Barbara Borgia

Modelli matematici di diffusione del virus dell'HIV/AIDS



Collana "Contributi alla conoscenza del patrimonio tiburtino", settore scientifico, vol. IX. Liceo Ginnasio Statale "Amedeo di Savoia", Tivoli, 2011. www.liceoclassicotivoli.it Bailoaragoia

Barbara Borgia

Modelli matematici di diffusione del virus dell'HIV/AIDS

Questo volume fa parte della Collana "Contributi alla conoscenza del patrimonio tiburtino" Volumi pubblicati.

- 1) Un poeta tiburtino: Federico Fredi Panigi (1923-1994), 1997 e 1998, tre edizioni.
- 2) Alle scali de San Biaciu, commedia in dialetto tiburtino, 1998.
- 3) THOMA DE NERIS (TOMMASO NERI), *De tyburtini aeris salubritate commentarius. Auctore Thoma de Neris medico. Romae, apud Alexandrum Zannettum, 1622*, ristampa anastatica, 2007.
- 4) ESTIENNE THEVENET, Lucta Tyburtina, ad Illustriss. et Reuerendiss. D. D. Aloysium Cardinalem Estensem. Authore Steph. Theueneto Gallo. Tybure, Apud Dominicum Piolatum. 1578, ristampa anastatica con traduzione di Laura Di Lorenzo ed un saggio di Renzo Mosti, 2008.
- 5) In memoria del Cardinale di Ferrara Ippolito II d'Este nel cinquecentesimo anniversario della nascita (1509-2009), 2009.
- 6) THOMA DE NERIS (TOMMASO NERI), *De tyburtini aeris salubritate commentarius. Auctore Thoma de Neris medico. Romae, apud Alexandrum Zannettum, 1622* (La salubrità dell'aria di Tivoli), ristampa anastatica con traduzione di Laura di Lorenzo, 2009.
- 7) RENATO GENTILI, Breuissima et vtilissima istruttione del modo che ha da tener il cortegiano, o cittadino, per sapersì rettamente, & conuenientemente gouernare nelle corti, o nella sua città. Ritratta dai precetti ciuili di Plutarco per Renato Gentili. In Tivoli. Appresso Domenico Piolato, 1578, ristampa anastatica, 2010.
- 8) ARIANNA PASCUCCI, L'iconografia medievale della Sibilla Tiburtina, 2011.
- 9) BARBARA BORGIA, Modelli matematici di diffusione del virus dell'HIV/AIDS, collana scientifica, 2011.
- 10) ANTONIO DEL RE, Antichità Tiburtine, 1611, a cura di Pietro Candido (in programmazione).

ISBN: 978-88-97368-01-4

© Barbara Borgia 2011

Liceo Ginnasio Statale "Amedeo di Savoia" Via Tiburto, 44 00019 Tivoli (Roma) Tel: 0774313330 Fax: 0774318042 Email: rmpc02000g@istruzione.it Email pec: rmpc02000g@pec.istruzione.it

Tutti i diritti riservati

INTRODUZIONE

Siamo lieti di continuare la pubblicazione della collana "Contributi alla conoscenza del patrimonio tiburtino", inaugurando il settore scientifico con la pubblicazione di questa tesi di laurea magistrale discussa nella sessione estiva dell'anno accademico 2010/2011 presso l'Università "Sapienza" di Roma, facoltà di Matematica, relatrice la chiar.ma prof.ssa Carlotta Maffei. L'autrice è l'ex alunna del Liceo Ginnasio Statale "Amedeo di Savoia" dott.ssa Barbara Borgia, il cui lavoro ci permette di fare una serie di considerazioni.

Innanzitutto viene sfatato il mito (se ce ne fosse ancora bisogno!) che gli alunni che escono dal Liceo Classico siano adatti solo per facoltà umanistiche: tutt'altro! Il brillante *iter* universitario in materie scientifiche di tanti giovani ex alunni del nostro istituto smentiscono questa affermazione. La cultura umanistica, proprio per il significato globale che ricorre in questo aggettivo, fa sì che i nostri alunni siano adatti anche, ed oserei dire soprattutto, alle facoltà scientifiche nelle quali possono applicare il rigoroso metodo di studio, sviluppato negli anni del liceo, unito a quella curiosità ed amore per il sapere che devono essere la base per ogni studio.

Molti sono gli esempi di illustri cattedratici, passati e presenti, nella facoltà scientifiche, di illustri primari ospedalieri, di illustri scienziati provenienti dal nostro istituto (e naturalmente da altri licei classici), ma questa elencazione esulerebbe dalla nostra introduzione (rimando per questo alla pagina web del nostro liceo) ed auguro perciò un meritato successo a questa pubblicazione e alla neo dottoressa ulteriori brillanti traguardi, ringraziandola per averci permesso di inaugurare il settore scientifico della nostra collana.

Ad maiora!

Roberto BorgiaSettembre 2011Dirigente scolastico del Liceo Ginnasio Statale "Amedeo di Savoia"

Bailoaragoia

Indice

| Ι | nd | lice | |
|--------------|---------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|----|
| Introduzione | | | 3 |
| T | 1 m | odelli matematici della realta | 6 |
| 2 | Il v | irus dell'HIV | 19 |
| | 2.1 | Il ciclo vitale dell' HIV ed aspetti clinici dell' infezione | 20 |
| | | | |
| 3 | Modellizzazione dell'HIV nella fase di pseudolatenza | | |
| | (la | terapia combinata) | 26 |
| | 3.1 | Il modello di D. Ho | 27 |
| 4 | Mo | dello di competizione per la diffusione dell'infezione | 31 |
| 5 | 5 Primo modello di dinamica congiunta del virus dell'HI | | |
| | del | sistema immunitario | 37 |
| X | 5.1 | Il modello | 39 |
| | 5.2 | Una prima modellizzazione della risposta del sistema immuni- | |
| | | tario | 44 |
| | 5.3 | Tasso minimo di mutazione e analisi della deriva antigenica | |
| | | come un processo di ramificazione (branching process) | 51 |
| 6 | Modelli di evoluzione definitivi | | 59 |
| | 6.1 | Secondo modello di evoluzione del virus e del sistema immu- | |
| | | nitario | 59 |

- 6.2 $\,$ Terzo modello di evoluzione del virus e del sistema immunitario $\,64$
- 6.3 $\,$ Reazione immunitaria rispetto a ceppi con diversa carica virale $\,$ 67

 $\mathbf{70}$

A I Processi di ramificazione

Introduzione

In questa tesi vengono affrontati alcuni dei più significativi modelli matematici di evoluzione del virus dell'HIV (Human Immunodeficiency Virus). L'HIV causa l'AIDS (Acquired Immune Deficiency Syndrome), una delle epidemie più diffuse nel pianeta; essa rappresenta un problema sanitario davvero disastroso, si parla infatti di più di 40 milioni di persone contagiate su tutto il pianeta e la fascia d'età più colpita è quella che va dai quindici ai ventiquattro anni.

Molte risorse sono state stanziate dai paesi occidentali per comprendere i meccanismi di evoluzione del virus e numerosi sforzi hanno riguardato anche la messa a punto di modelli teorici dai quali trarre previsioni.

Dopo aver ricordato quali sono i modelli epidemiologici storicamente più importanti, che hanno per altro ispirato anche quelli relativi all'HIV, sono state analizzate, in quello che segue, le varie fasi del ciclo vitale del virus e i tre stadi della malattia. Si è quindi studiata la fase iniziale di attacco violento al sistema immunitario, quella intermedia di pseudo-latenza e quella finale di distruzione definitiva del sistema immunitario dell'ammalato che implica la sua morte.

Le nozioni sulle dinamiche biologiche del virus dell'HIV qui riportate,

riguardano tutto ciò che può essere significativo per la costruzione di modelli matematici che rappresentino l'evoluzione del virus e la sua relazione con il corpo umano.

Il primo modello ricordato è quello dovuto al medico americano D.Ho ed ai

suoi collaboratori riguardo la fase di pseudo-latenza del virus e, nonostante la sua semplicità, ha permesso di scoprire che anche in questo lungo intervallo di tempo che segue il primo attacco al sistema immunitario, il virus sembra essere in uno stato 'dormiente', ma si sta in realtà riproducendo molto velocemente. Questa scoperta ha contribuito alla messa a punto della 'terapia combinata' (un cocktail di farmaci) che, fino ad oggi, è la cura migliore per contrastare l'insorgere dell'AIDS.

L'evoluzione dell'HIV/AIDS viene poi studiata ispirandosi al modello classico delle epidemie di Kermack e McKendrick. Questo modello, che fa parte del gruppo dei cosidetti 'modelli di competizione', ha permesso di descrivere alcune delle modalità con cui si diffonde la malattia in conseguenza

all'interazione del virus sia con le cellule del sistema immunitario, le cosidette CD4 che vengono usate dal virus per riprodursi, sia con le cellule sane.

