferenciales acopladas que describen la interacción de una población de parásitos con el sistema inmune del hospedero.

# Modelo microscópico de variación antigénica

Proponemos un enfoque *microscópico* (*discrete-time non-independent multi-type branching process*) para la dinámica de la variación antigénica.

El modelo asume la existencia de dos tipos de *células* (partículas virales, parásitos, etc.), dependiendo de la capacidad del sistema inmune del hospedero para reconocer esas células y combatir las:

- Células de tipo-1 (sensibles al sistema inmune).
- Células de tipo-2 (resistentes al sistema inmune)

El modelo involucra tres parámetros  $\delta, \mu, \rho \in [0, 1]$  definidos de la siguiente manera:

# Parámetros del modelo

- Las células se *reproducen* por división binaria.
- Células descendientes de tipo-1 mueren, de manera independiente, con probabilidad  $\delta$  (resp. sobreviven con probabilidad  $1 - \delta$ ).
- Cada una de las células descendientes que sobreviven se convierten en células de tipo-2, de manera independiente, con probabilidad  $\mu$ . Estas células corresponden a una nueva variante antigénica.
- Una célula resistente de tipo-2 da origen a un clan de células resistentes de la siguiente manera recursiva: en cada generación la progenie completa de células resistentes de un dado clan se divide en células resistentes (resp. sensibles) con probabilidad  $p$  (resp.  $1 - p$ ).

# Parámetros del modelo

## Resumiendo:

- El parámetro  $\delta$  mide la eficiencia del sistema inmune para eliminar células sensibles.
- El parámetro  $\mu$  mide la tasa con la cual las nuevas variantes resistentes aparecen.
- El parámetro  $p$  se relaciona con el tiempo que le lleva al sistema inmune reconocer una variante nueva.

La siguiente figura ilustra una realización del proceso. Los diferentes *clanes* de células sensibles y resistentes evolucionan de manera independiente.



# Probabilidad de extinción del proceso

Introducimos un proceso adicional (proceso de ramificación multi-tipo *independiente*) con las mismas probabilidades de extinción/supervivencia que el modelo original.

Este proceso adicional tiene dos tipos de células, y se obtiene del anterior colapsando cada clan de células resistentes a una generación.

## Células de tipo-1 dan *nacimiento a*:

- 1 dos células de tipo-1 con probabilidad  $(1 - \mu)^2(1 - \delta)^2$ ,
- 2 dos células de tipo-2 con probabilidad  $\mu^2(1 - \delta)^2$ ,
- 3 una célula de tipo-1 y una célula de tipo-2 con probabilidad  $2\mu(1 - \mu)(1 - \delta)^2$ ,
- 4 una célula de tipo-1 con probabilidad  $2(1 - \mu)\delta(1 - \delta)$ ,
- 5 una célula de tipo-2 con probabilidad  $2\mu\delta(1 - \delta)$ ,
- 6 ninguna célula con probabilidad  $\delta^2$ .

# Probabilidad de extinción

## Células de tipo-2 dan *nacimiento* a:

- 1  $2^N$  células de tipo-1 con probabilidad  $p^{N-1}(1-p)$ ,  
 $N = 1, 2, 3, \dots$

**Probabilidad de extinción:** La probabilidad de extinción del proceso de ramificación multi-tipo se calcula usando funciones generadoras de probabilidad (pgf).

Para  $n = 0, 1, 2, \dots$  se denota  $Z_1(n)$  (resp.  $Z_2(n)$ ) a la cantidad de células de tipo-1 (resp. tipo-2) presentes en la generación  $n$ .

Las distribuciones de las variables  $Z_1(n)$  y  $Z_2(n)$  quedan caracterizadas por sus correspondientes *pgf*:

# Probabilidad de extinción

$$F_1(s, t; n) = \mathbb{E} \left[ s^{Z_1(n)} t^{Z_2(n)} \mid Z_1(0) = 1, Z_2(0) = 0 \right]$$

$$F_2(s, t; n) = \mathbb{E} \left[ s^{Z_1(n)} t^{Z_2(n)} \mid Z_1(0) = 0, Z_2(0) = 1 \right]$$

$n = 0, 1, 2, \dots, s, t \in [0, 1]$ .