Questa interazione, descritta approfonditamente in vari modelli successivi dovuti a Nowak, May e Anderson, qui analizzati, è stata studiata anche numericamente simulando l'andamento delle soluzioni con il software Scilab 5.3.1. Ciò ha permesso di notare che non tutte le modellizzazioni descrivono l'evoluzione effettiva delle tre fasi della malattia: a questo scopo è infatti necessario che il modello descriva l'evoluzione di un certo numero di ceppi virali e la loro interazione con tutte le componenti del sistema immunitario. Da questa analisi più dettagliata è emersa come molto interessante la nozione di *soglia di diversità* che costituisce il nodo centrale di tutti i modelli di Nowak e del suo team, essa dà una stima del numero massimo di ceppi virali che può essere gestito dal corpo umano. Visto che questo parametro dipende dai tassi di riproduzione dei ceppi e dalla risposta immunitaria, la speranza è quella di capire quali farmaci permettano di controllare il processo di diffusione della malattia.

Un ulteriore parametro importante è il tasso minimo di produzione di nuovi mutanti necessario affinchè continui la deriva degli antigeni. Tramite l'utilizzo di un processo di ramificazione è possibile ottenere la probabilità che il virus raggiunga una *soglia di diversità* molto alta, vale a dire la probabilità che l'HIV non si estingua. Anche in questo caso è interessante studiare quando ciò si realizza per contrastare l'evolversi della malattia.

Capitolo 1

I modelli matematici della realtà

I modelli matematematici del reale sono descrizioni quantitative di fenomeni o di sistemi e della loro evoluzione effettuate tramite l'utilizzo del linguaggio e delle regole matematiche. Essi sono molto usati nell'ambito della fisica, delle scienze naturali, dell'ingegneria e delle scienze sociali.

I criteri con cui viene formulato un modello sono suggeriti dalle osservazioni sperimentali e, una volta tradotto il problema nel linguaggio della matematica, lo si studia con gli strumenti che caratterizzano tale disciplina. E' evidente che un sistema fisico, naturale o economico sarà influenzato da molti fattori, ma nel modello matematico che lo descrive devono comparire soltanto quelli che hanno un ruolo fondamentale nella sua evoluzione altrimenti lo studio del modello potrebbe risultare molto complicato o anche impossibile: è dunque importante scegliere le giuste variabili affinchè la modellizzazione sia efficace, rappresenti fedelmente la realtà e sia trattabile matematicamente.

Un modello matematico è in genere costruito con lo scopo di descrivere l'evoluzione di un sistema sulla base di dati iniziali (condizioni iniziali)

forniti dalle osservazioni (input), per poi restituire dei dati finali (output),

ciò permette di ottenere previsioni sullo stato futuro del sistema stesso. Se, in particolare, un modello studia l'evoluzione della numerosità degli 'individui' appartenenti ad un certo insieme (cellule, animali, uomini ecc.) è detto *modello dinamico di popolazione* ed è classificabile in base alle sue caratteristiche.

I **modelli di tipo deterministico** sono caratterizzati dal fatto che in ogni istante si può calcolare il valore di una qualsiasi variabile del sistema, noti i parametri che fanno parte del modello e l'insieme dei valori iniziali.

L'evoluzione delle variabili è descritta in genere da un sistema dinamico o da una o più equazioni differenziali che, se sono noti i dati iniziali e sono soddisfatte opportune ipotesi, forniscono al problema un' unica soluzione. Ciò significa che la dinamica è completamente determinata.

Al contrario, nei **modelli di tipo stocastico** l'evoluzione del sistema è determinata da meccanismi in cui il caso gioca un forte ruolo. In questo tipo di modelli spesso le variabili sono distribuzioni di probabilità piuttosto che funzioni (come invece succede nel caso deterministico) ed è importante tener conto della variabilità dei dati di input. In genere i modelli stocastici hanno una struttura più complessa di quelli deterministici e di maggiore complessità sono anche i calcoli, che di solito vengono eseguiti con l'ausilio del computer

[4].

Uno dei modelli classici nello studio della dinamica di popolazioni, di cui ci serviremo in seguito, è il modello di crescita malthusiano. Si tratta di un modello deterministico dovuto a Thomas Malthus, economista e demografo inglese, che ne fece uso per la prima volta nel suo libro 'An essay on the principle of the population as it affects the future improvement of society' del 1798 [5]. Con questo modello Malthus descrive l'evoluzione delle popolazioni che hanno le seguenti caratteristiche:

1. la dinamica della popolazione è regolata esclusivamente dalle nascite

e dalle morti, che avvengono in modo 'naturale', proprio della popolazione

- 2. le popolazioni sono isolate e le generazioni non si sovrappongono
- tutti i cambiamenti che avvengono nella popolazione non dipendono ne' dal tempo, ne' dalla numerosità della popolazione, ne' da fattori ambientali.

Si può subito notare che tali ipotesi restringono notevolmente il campo di applicabilità del modello, tuttavia nel caso di popolazioni di laboratorio, ad esempio cellule, i risultati teorici descrivono bene l'evoluzione su tempi non troppo lunghi.

Considerando una dinamica a tempi discreti t = 0, 1, 2, ..., se con N(t) denotiamo la numerosità della popolazione al tempo t, e se b e d rappresentano rispettivamente il tasso di natalità e di mortalità della popolazione, il modello prevede che la numerosità al tempo t + 1 sia data da

$$N(t+1) = N(t)(1+b-d)$$

$$N(t+2) = N(t+1)(1+b-d) = N(t)(1+b-d)^{2}$$

$$\vdots$$

$$N(t+n) = N(t+n-1)(1+b-d) = N(t)(1+b-d)^{n}$$
(1.1)

In particolare se N(0) è la numerosità di popolazione nell'istante iniziale, allora

$$N(n) = (1 + b - d)^n N(0)$$
(1.2)

è detta soluzione del sistema dinamico (1.1) e rappresenta la numerosità dopo *n* generazioni.

Dalla (1.2) è immediato fare previsioni sull'andamento della numerosità N(n)quando $n \to \infty$, infatti se b - d > 0 $N(n) \to \infty$ visto che 1 + b - d > 1



Figura 1.1: Grafico del modello malthusiano discreto nel caso b - d > 0 eseguito con il software Scilab 5.3.1. I punti che rappresentano il valore di N(n) ad agni passo sono stati uniti da una linea tratteggiata in modo che sia più visibile l'andamento di N(n). I parametri sono $b = 3, d = 2, N_0 = 1$.

(Figura 1.1), inoltre se b - d < 0 $N(n) \rightarrow 0$ visto che 1 + b - d < 1, mentre se b - d = 0 N(n) = N(0) $\forall n$ e la popolazione è in equilibrio.

Se vogliamo analizzare la crescita della popolazione per valori di t reali, possiamo assumere che la funzione N(t) sia continua e derivabile rispetto al tempo e studiare un modello *continuo* analogo alla (1.1).

Se infatti consideriamo un intervallo di tempo di ampiezza arbitraria Δt , la numerosità della popolazione, che al tempo $t \in N(t)$, varierà in modo che

$$N(t + \Delta t) = N(t) + (b - d)N(t)\Delta t,$$

dove $b \in d$ hanno lo stesso significato che in (1.1). Sottraendo ad ambo i membri N(t) e dividendo per Δt si ha

$$\frac{\Delta N}{\Delta t} = \frac{N(t + \Delta t) - N(t)}{\Delta t} = (b - d)N(t) = RN(t)$$

dove, per definizione, R = b - d è il tasso netto di crescita della popolazione. Facendo ora il limite per $\Delta t \to 0$ si ottiene

$$N' = RN. \tag{1.3}$$

Se è noto il dato iniziale N(0), la soluzione del problema di Cuachy

$$\begin{cases} N' = RN\\ N(0) = N_0 \end{cases}$$
$$N(t) = N_0 e^{Rt}.$$

Come nel caso discreto il comportamento asintotico della soluzione dipende da R (Figura 1.2).



Figura 1.2: Grafico della crescita malthusiana al variare della costante R.

In particolare

è

- 1. se R > 0 (b > d) allora $N(t) \to +\infty$ per $t \to \infty$
- 2. seR < 0~(b < d)allora $N(t) \rightarrow 0$ per $t \rightarrow \infty$
- 3. se R = 0 (b = d) allora N(t) = N(0) cioè la numerosità è costante $\forall t \ge 0.$

In definitiva, sia nel caso discreto che in quello continuo l'evoluzione descritta dal modello malthusiano prevede o una crescita 'esplosiva', o una decrescita o l'equilibrio. Nonostante la sua semplicità, il modello malthusiano ha avuto però un profondo impatto sul pensiero economico. Infatti se la crescita di una popolazione avvenisse secondo la legge esponenziale, tenendo conto del fatto che le risorse alimentari crescono secondo un modello lineare, in un tempo relativamente breve ne risulterebbe come conseguenza l'impossibilità della popolazione di alimentarsi a sufficienza e, secondo Malthus, ciò porterebbe a conflitti più o meno violenti all'interno della popolazione. Per evitare il realizzarsi di tali conflitti Malthus suggerisce adeguate politiche di sensibilizzazione al problema e di controllo delle nascite.

E' interessante ricordare che gli scritti malthusiani ispirarono Charles Darwin nel formulare la teoria della '*selezione naturale*' che egli spiegò per la prima volta nel libro '*L'origine delle specie*' del 1859 [1].

Darwin aveva notato che una stessa specie di esseri viventi poteva evolvere in più modi differenti a seconda dell'area geografica in cui si trovava; gli studi che condusse nell'arcipelago delle Galápagos furono fondamentali in questo senso, poichè evidenziarono che ogni isola dell'arcipelago aveva proprie specie di tartarughe e di uccelli differenti per aspetto, dieta, eccetera, ma per altri versi simili. Ciò lo portò ad ipotizzare che i diversi tipi di esseri viventi avessero avuto origine da un'unica specie e si fossero diversamente adattati nei vari ambienti. La forza naturale che privilegia gli individui con le caratteristiche migliori per la sopravvivenza in un certo ambiente venne chiamata da Darwin 'selezione naturale', in analogia con l'azione artificiale degli allevatori sulle specie di cani, cavalli ecc. detta 'selezione artificiale'.

In altre parole, i conflitti previsti da Malthus sono determinati, secondo Darwin, dalla lotta che gli individui sostengono all'interno del loro ambiente per sopravvivere.

Oggi sappiamo che gli individui di una stessa specie si differenziano l'uno

dall'altro per caratteristiche genetiche e fenotipiche. La teoria della *selezione naturale* prevede che all'interno di tale variabilità, derivante da mutazioni genetiche casuali, vengano favorite (selezionate) quelle mutazioni che portano gli individui ad avere caratteristiche più vantaggiose in date condizioni ambientali, determinandone, cioè, un migliore adattamento in termini di sopravvivenza e riproduzione. In sostanza, è l'ambiente a selezionare gli individui secondo il criterio sopra descritto: i geni che permettono alla specie di adattarsi meglio al suo habitat vengono poi trasmessi, attraverso la riproduzione, alle generazioni successive e con il susseguirsi delle generazioni, essi si affermano sugli altri.

La specie può quindi evolversi progressivamente, grazie allo sviluppo di caratteristiche che la rendano meglio adattata all'ambiente, sino ad una situazione di equilibrio tra ambiente e popolazione che persisterà finché un cambiamento ambientale non innescherà un nuovo fenomeno evolutivo.

Dopo pochi anni dalla formulazione del modello malthusiano, esattamente nel 1837, il matematico e statistico belga Pierre François Verhulst suggerì di modificare il modello in modo che fosse più fedele al comportamento reale delle popolazioni. Si era infatti notato che se una popolazione isolata si sviluppa dove ci sono degli ostacoli che tendono a frenarne costantemente la crescita, essa non cresce indefinitamente, ma tende a stabilizzarsi.

Verhulst ipotizzò che tale comportamento dovesse dipendere dall'aumento della numerosità della popolazione. Per rappresentare questa osservazione ipotizzò in particolare che nel modello malthusiano il tasso di crescita di una popolazione fosse una funzione lineare della numerosità N(t). Più precisamente il tasso di crescita costante R nella (1.3) viene ora sostituito dalla funzione

$$f(N(t)) = R - \hat{r}N(t)$$

dove \hat{r} è una costante positiva che dipende dalla popolazione in questione.

Dalla definizione di f(N(t)) notiamo che

$$f(N(t)) > 0 \Leftrightarrow R > \hat{r}N(t) \Leftrightarrow N(t) < R/\hat{r} = K$$

quindi il tasso di natalità è positivo, e la popolazione cresce, se la numerosità della popolazione non supera il valore K.

Viceversa, il tasso è negativo o nullo e la popolazione diminuisce o resta costante se la numerosità supera o è uguale alla quantità $R/\hat{r} = K$. Il valore K, che è tipico della popolazione che si studia, è detto *soglia logistica* o 'capacità portante dell'ambiente'.

Sostituendo f(N(t)) nella (1.3) l'equazione diventa

$$N' = [f(N)]N = [R - \hat{r}N]N = [1 - \frac{N}{K}]RN$$
(1.4)

e prende il nome di **equazione logistica**.

La (1.4) è un'equazione differenziale non lineare nell'incognita N(t) e il secondo membro descrive una variazione della numerosità in cui la crescita esponenziale viene contrastata dall'aumentare della densità. Il termine $-\hat{r}N^2$ può infatti essere interpretato come il 'freno' alla crescita che deriva dall'interazione, cioè dagli incontri, che una porzione della popolazione, $\hat{r}N$, realizza con tutti i membri di questa. Per questo motivo \hat{r} viene detto anche 'tasso di competizione intraspecifico'.

Supponendo che N(0) sia la numerosità iniziale, la soluzione del problema logistico è

$$N(t) = \frac{K}{(\frac{K}{N(0)} - 1)e^{-Rt} + 1}$$

Notiamo dalla (1.4) che N'(t) = 0 se N(t) = 0 o se $N(t) = K \forall t \ge 0$, cioè la popolazione è in equilibrio nel caso banale in cui la popolazione non esista o se ha una numerosità pari al valore di soglia.

Non è difficile verificare che se la numerosità iniziale della popolazione è N(0) < K allora essa aumenta con lo scorrere del tempo fino a stabilizzarsi sul valore asintotico K (Figura 1.3: grafico in basso), se invece N(0) > K la numerosità non può che diminuire (Figura 1.3: grafico in alto).

I modelli malthusiano e logistico sono stati molto usati nell'ambito della biologia per descrivere l'evoluzione di popolazioni di organismi unicellulari, come i batteri, o organismi più complessi, vegetali o animali. Per lo scopo di questa tesi è interessante ricordare però che questi modelli sono stati utilizzati anche nello studio dell'evoluzione delle epidemie, cioè di quelle malattie, a volte mortali, che si sviluppano con grande rapidità all'interno delle popolazioni coinvolgendo un gran numero di individui e, raggiunto un picco, in genere diminuiscono in intensità o scompaiono.

Per concludere questa parte introduttiva richiamiamo, in particolare, il modello di Kermack e McKendrick, che costituisce un importante punto di riferimento in questo ambito.

Il modello descrive l'evoluzione di una malattia contagiosa nel caso in cui essa colpisca una comunità chiusa e fu proposto per spiegare la veloce crescita e successiva decrescita del numero di individui infetti osservate in alcune epidemie, come la peste (Londra 1665-1666, Bombay 1906) e il colera (Londra 1865) [13] [6].

Nei modelli di tipo SIR, come appunto quello di Kermack-McKendrick, si assume che la popolazione sia divisa in tre sottogruppi disgiunti, quello degli individui suscettibili di ammalarsi (S), quello degli infetti (I), e quello dei rimossi (R) costituito da quegli individui che hanno sviluppato un'immunità alla malattia o che, più in generale, si ritirano in isolamento o muoiono. I modelli SIR descrivono l'evoluzione delle epidemie sotto alcune ipotesi:

- 1. durante l'epidemia la popolazione non si riproduce e la causa prevalente di morte è proprio la malattia epidemica
- 2. la popolazione è isolata e la numerosità totale è costante S + I + R = N



Figura 1.3: Grafico della soluzione dell'equazione logistica eseguito con il software Scilab 5.3.1. I parametri per la curva in basso sono sono K = 30, R = 0.1 e il dato iniziale è N(0) = 1. L'asintoto orizzontale è appunto la numerosità di equilibrio N(t) = 30. I parametri utilizzati per il grafico sopra sono K = 30, R = 0.1 ed N(0) = 59.

- 3. non vi è incubazione per il morbo e, il contagio e l'immunità sono istantanei
- 4. tutti gli individui infetti sono ugualmente contagiosi.

Il modello proposto da Kermack-McKendrick è il seguente

$$S'(t) = -C(kS(t))I(t)$$
(1.5)
$$I'(t) = -DI(t) + CkS(t)I(t)$$
(1.6)

$$R'(t) = (1 - D)I(t)$$
(1.7)

e descrive l'evoluzione di una malattia in cui il numero dei sani diminuisce poichè una parte di essi (kS), incontrando degli infetti, viene contagiata con tasso C. Gli infetti invece muoiono secondo il tasso D e aumentano

corrispondentemente alla diminuzione del numero dei sani (+kCSI). Infine il numero degli immuni varia in base alla quantità di malati che non muoiono, che è pari a (1 - D)I.

Le equazioni differenziali (1.5) e (1.6), come la (1.4), sono non lineari; ma in questo caso la competizione per l'evoluzione coinvolge non gli individui dello stesso sottogruppo, ma quelli dei sottogruppi $S \in I$ (competizione intraspecifica). Notiamo che, una volta risolte le (1.5) (1.6), anche la (1.7) è risolta, poichè vale l'ipotesi (2). Quindi per descrivere matematicamente l'epidemia possiamo considerare il sistema 'ridotto'

$$S'(t) = -C(kS(t))I(t)$$

$$I'(t) = -DI(t) + CkS(t)I(t) = I(t)[-D + kCS(t)].$$

con dati iniziali

$$S(0) = S_0$$
$$I(0) = I_0,$$

e in particolare, I_0 sarà sicuramente molto piccolo.