Esas funciones pueden calcularse de manera recursiva usando las *pgf* correspondientes a  $n = 1$ :

$$f_1(s, t) = \mathbb{E} \left[ s^{Z_1(1)} t^{Z_2(1)} \mid Z_1(0) = 1, Z_2(0) = 0 \right]$$

$$f_2(s, t) = \mathbb{E} \left[ s^{Z_1(1)} t^{Z_2(1)} \mid Z_1(0) = 0, Z_2(0) = 1 \right].$$

# Probabilidad de extinción

Para el proceso de ramificación multi-tipo:

$$f_1(s, t) = (\delta + (1 - \delta)[\mu t + (1 - \mu)s])^2$$

$$f_2(s, t) = (1 - p) \sum_{k=1}^{\infty} s^{2k} p^{k-1}.$$

Denotamos  $q_1$  (resp.  $q_2$ ) la probabilidad de extinción del proceso comenzando con una célula de tipo-1 (resp. tipo-2).

## Teorema

*(Jager, Kimmel & Axelrod, etc) La probabilidad de extinción del proceso,  $q = (q_1, q_2)$ , es la solución de la ecuación*

$$(f_1(s, t), f_2(s, t)) = (s, t)$$

*más cercana al origen, en  $[0, 1] \times [0, 1]$ .*

# Probabilidad de extinción

Se cumple que  $f_1(1, 1) = f_2(1, 1) = 1$ . De manera que  $(1, 1)$  es una solución de (1). Dependiendo de los valores de los parámetros  $\delta$ ,  $\mu$  y  $\rho$ :

- $(1, 1)$  es la única solución de (1), y entonces la probabilidad de extinción es 1,
- existe otra solución en  $(0, 1) \times (0, 1)$ , y entonces la probabilidad de no-extinción es positiva.

# Superficie crítica

## Proposición

Sea:

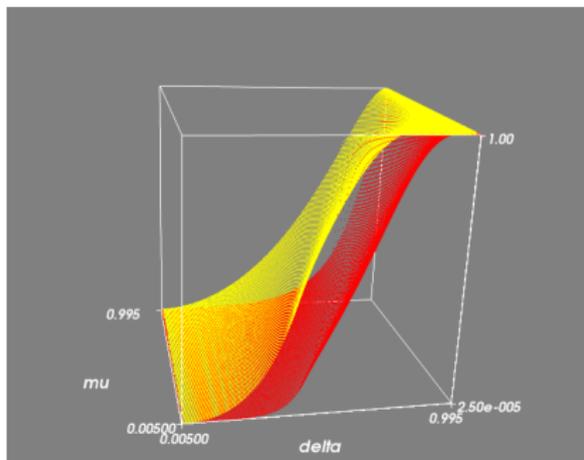
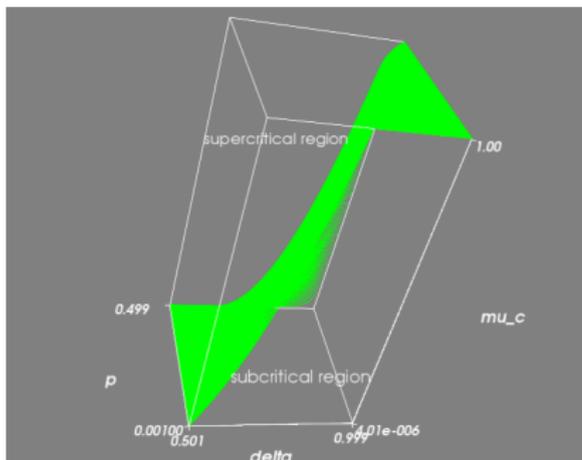
$$\mu_c(\delta, p) = \begin{cases} \text{mín} \left\{ 1, \text{máx} \left\{ 0, \frac{(1-2p)}{2(1-\delta)} (2\delta - 1) \right\} \right\} & \text{si } p < \frac{1}{2} \\ 0 & \text{si } p \geq \frac{1}{2} \end{cases}$$

Entonces, para cada  $(\delta, p, \mu)$ :

- i) El proceso es subcrítico (i.e. la probabilidad de extinción es 1) si  $\mu \leq \mu_c(\delta, p)$ .
- ii) El proceso es supercrítico (i.e. la probabilidad de no-extinción es estrictamente positiva) si  $\mu > \mu_c(\delta, p)$ .