Il secondo membro della (1.5) è minore o uguale a zero, quindi S(t) sarà costante o decrescente. In particolare S'(t) = 0 se $S(t) = 0 \forall t \ge 0$ oppure se $I(t) = 0 \forall t \ge 0$. Entrambi i casi sono tuttavia privi di interesse poichè se $S(t) = 0 \forall t \ge 0$ allora $S(t = 0) = S_0 = 0$, cioè non ci sono individui suscettibili e non ce ne saranno mai; se invece $I(t) = 0 \forall t \ge 0$ non ci sono e non ci saranno mai infetti quindi il numero dei suscettibili non varia nel tempo. Notiamo infine che nel caso in cui $I(0) = I_0 \neq 0$ allora S'(t) < 0 cioè S(t) necessariamente diminuisce.

Il secondo membro della (1.6) può essere maggiore, minore o uguale a zero, quindi I(t) può crescere, descrescere o restare costante. In particolare si ha che I'(t) > 0 se $I(t) > 0 \forall t \ge 0$ e anche $S(t) > \frac{D}{kC} = S^* \forall t \ge 0$; in questo caso il numero degli infetti aumenta e quello dei sani diminuisce, quindi l'epidemia potrebbe essere fatale per la popolazione.

Si ha invece che I'(t) < 0 se $I(t) > 0 \ \forall t \ge 0$ e $S(t) < S^* \ \forall t \ge 0$, ciò significa che il numero degli infetti diminuisce e l'epidemia è sotto controllo. Il valore S^* è detto valore di *soglia dell'epidemia*.

E' chiaro che più il valore di soglia dell'epidemia è elevato, più la malattia si diffonde con difficoltà; affnchè S^* sia grande è necessario che $k \in C$ siano piccoli, bisogna quindi ridurre il numero di incontri tra sani e malati (k) e tenere sotto controllo il tasso di contagio (C).

Quando si sviluppa un'epidemia è anche importante stimare quale percentuale della popolazione non verrà colpita dal morbo, cioè ricavare il valore limite per $t \to \infty$ di S(t), e prevedere quale sarà il massimo numero di infetti I_{max} . Per studiare il valore asintotico di S(t) introduciamo la funzione ausiliaria

$$F(t) = \frac{kC}{D}[S(t) + I(t)] - \log S(t)$$

la cui derivata rispetto al tempo è

$$F'(t) = \frac{kC}{D}[S'(t) + I'(t)] - \frac{S'(t)}{S(t)}.$$

Se calcoliamo la derivata di F(t) lungo l'evoluzione, cioè sostituiamo ad S'(t)e a I'(t) i secondi membri delle (1.5) e (1.6), si ha

$$F'(t) = \frac{kC}{D}[-DI(t)] - (-kCI(t)) \equiv 0,$$

cioè in ogni istante F(t) è costante lungo l'evoluzione (è un integrale primo). Ci chiediamo se, assumendo che $S(0) < S^*$, è possibile che i sani vengano tutti contagiati dall'epidemia (S(t) = 0 per $t \to \infty$) e che i malati muoiano tutti (I(t) = 0 per $t \to \infty$).

Se per $t \to \infty$ si avesse S(t) = 0 allora $-\log S(t) \to \infty$ e anche la funzione ausiliaria divergerebbe, ma sappiamo che ciò è assurdo poichè essendo Fcostante lungo l'evoluzione essa deve assumere sempre lo stesso valore finito. Concludiamo dunque che per $t \to \infty S(t)$ deve tendere ad un valore S finito, cioè l'epidemia risparmia un certo numero di individui.

Per calcolare il numero massimo di infetti I_{max} notiamo che dividendo la (1.6) per la (1.5) si ha

$$\frac{dI}{dS} = \frac{kCS(t) - D}{-kCS(t)} = -1 + \frac{D}{kCS(t)}$$

cioè

$$dI(t) = \left[-1 + \frac{D}{kCS(t)}\right]dS(t).$$

Integrando tra zero e t ambo i membri si ottiene

$$I(t) - I(0) = -[S(t) - S(0)] + \frac{D}{kC}[lnS(t) - lnS(0)]$$

e quindi riusciamo ad esprimere I come funzione di S:

$$I(t) = [I(0) + S(0)] - S(t) - \frac{D}{kC}lnS(0) + \frac{D}{kC}ln(S(t)).$$

Il valore I_{max} si ottiene quando $S(t) = S^* = D/kC$ quindi

$$I_{max} = [I(0) + S(0)] - \frac{D}{kC} - \frac{D}{kC} lnS(0) + \frac{D}{kC} ln(D/kC),$$

e dato che gli infetti inizialmente sono pochi o nessuno si ha che $I(0) + S(0) \approx S(0)$ quindi

$$I_{max} \approx S(0) - \frac{D}{kC} + \frac{D}{kC} ln[D/(kCS(0))].$$

Capitolo 2

Il virus dell'HIV

Una delle epidemie più diffuse nel pianeta è l' AIDS (Acquired Immune Deficiency Syndrome), causata dal virus dell'HIV (Human Immunodeficiency Virus). L' AIDS rappresenta un problema sanitario davvero disastroso, si parla infatti di più di 40 milioni di persone contagiate su tutto il pianeta e la fascia d'età più colpita è quella che va dai quindici ai ventiquattro anni. Nell'Africa subsahariana vivono circa trenta milioni di portatori di HIV (i tre quarti dei sieropositivi del modo) e circa il 90% dei bambini è infettato dal virus. In Asia meridionale e orientale (Cambogia, Thailandia,...) oltre l'1% della popolazione è sieropositivo e se in Cina e in India non si conoscono le dimensioni del fenomeno, si presume che almeno il 5% della popolazione sia contagiato. In America latina e nei Caraibi il tasso dei malati è stimato al 2,3% della popolazione e in Europa orientale (territori dell'ex unione

sovietica) i tassi di diffusione sono stimati come i più rapidi di qualsiasi altra area del mondo.

In Italia i casi accertati di AIDS fino al 2004 sono stati 53000, mentre il numero dei sieropositivi viene stimato intorno alle 150000 persone (dati UNICEF)[14].

A causa della forte diffusione di questa malattia molte nazioni hanno fatto ingenti stanziamenti per comprendere le cause e le dinamiche di diffusione dell'HIV, al fine di contenere il dilagare del fenomeno. Una parte degli sforzi è anche focalizzata sulla messa a punto di modelli astratti in grado di prevedere l'evoluzione dell'epidemia.

In questo capitolo vengono descritte le dinamiche biologiche del virus dell'HIV con particolare attenzione a tutto ciò che può essere significativo per la costruzione di modelli matematematici che rappresentino l'evoluzione del virus e la sua relazione con il corpo umano. Alcuni di questi modelli verranno dettagliatamente discussi nel seguito.

2.1 Il ciclo vitale dell' HIV ed aspetti clinici dell' infezione

I virus (dal latino 'virus' che significa tossina o veleno) sono particelle, entità, incapaci di replicazione autonoma e, per sopravvivere, parassitano cellule ospite. In particolare proprio all'interno dell'ospite, i virus trovano quelle strutture biochimiche che ne permettono la riproduzione in moltissime copie. Il virus dell'HIV fa parte della famiglia dei cosidetti 'retrovirus' che hanno la particolarità di trasferire la loro sequenza di informazioni genomiche tramite il processo di 'trascrizione inversa', vale a dire che, diversamente da quanto accade in altre cellule, dalla replicazione dall'RNA viene costruito il DNA. Il virus infetta vari tipi di cellule del sistema immunitario come i macrofagi, che sono cellule in grado di 'fagocitare' cioè di inglobare nel loro citoplasma microrganismi estranei per distruggerli, le cellule della microglia, che costituiscono la principale difesa immunitaria del sistema nervoso centrale ed infine i linfociti T che sono cellule presenti nel sangue e hanno il ruolo di riconoscere le macromolecole potenzialmente pericolose per l'organismo. In particolare i linfociti T che presentano sulla membrana le proteine (recettori) CD4 sono l'obiettivo primario dell' HIV, che utilizza proprio CD4 per entrare nella cellula ospite e replicarvisi producendo nuove cellule infette.

I meccanismi patogeni del virus sono essenzialmente tre: uccisione di un gran numero di cellule CD4, aumento del tasso di morte nelle cellule infette, uccisione delle CD4 infette tramite i linfociti citotossici CD8. La conseguenza principale della diminuzione del numero delle cellule CD4 è il danneggiamento del sistema immunitario, il quale, raggiunta una certa soglia critica, diventa suscittibile di qualsiasi malattia. In sostanza il virus riesce a sconfiggere l'uomo abbassando e compromettendo le sue difese immunitarie tanto da renderlo facile preda (e vittima) di malattie che verrebbero facilmente superate da un individuo sano. Si deve infine ricordare che oltre ad uccidere le CD4 il virus attacca anche organi come i reni, il cuore ed il cervello.

Il virus dell'HIV si riproduce solo all'interno di cellule vive e il suo ciclo vitale può essere schematizzato nelle seguenti tre fasi:

1. Occupazione della cellula

L' HIV è in grado di infettare le cellule T che presentano sulla loro membrana il recettore CD4; ai fini dell'ingresso del virus nella cellula, CD4 da solo è insufficiente ed il virus si deve legare ad altri recettori. Una volta che il virus si è attaccato alla cellula ospite, l'RNA dell'HIV utilizzando enzimi come la trascrittasi inversa (RT), l'integrasi (IN) e la proteasi (PR) è in grado di entrare nella cellula ospite per dare inizio alla replicazione.

2. Replicazione e trascrizione

Una volta entrato nella cellula ospite, il virus, tramite il processo di trascrizione inversa, duplica il filamento di RNA ed ottiene un DNA intermedio detto vDNA. Durante il processo di duplicazione dell'RNA spesso si verificano degli errori di replicazione (mutazioni), che, come vedremo, hanno grande importanza nell'evoluzione del virus. Il nuovo vDNA viene portato nel nucleo dove si integra con il genoma della cellula ospite tramite l'enzima IN. Una volta che il genoma virale si è integrato in quello dell'ospite può rimanere inattivo (latente) per un periodo di tempo lungo fino a dieci anni. In questa fase il virus passa dal nucleo al citoplasma della cellula.

3. Assemblaggio ed infezione

Il nuovo mRNA contribuisce alla ricostruzione dell'RNA dell'HIV, e le componenti strutturali del virus accumulate nella membrana della cellula infetta formano nuove cellule di HIV: i virioni. Si forma così una sorta di 'gemma' sulla cellula ospite che può infettare altre cellule sane (Figure (2.1) (2.2)).



Figura 2.1: Immagine di un linfocita T CD4 sano ottenuta con un microscopio elettronico a scansione [15].



Figura 2.2: Immagine al microscopio di una CD4 infettata dall'HIV, il virus compare in forma di piccole sfere sulla superficie della CD4 [12].

Come già detto, il processo della trascrizione inversa, usato dall'HIV per la 'costruzione' del suo DNA, dà adito ad un gran numero di errori da cui deriva la grande varietà genetica del virus; si può stimare che ci siano circa cinque mutazioni per genoma. Il virus inoltre ha un' enorme capacità di ricombinarsi durante il ciclo di replicazione e ciò aumenta notevolmente la complessità della sua natura genetica. Tale particolarità dell'HIV ha permesso ed ha reso necessario dividere i ceppi virali in gruppi, sottotipi e sotto-sottotipi.

Il ceppo HIV1 è suddiviso in tre gruppi: il *Major* (M), l'*Outliner* (O) ed il *Non O,Non M*, mentre l'HIV2 è diviso in due sottotipi: $A \in B$. Il gruppo *Major* è il più diffuso nel mondo ed ha nove sottotipi diversi (A-D, F-H, J e K), in Nord America e in Europa è molto diffuso il sottotipo *B*, in Africa i sottotipi $A \in D$ mentre in Asia (ma anche in alcune zone dell' Africa) è presente il sottotipo *C*.

Bisogna notare che la durata del processo che porta alla fase finale della malattia (l'AIDS), non è uguale per tutti i soggetti, nemmeno per quelli affetti dallo stesso ceppo virale: essa dipende da come il sistema immunitario reagisce all'uccisione delle CD4. Tuttavia si possono individuare la fasi tipiche dell'infezione che accomunano gli individui contagiati.

Nel primo periodo dell'infezione, si assiste da una parte ad una massiccia produzione di virioni HIV, dall'altra ha inizio la produzione di anticorpi e di linfociti citotossici da parte del sistema immunitario. In questo periodo, della durata di poche settimane, l'individuo è fortemente infetto ed accusa sintomi simili all'influenza: febbre, ghiandole e linfonodi ingrossati, infiammazioni del cavo orale, mal di testa, nausea.

La fase intermedia è anche detta fase di '*pseudolatenza*', l'individuo infetto non presenta sintomi che manifestino il malessere ed il sistema immunitario risponde al virus producendo anticorpi specifici per i vari (virus) mutanti. Nonostante questi tentativi di controllare l'avanzata della malattia, l'HIV continua a produrre un gran numero di virioni così che il numero delle CD4 gradualmente scende: il virus prolifera nell'organismo e a danneggia il sistema immunitario. La durata di questa fase è di circa dieci anni.

L'individuo contagiato dal virus torna a manifestare i sintomi della malattia quando il numero delle CD4 scende sotto la soglia critica di $200cell/mm^3$, si apre così la fase finale dell'infezione che corrisponde alla malattia vera e propria: l'AIDS. Il sistema immunitario è ormai compromesso e microbi che non causano alcuna malattia in individui sani, in questa circostanza, possono essere fatali (Figura 2.3).



Figura 2.3: Carica virale dell'HIV e quantità di cellule CD4 in un individuo che ha contratto la malattia ed ha ricevuto uno scarso trattamento farmaceutico

Ci sono casi molto rari di individui detti 'non-progressor', cioè persone contagiate dal virus dell' HIV da circa sette o dodici anni che non sviluppano completamente l' AIDS. Si stima che ci sia circa un caso di 'non-progressor' ogni cento casi di contagio, mentre c'è un numero ancora più esiguo di pazienti detti "elite controllers" cioè individui capaci di sopprimere la carica virale per lunghi periodi di tempo. Affinchè si possa parlare di paziente 'nonprogressor', si deve riscontrare una quantità stabile di CD4 e non devono essere presenti infezioni ralative all' HIV-AIDS. Non si è ancora compreso a fondo il meccanismo attuato dal sistema immunitario di tali individui per contenere e proteggersi dal progredire della malattia dopo l'iniziale infezione. I ricercatori stanno studiando le dinamica dell' interazione tra l' HIV e le CD4 nei 'non-progressor', facendo particolare attenzione alle fasi in cui intervengono l'enzima proteasi e la trascrittasi, infatti è proprio lì che nei normali pazienti si formano i nuovi virioni che permettono all' HIV di sfuggire dal controllo del sistema immunitario [10].

Capitolo 3

Modellizzazione dell'HIV nella fase di pseudolatenza (la terapia combinata)

Poche settimane dopo aver contratto il virus dell' HIV, nel corpo dell' individuo contagiato si formano un elevato numero di differenti quasispecie virali, il sistema immunitario risponde a questo aumento di carica virale tramite la produzione di anticorpi, così il livello di infezione raggiunge la stabilità per un lungo periodo (fase latente), che può durare molti anni, durante il quale l'ammalato non soffre di particolari patologie.

Si è pensato che fosse possibile 'congelare' la riproduzione delle cellule infette con farmaci in grado di bloccare la trascrittasi inversa o la proteasi, impedendo o rallentando l'inizio del ciclo vitale o la replica di cellule contagiate. Proprio per dosare la quantità di farmaci da somministrare risultava necessario stimare con una certa accuratezza la quantità di cellule virali presenti in questa fase.

A questo scopo è stato elaborato da D.Ho *et al* [2] [11] un semplice modello matematico, che ha permesso di riconoscere che il numero di cellule virali

risultava anche in questa fase molto elevato. Per bloccare sia la trascrittasi inversa che la proteasi, ad oggi, per prudenza, si ricorre alla somministrazione di un 'cocktail' di farmaci che inibiscono entrambi gli enzimi e sono detti farmaci anti-retrovirali. L'utilizzo in combinazione di farmaci anti-retrovirali ha di fatto rappresentato una svolta epocale nella cura dell'infezione da HIV. Se è vero che nessun farmaco utilizzato da solo - monoterapia - è in grado di contenere la replicazione virale, l'uso associato di più farmaci (cocktail o terapie combinate), risulta efficace nel contrastare l'infezione e, fino ad oggi, è la cura migliore per contrastare l'insorgere dell'AIDS.

3.1 Il modello di D. Ho

Sia V(t) la funzione che rappresenta il numero di cellule virali presenti nell'organismo al tempo $t \in V_0$ il numero iniziale di cellule. Dato che la riproduzione cellulare avviene per duplicazione, la legge che descrive il fenomeno in assenza di mortalità, è

$$V(0) = V_0$$
$$V(1) = 2V(0)$$
$$V(2) = 2(2V_0) = 2^2V_0$$
$$\vdots$$
$$V(t) = 2^tV_0.$$

Se ora indichiamo con r il tasso netto di crescita cioè la differenza tra la quantità di cellule nate e quella di cellule morte

$$r = b - d,$$

e 'riscaliamo' il tempo t di duplicazione con la legge

$$T = \frac{t \ln 2}{r} \operatorname{cioè} t = \frac{rT}{\ln 2}$$

allora

$$V(T) = V_0 2^{\frac{rT}{\ln 2}} \Rightarrow lnV(T) = lnV_0 + \frac{rT}{ln2}ln2 \Rightarrow$$
$$ln\frac{V(T)}{V_0} = rT \Rightarrow \frac{V(T)}{V_0} = e^{rT}.$$

In definitiva la funzione V(t), che descrive la crescita naturale delle cellule virali, sarà del tipo

$$V(t) = V_0 e^{rt}.$$

Se i farmaci somministrati al paziente sono in grado di arrestare la fase della trascrittasi inversa e quella dell'integrasi, allora si può supporre che la quantità di nuove cellule infette prodotte sia quasi nulla, vale a dire

 $b \approx 0.$

La carica virale dunque V(t) decresce in funzione dalla quantità di cellule che muoiono (per cause naturali o per l'azione del sistema immunitario), cioè

$$V(t) = V_0 e^{-dt}.$$
 (3.1)

La (3.1) è soluzione del problema

$$V'(t) = -dV(t) \tag{3.2}$$

$$V(0) = V_0.$$

Tuttavia la (3.2) non descrive fedelmente l'evoluzione della carica virale nella fase di pseudolatenza: è evidente che la (3.2) prevede che la quantità di cellule virali tenderà ad annullarsi con il crescere di t, mentre si verifica sperimentalmente che ciò non accade.