# Superficie crítica

Las siguientes figuras muestran: (a) la superficie crítica en la región no trivial,  $\delta > \frac{1}{2}$  y  $p < \frac{1}{2}$ ; (b) las probabilidades de extinción calculadas numéricamente para el proceso comenzando con una célula de tipo-1 (resp. tipo-2) en amarillo (resp. en rojo):  $p = 0,65$ .



# Ondas de parasitemia

El proceso de variación antigénica definido en las secciones anteriores presenta inestabilidad cuando  $n \rightarrow \infty$ , en el sentido de que las realizaciones del proceso se extinguen rápidamente o explotan a velocidad exponencial.

No se observa el *régimen oscilatorio* que muestran los experimentos (en mamíferos) para la evolución de una población de parásitos o virus que presentan variación antigénica.

## Observación

*Para obtener ondas de parasitemia en el modelo consideramos a los parámetros  $\delta$  y  $\mu$  como variables aleatorias que se actualizan con el tiempo  $n$*

# Parámetros aleatorios

## $\delta$ variable:

En *Trypanosoma brucei* existe un mecanismo (dependiente de la densidad de parásitos) que induce transformaciones de células a formas que no se dividen (*slender to stumpy transformation*). Ese mecanismo permite a los parásitos regular su población evitando explosiones.

Modelamos ese efecto considerando  $\delta$  como una variable aleatoria actualizada con  $n$ :

$$\delta(n) = \delta_{min} + (\delta_{max} - \delta_{min})X_{\delta}(n), \quad n = 1, 2, 3, \dots$$

## $\delta$ variable

- $0 < \delta_{min} < \delta_{max} < 1$ .
- $\delta_{min}$ : contribución *background* del sistema inmune (y muertes naturales).
- $\delta_{control}(n) = (\delta_{max} - \delta_{min})X_{\delta}(n)$ : mecanismo de auto-control de la población de parásitos en la generación  $n$ .
- $X(n)$  variable aleatoria con distribución beta de parámetros  $\alpha = \frac{R(n)}{r_{\delta}}$  y  $\beta = 1$ .
- $r_{\delta} > 0$  y  $R(n)$ : número de células de tipo-1 en la generación  $n$ .

# $\delta$ variable

Efecto de  $\delta_{control}$ : Realizaciones de Galton-Watson: cada célula en la generación  $n$  da lugar a:

- dos células con probabilidad  $(1 - \delta(n))^2$ ,
- una célula con probabilidad  $2\delta(n)(1 - \delta(n))$ ,
- ninguna célula con probabilidad  $\delta(n)^2$ .

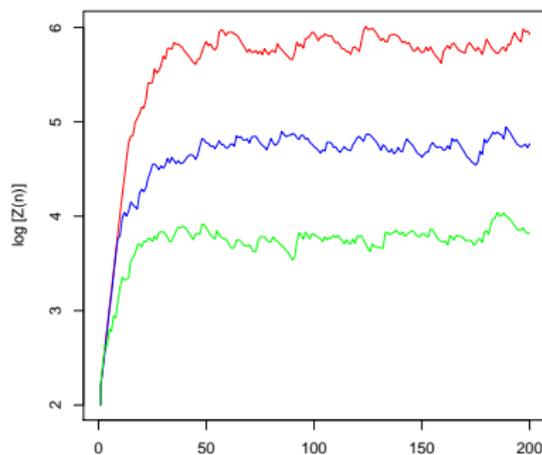


Figura:  $\delta_{min} = 0,20$ ;  $\delta_{max} = 0,55$ .  $r_\delta \approx 10^3$  (verde);  $r_\delta = 10^4$  (azul);  $r_\delta = 10^5$  (rojo).