Stimiamo allora come vari il numero delle cellule virali nel caso in cui, istante per istante, venga prodotto un numero costante v di nuove cellule virali e quindi che la dinamica sia descritta dall'equazione differenziale

$$V'(t) = v - dV(t).$$
 (3.3)

Si può notare che la (3.3) è analoga al modello malthusiano con immigrazione costante, e rappresenta il modello di crescita più lenta che si possa ipotizzare; tuttavia vedremo che anche in questo caso la quantità di cellule virali prodotte è molto elevata.

La fase intermedia della malattia è detta di equilibrio poichè si è verificato sperimentalmente che la numerosità delle cellule infette si mantiene costante, quindi deve essere V'(t) = 0 e dalla (3.3)

$$V(t) = V_{eq} = v/d \ \forall t \ge 0.$$
(3.4)

E' noto sperimentalmente che nella fase di pseudolatenza la quantità di cellule virali V_{eq} è dell'ordine di 10⁶/10⁷ per cm^3 , quindi per avere una stima di v è necessario valutare il tasso d di decadimento delle cellule infette. Da osservazioni sperimentali è stato ricavato che, in media, dopo $T = 2.1 \pm 0.4$ giorni il numero delle cellule infette si dimezza, cioè

$$V(T) = V_0/2.$$

Allora dalla (3.1) abbiamo che

$$\frac{V_0}{2} = V_0 e^{-dT} \Rightarrow e^{-dT} = 1/2 \Rightarrow d = \frac{ln2}{T}$$

da cui ricordando il valore di T si ha

$$d = 0.33 \pm 0.06 \ giorni^{-1}$$
.

Si può a questo punto dare una vera e propria stima della quantità di cellule infette v. Infatti dalla (3.4), tenendo conto dei valori di V_{eq} e di d, si ha che

$$v \approx 10^6/3$$
 cellule per cm^3 ,

da cui si può evidentemente dedurre che anche nel caso in cui la crescita fosse la più lenta possibile, la replicazione del virus sarebbe continua e fortemente produttiva anche nella fase di pseudolatenza, portando ad un rapido 'turnover' dei linfociti CD4.

Se invece del modello (3.3) si analizzassero modelli più complicati in cui il decadimento d della carica virale fosse, più verosimilmente, la somma del tasso di rimozione virale, di quello di decadimento delle cellule produttrici di virus e infine del tasso di decadimento delle cellule infette che sono latenti, il risultato ottenuto sarebbe nuovamente confermato.

Tuttavia si può notare che se il tasso di morte delle cellule infette nella fase latente è molto piccolo in confronto agli altri due tassi, allora il decadimento virale segue il semplice andamento esponenziale, poichè la lenta attivazione di un cospicuo numero di cellule infette compensa la perdita di cellule infette attive.

30
Capitolo 4

Modello di competizione per la diffusione dell'infezione

Ispirandosi al modello classico delle epidemie di Kermack e McKendrick già trattato nel Capitolo 1, è sembrato naturale studiare anche l'evoluzione dell'HIV/AIDS come un modello di competizione [10]. Ciò ci permetterà di descrivere il modo in cui si diffonde la malattia analizzando l'evoluzione delle cellule CD4 infette, di quelle sane e delle virali.

In particolare, con l'aiuto di questo modello si può stabilire quando l'HIV/AIDS diventa una malattia endemica e cioè in quali circostanze si verifica che una certa quantità (abbastanza piccola) di cellule infette sia sempre presente nel corpo umano. In questo caso l'endemismo corrisponde alla fase di latenza della malattia, quindi comprendere come questa circostanza si realizzi potrebbe aiutare a governare il fenomeno.

Indichiamo con C(t) il numero di CD4 sane, con I(t) quello di cellule infette e con V(t) la quantità di cellule virali presenti al tempo t in un individuo che ha contratto l'HIV. Le equazioni differenziali, di tipo KermackMcKendrick, che descrivono la *competizione* tra le tre popolazioni è il seguente:

$$C' = N - m_C C - iCV \tag{4.1}$$

$$I' = -m_I I + iCV \tag{4.2}$$

$$V' = -m_V V + kI \tag{4.3}$$

dove m_C , m_I ed m_V rappresentano i rispettivi tassi di mortalità, N il numero totale costante delle CD4, che in un individuo sano sono circa $1000 cell/mm^3$, ed infine $i \in k$ sono i tassi di infezione.

La prima equazione rappresenta il fatto che il numero totale delle cellule bersaglio N diminuisce sia perchè queste muoiono con tasso m_C di morte naturale, sia perchè una percentuale iV(t) di cellule virali viene a contatto con delle cellule sane e le infetta. La seconda equazione descrive invece il fatto che le cellule infette decadono naturalmente con tasso m_I , ma il loro numero aumenta dopo l'incontro con le cellule virali. Infine, secondo la terza equazione, le cellule virali decadono naturalmente con tasso m_V e aumentano a causa del fatto che una percentuale k di cellule infette, attaccate dal virus, viene trasformata in cellule virali.

Ci chiediamo se la malattia possa essere **endemica** e cioè se esistano soluzioni di equilibrio per il sistema (4.1)-(4.3).

Per trovare i valori di equilibrio imponiamo che i secondi membri siano uguali a zero:

$$C' = 0 \ \forall t \ge 0 \Leftrightarrow N - m_C C_{eq} - i C_{eq} V_{eq} = 0$$
$$I' = 0 \ \forall t \ge 0 \Leftrightarrow -m_I I_{eq} + i C_{eq} V_{eq} = 0$$
$$V' = 0 \ \forall t \ge 0 \Leftrightarrow -m_V V_{eq} + k I_{eq} = 0.$$

Ricavando V_{eq} dall'ultima equazione si ha

$$V_{eq} = \frac{kI_{eq}}{m_V},\tag{4.4}$$

se ora sostituiamo tale valore nelle altre due equazioni otteniamo

$$N = C_{eq}(m_C + \frac{ikI_{eq}}{m_V}) \tag{4.5}$$

$$I_{eq}(C_{eq}\frac{ik}{m_V} - m_I) = 0. (4.6)$$

La (4.6) ha due possibili soluzioni, $I_{eq} = 0$ oppure $C_{eq} = \frac{m_I m_v}{ik}$, dalle quali si ottengono due valori di equilibrio per il sistema:

• se $I_{eq} = 0$ dalla (4.4) si ha $V_{eq} = 0$, dunque dalla (4.5) $N = C_{eq}m_C$. Il punto di equilibrio ha quindi le seguenti coordinate:

$$C_{eq} = \frac{N}{m_C}, \ I_{eq} = V_{eq} = 0$$
 (4.7)

ciò significa che nell'organismo non ci sono ne' cellule infette ne' virali: l'individuo è sano.

• se $C_{eq} = \frac{m_I m_v}{ik}$, per sostituzione si ottengono le coordinate del secondo punto di equilibrio:

$$C_{eq} = \frac{m_I m_v}{ik}, \ I_{eq} = \frac{Nki - m_C m_I m_V}{kim_I}, \ V_{eq} = \frac{Nki - m_C m_I m_V}{im_I m_V}.$$
(4.8)

E' utile definire la soglia epidemiologica R_0 (detta anche 'rapporto riproduttivo dell'infezione') come il rapporto tra il prodotto dei tassi di infezione moltiplicati per N e il prodotto dei tassi di mortalità, cioè

$$R_0 = \frac{Nik}{m_C m_I m_V}.$$

La soluzione (4.8) dell'equazione si riscrive in funzione di R_0 come

$$C_{eq} = \frac{N}{R_0 m_C}, \ I_{eq} = \frac{N(R_0 - 1)}{R_0 m_I}, \ V_{eq} = \frac{m_C(R_0 - 1)}{i}.$$
 (4.9)

Notiamo che il valore della soglia epidemiologica deve essere maggiore o uguale ad uno, altrimenti la (4.9) non ha senso concreto. Il caso interessante da studiare è $R_0 > 1$ cioè

$$ki > \frac{m_C m_V m_I}{N},$$

in questa circostanza infatti, la carica virale è grande e le quantità I_{eq} , V_{eq} possono essere maggiori o uguali di zero quindi si possono raggiungere entrambi i valori di equilibrio (4.7) e (4.8).

Vogliamo studiare la stabilità del punto di equilibrio (4.7). Se indichiamo con X(t) il vettore

$$X(t) = (C(t), I(t), V(t))$$

е

$$X_{eq} = (C_{eq}, I_{eq}, V_{eq}) = (\frac{N}{m_C}, 0, 0),$$

allora il sistema dato dalle (4.1)-(4.3) può essere riscritto nella forma linearizzata

$$X'(t) = F(X(t)) = F(X_{eq}) + J(X_{eq})(X - X_{eq}) + O(X^2)$$

dove

$$I(X_{eq}) = \begin{bmatrix} -m_C & 0 & -\frac{iN}{m_C} \\ 0 & -m_I & \frac{iN}{m_C} \\ 0 & k & -m_V \end{bmatrix}.$$
 (4.10)

Il polinomio caratteristico di $J(X_{eq})$ è

$$P_{J_{eq}}(\lambda) = det(J(X_{eq}) - \lambda Id) = (-m_C - \lambda) \left[(-m_I - \lambda)(-m_V - \lambda) - \frac{kiN}{m_C} \right]$$
$$= (-m_C - \lambda) \left[\lambda^2 + \lambda(m_I + m_V) + \frac{m_I m_V m_C - kiN}{m_C} \right];$$

le radici di $P_{J_{eq}}(\lambda)$ sono

$$\lambda_{1} = -m_{C} < 0,$$

$$\lambda_{2} = \frac{-(m_{I} + m_{V}) - \sqrt{(m_{I} + m_{V})^{2} - 4(\frac{m_{I}m_{V}m_{C} - kiN}{m_{C}})}}{2} < 0$$

$$\lambda_{3} = \frac{-(m_{I} + m_{V}) + \sqrt{(m_{I} + m_{V})^{2} - 4(\frac{m_{I}m_{V}m_{C} - kiN}{m_{C}})}}{2}.$$

Mentre $Re(\lambda_1)$ e $Re(\lambda_2)$ sono chiaramente minori di zero, mostriamo che $Re(\lambda_3) > 0$:

$$\begin{split} \lambda_3 > 0 \Leftrightarrow -(m_I + m_V) + \sqrt{(m_I + m_V)^2 - 4(\frac{m_I m_V m_C - kiN}{m_C})} > 0 \\ \Leftrightarrow \sqrt{(m_I + m_V)^2 - 4(\frac{m_I m_V m_C - kiN}{m_C})} > (m_I + m_V) \\ \Leftrightarrow \frac{(m_I - m_V)m_C + 4ikN}{m_C} > (m_I + m_V)^2 \\ \Leftrightarrow 4ikN > 4m_I m_V m_C \\ \Leftrightarrow ik > \frac{m_I m_V m_C}{N}. \end{split}$$

Essendo $R_0 > 1$, l'ultima disuguaglianza è verificata, quindi l'equilibrio dato dalla (4.7) è instabile poichè la condizione di stabilità non è verificata.

Dimostriamo ora che l'equilibrio (4.8) è invece asintoticamente stabile utilizzando la regola di Cartesio per studiare il segno degli autovalori della matrice $(J(X_{eq}) - \lambda Id)$. Secondo la regola di Cartesio il numero di radici positive (contato con molteplicità) è dato dal numero di cambi di segno fra due coefficienti consecutivi, segue quindi che il numero di radici negative è invece dato dal numero di permanenze di segno di due coefficienti consecutivi.

Il vettore X_{eq} è in questo caso

$$X_{eq} = \left(\frac{m_I m_v}{ik}, \frac{Nki - m_C m_I m_V}{kim_I}, \frac{Nki - m_C m_I m_V}{im_I m_V}\right)$$

mentre

$$J(X_{eq}) = \begin{bmatrix} \frac{-Nik}{m_C} & 0 & -\frac{m_V m_I}{k} \\ \frac{Nki - m_C m_I m_V}{m_I m_V} & -m_I & \frac{m_V m_I}{k} \\ 0 & k & -m_v \end{bmatrix}$$

,

da cui si ha che il polinomio caratteristico è

$$P_{J_{eq}}(\lambda) = det(J(X_{eq}) - \lambda Id) = \left(\frac{-Nik}{m_C} - \lambda\right)\left[(-m_I - \lambda)(-m_V - \lambda) - m_I m_V\right] + \frac{1}{m_C}\left[(-m_I - \lambda)(-m_V - \lambda) - m_I m_V\right] + \frac{1}{m_C}\left[(-m_I - \lambda)(-m_V - \lambda) - m_I m_V\right] + \frac{1}{m_C}\left[(-m_I - \lambda)(-m_V - \lambda) - m_I m_V\right] + \frac{1}{m_C}\left[(-m_I - \lambda)(-m_V - \lambda) - m_I m_V\right] + \frac{1}{m_C}\left[(-m_I - \lambda)(-m_V - \lambda) - m_I m_V\right] + \frac{1}{m_C}\left[(-m_I - \lambda)(-m_V - \lambda) - m_I m_V\right] + \frac{1}{m_C}\left[(-m_I - \lambda)(-m_V - \lambda) - m_I m_V\right] + \frac{1}{m_C}\left[(-m_I - \lambda)(-m_V - \lambda) - m_I m_V\right] + \frac{1}{m_C}\left[(-m_I - \lambda)(-m_V - \lambda) - m_I m_V\right] + \frac{1}{m_C}\left[(-m_I - \lambda)(-m_V - \lambda) - m_I m_V\right] + \frac{1}{m_C}\left[(-m_I - \lambda)(-m_V - \lambda) - m_I m_V\right] + \frac{1}{m_C}\left[(-m_I - \lambda)(-m_V - \lambda) - m_I m_V\right] + \frac{1}{m_C}\left[(-m_I - \lambda)(-m_V - \lambda) - m_I m_V\right] + \frac{1}{m_C}\left[(-m_I - \lambda)(-m_V - \lambda) - m_I m_V\right] + \frac{1}{m_C}\left[(-m_I - \lambda)(-m_V - \lambda) - m_I m_V\right] + \frac{1}{m_C}\left[(-m_I - \lambda)(-m_V - \lambda) - m_I m_V\right] + \frac{1}{m_C}\left[(-m_I - \lambda)(-m_V - \lambda) - m_I m_V\right] + \frac{1}{m_C}\left[(-m_I - \lambda)(-m_V - \lambda) - m_I m_V\right] + \frac{1}{m_C}\left[(-m_I - \lambda)(-m_V - \lambda) - m_I m_V\right] + \frac{1}{m_C}\left[(-m_I - \lambda)(-m_V - \lambda) - m_I m_V\right] + \frac{1}{m_C}\left[(-m_I - \lambda)(-m_V - \lambda) - m_I m_V\right] + \frac{1}{m_C}\left[(-m_I - \lambda)(-m_V - \lambda) - m_I m_V\right] + \frac{1}{m_C}\left[(-m_I - \lambda)(-m_V - \lambda) - m_I m_V\right] + \frac{1}{m_C}\left[(-m_I - \lambda)(-m_V - \lambda) - m_I m_V\right] + \frac{1}{m_C}\left[(-m_I - \lambda)(-m_V - \lambda) - m_I m_V\right] + \frac{1}{m_C}\left[(-m_I - \lambda)(-m_V - \lambda) - m_I m_V\right] + \frac{1}{m_C}\left[(-m_I - \lambda)(-m_V - \lambda) - m_I m_V\right] + \frac{1}{m_C}\left[(-m_I - \lambda)(-m_V - \lambda) - m_I m_V\right] + \frac{1}{m_C}\left[(-m_I - \lambda)(-m_V - \lambda) - m_I m_V\right] + \frac{1}{m_C}\left[(-m_I - \lambda)(-m_V - \lambda) - m_I m_V\right] + \frac{1}{m_C}\left[(-m_I - \lambda)(-m_V - \lambda) - m_I m_V\right] + \frac{1}{m_C}\left[(-m_I - \lambda)(-m_V - \lambda) - m_I m_V\right] + \frac{1}{m_C}\left[(-m_I - \lambda)(-m_V - \lambda) - m_I m_V\right] + \frac{1}{m_C}\left[(-m_I - \lambda)(-m_V - \lambda) - m_I m_V\right] + \frac{1}{m_C}\left[(-m_I - \lambda)(-m_V - \lambda) - m_I m_V\right] + \frac{1}{m_C}\left[(-m_I - \lambda)(-m_V - \lambda) - m_I m_V\right] + \frac{1}{m_C}\left[(-m_I - \lambda)(-m_V - \lambda) - m_I m_V\right] + \frac{1}{m_C}\left[(-m_I - \lambda)(-m_V - \lambda) - m_I m_V\right] + \frac{1}{m_C}\left[(-m_I - \lambda)(-m_V - \lambda) - m_I m_V\right] + \frac{1}{m_C}\left[(-m_I - \lambda)(-m_V - \lambda) - m_I m_V\right] + \frac{1}{m_C}\left[(-m_I - \lambda)(-m_V - \lambda) - m_I m_V\right] + \frac{1}{m_C}\left[(-m_I - \lambda)(-m_V - \lambda) - m_I m_V\right] + \frac{1}{m_C}\left[(-m_$$

$$-\frac{m_I m_V}{k} \left[k \left(\frac{Nki - m_C m_I m_V}{m_I m_V} \right) \right]$$
$$= -\lambda^3 - \lambda^2 \left(m_I m_V - \frac{-Nik}{m_C} \right) - \lambda \left(\frac{-Nik}{m_C} (m_I + m_V) \right) + m_C m_I m_V - Nik.$$

I coefficienti del polinomio caratteristico sono tutti negativi (essendo $R_0 > 1$), quindi siamo certi che non ci sono autovalori positivi: concludiamo che l'equilibrio (4.8) è asintoticamente stabile.