## $\mu$ variable

Los valores medidos de  $\mu$  en *T. brucei* están entre  $10^{-2}$  y  $10^{-5} - 10^{-7}$  switches/célula/generación, dependiendo de las condiciones de la infección.

En nuestro enfoque, consideramos  $\mu$  una variable aleatoria actualizada con  $n$ :

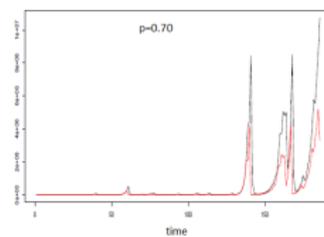
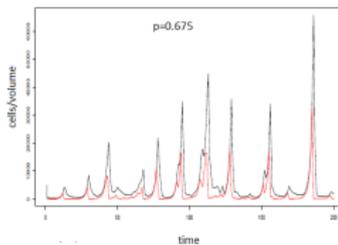
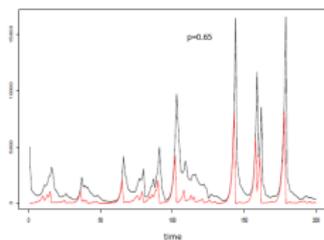
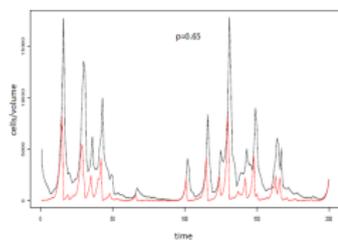
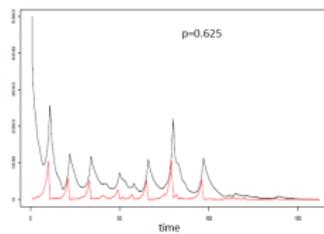
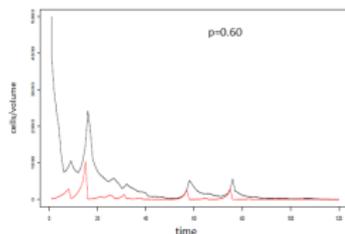
$$\mu(n) = \mu_{min} + (\mu_{max} - \mu_{min})X_{\mu}(n), \quad n = 1, 2, 3, \dots$$

donde:

- $0 < \mu_{min} < \mu_{max} < 1$ .
- Para  $r_{\mu} > 0$ ,  $X_{\mu}(n)$  es una variable aleatoria con distribución beta de parámetros  $\alpha = \frac{r_{\mu}}{R(n)}$  y  $\beta = 1$ .

El efecto de la variable  $\mu(n)$  es favorecer la emergencia de nuevas variantes cuando la población es pequeña.

# Simulaciones de ondas de parasitemia



# Simulaciones de ondas de parasitemia

Los datos se grafican cada 4 generaciones. Valores de los parámetros:

- $\delta_{min} = 0,60$ ,  $\delta_{max} = 0,95$
- $\mu_{min} = 0,004$ ,  $\mu_{max} = 0,01$
- $r_{\delta} = 10^4$ ,  $r_{\mu} = 10^2$
- Condición inicial:  $R(0) = 5 \times 10^3$ ,  $Q(0) = 1$ ,  $\delta_{initial} = 0,60$ ,  $\mu_{initial} = 0,004$ .

# Resumen

- El modelo es sencillo y versátil. Pueden incluirse efectos más complejos cambiando los parámetros (por ejemplo: *cross-reactivity*, disminuyendo  $p$  con  $n$ ).
- Estimación de los parámetros del modelo a partir de datos simulados y reales (trabajo en desarrollo).
- Estudiar el proceso de coalescencia inducido por el modelo de variación antigénica.
- Estudiar la velocidad de decaimiento en la región subcrítica (la interpretación del modelo como un proceso de percolación en medio aleatorio sugiere que esta velocidad es subexponencial).
- Estudiar el límite macroscópico del modelo.