Riassumendo quanto visto finora possiamo dire che se il tasso riproduttivo dell' infezione è grande (maggiore di uno) abbiamo due soluzioni, cioè possiamo avere equilibrio sia se l'individuo è sano, sia se è malato, ma nel primo caso l'equilibrio è instabile, nell'altro è asintoticamente stabile. Notiamo che, dire che la soglia epidemiologica R_0 è molto elevata equivale a dire che il prodotto dei tassi di infezione ik è maggiore del rapporto tra il prodotto dei tassi di mortalità e il numero totale di CD4, cioè l'infezione è molto forte e dilaga velocemente, quindi deduciamo che più è elevato il tasso R_0 , più l'HIV si espande in fretta all'interno dell'individuo contagiato. Il modello appena studiato è poco fedele a ciò che succede nella realtà, infatti in base a questa modellizzazione, in nessun caso l'individuo attaccato dal virus dell'HIV muore a causa dell' infezione. Non si assiste mai alla vertiginosa crescita del numero di cellule infette che si riscontra in realtà e che provoca il collasso del sistema immunitario, infatti, anche assumendo che la soglia epidemiologica R_0 sia grande e quindi che l'infezione dilaghi velocemente, la malattia tende al valore asintotico finito (4.8) invece di esplodere. Bisogna comunque sottolineare che questa modellizzazione costituisce un primo passo verso lo studio matematico dell'evoluzione del virus dell'HIV, i modelli che vengono sviluppati in anni successivi, infatti, usano un approccio dal punto di vista cellulare simile a quello visto in questo capitolo, ma in essi vengono corretti quegli aspetti che rendono questo modello poco utile nella pratica.

Capitolo 5

Primo modello di dinamica congiunta del virus dell'HIV e del sistema immunitario

Come abbiamo ricordato nel capitolo 2, un aspetto particolare dell'infezione da HIV e del successivo manifestarsi dell'AIDS è quello della grande variabilità genetica del virus durante entrambi i processi. Durante la fase di trasformazione dell'RNA in DNA nella cellula ospite si verificano molte mutazioni e vengono generate molte popolazioni di ceppi virali simili tra loro, ma diversi (quasi-specie virali).

La risposta del sistema immunitario deve quindi confrontarsi con nuovi e diversi obiettivi in un processo di continuo adattamento. In particolare, un aspetto che sembra fondamentale è quello connesso con la velocità con cui i diversi ceppi virali si riproducono: cellule infettate con virus che replicano più lentamente mostrano infatti minore quantità di RNA virale rispetto a quelle infettate con virus che replicano più velocemente. Le cellule che contengono una minore quantità di RNA virale sembrano inoltre morire in numero molto minore o non morire affatto. Bisogna ricordare però che molti risultati sperimentali evidenziano che quasi specie che replicano lentamente coesistono nella stessa cellula con quasi specie che replicano più velocemente durante tutto il processo infettivo mentre, nella fase finale dell'infezione, tutte le quasi specie presenti sembrano appartenere al tipo che replica molto velocemente. Questi pochi cenni al complesso processo che regola l'interazione tra sistema immunitario e virus mostrano quanto sia importante cercare quali

meccanismi determino i comportamenti osservati, e i modelli matematici possono aiutare a perseguire questo obiettivo.

In questo capitolo analizziamo alcuni modelli di Martin A. Nowak, Robert M. May e Roy M. Anderson [7] [8] [9] che mostrano come la crescita del numero di ceppi virali antigenicamente distinti, che si creano a causa della natura di retrovirus propria dell' HIV-1, possa sopraffare il sistema immunitario del malato non appena la quantità di ceppi virali supera una certa soglia critica detta soglia di diversità.

Nowak e May descrivono nei loro modelli le seguenti caratteristiche dell'interazione tra l'HIV ed il sistema immunitario:

- 1. la fase iniziale della malattia caratterizzata da un'alta presenza del virus
- 2. una fase di incubazione di lunga e variabile durata
- 3. la crescita della densità del virus nella fase finale dell'infezione
- 4. la coesistenza e l'evoluzione di molti ceppi virali
- 5. la correlazione tra la presenza di ceppi virali che si riproducono molto velocemente ed il progredire della malattia (AIDS)

5.1 Il modello

Tutti i modelli sviluppati da Nowak *et al* che analizzeremo sono basati sulle seguenti cinque ipotesi:

- 1. il virus ha come obiettivi principali i linfociti T CD4 che attacca e uccide
- 2. la continua creazione di nuovi e resistenti mutanti virali permette alla popolazione virale (formata da tutte le quasi specie) di sfuggire all' attacco del sistema immunitario
- 3. le sottopopolazioni di CD4 create per contrastare un certo ceppo virale dirigono tutto il loro attacco immunologico contro quel ceppo.
- 4. ogni mutante può uccidere cellule CD4 di qualsiasi tipo (anche cellule che attaccano specificamente un certo mutante)
- 5. per contrastare il virus il sistema immunitario attua una risposta immunitaria specifica contro i singoli ceppi virali e una risposta generale che agisce contro tutti i ceppi virali.

Analizziamo quantitativamente le conseguenze della presenza di più ceppi virali all'interno dell'individuo attaccato dal virus dell'HIV tramite le equazioni differenziali

$$v'_i(t) = v_i(r - sz - px_i) \text{ per } i = 1...n$$
 (5.1)

che descrivono la dinamica dell'interazione tra cellule virali e sistema immunitario. Nella (5.1) v_i rappresenta la numerosità della popolazione dell'i-esimo ceppo virale, mentre r è il tasso di replicazione (considerato uguale per tutti i ceppi virali) che è dato dalla differenza tra il tasso di natalità e quello di mortalità delle cellule, vale a dire

$$r = bQ - d, (5.2)$$

e il coefficiente Q della (5.2) rappresenta la probabilità che la replicazione avvenga senza alcun errore. In questo primo modello il tasso r non dipende dal numero di cellule ospiti, cioè la quantità di tali cellule è assunta come costante. Detto inoltre z il numero di agenti immunitari non specifici, il termine sz rappresenta la reazione non specifica del sistema immunitario, mentre px_i rappresenta invece la reazione specifica dell'organismo nei confronti di un particolare ceppo virale, poichè con x_i si indica il numero di cellule dirette a contrastare l'i-esimo ceppo del virus.

L'obiettivo è ora quello di determinare la potenziale soglia critica per l'organismo, detta *'soglia di diversità'*, che rappresenta il numero di diversi ceppi virali che il corpo umano può contrastare contemporaneamente.

Il sistema immunitario controlla tutti i ceppi virali se asintoticamente $v'_i < 0$ e quindi, dalla (5.1), se si ha

$$r - sz - px_i < 0 \text{ per } i = 1, ..., n,$$
 (5.3)

vale a dire se

$$r - sz - px_1 < 0$$

$$r - sz - px_n < 0$$

o, ciò che è lo stesso, se

$$1 < \frac{px_1}{r - sz}$$

$$\vdots$$

$$1 < \frac{px_n}{r - sz}.$$

Detto $x = \sum_i x_i$ l'insieme delle cellule che contrastano ciascun ceppo virale, si ha che il numero totale n di ceppi virali non deve superare il seguente valore di soglia n_c

$$n < n_c(x, z) = \frac{p \sum x_i}{r - sz} = \frac{px}{r - sz}.$$
 (5.4)

Notiamo che la soglia di diversità n_c dipende dai parametri x e z che rappresentano le risposte specifiche e aspecifiche del sistema immunitario, ciò significa che, ragionevolmente, la soglia critica dell'organismo varia da individuo ad individuo.

In generale si possono presentare tre differenti situazioni in base al rapporto che c'è tra il tasso di riproduzione virale e la risposta immunitaria. I due casi estremi si hanno quando uno dei due è molto più forte dell'altro, cioè o la risposta immunitaria 'schiaccia' il virus che quindi soccombe, oppure il tasso di riproduzione virale è molto alto quindi il sistema immunitario viene presto compromesso. Il terzo caso, che è il più comune, si ha quando il tasso r supera solo la risposta immunitaria generale, ma non la somma della specifica e della generale.

Se la risposta generale del sistema immunitario è forte rispetto al tasso di replicazione, cioè se r < sz,

vale la (5.3) quindi, certamente, il numero delle cellule virali di ogni ceppo diminuisce. In questo caso per i = 1, ..., n si ha

$$R_i(z, x_i) = r - sz - px_i < 0$$

quindi $v'_i < 0$ e dato che

$$\sum_{i=1}^{n} R_i = n(r - sz) - px < 0$$

allora

$$n < n_c = \frac{px}{r - sz}.$$

In altre parole una volta che la reazione immunitaria dell'organismo è messa in atto, soccombono sia il ceppo iniziale che quelli nati in seguito.

Se invece la replicazione delle cellule è così veloce da superare sia la reazione generale che quella specifica dell'organismo, e quindi

$$r > sz + px$$
,

allora il sistema immunitario non riesce a superare nemmeno l'infezione iniziale. Come si deduce infatti dalla (5.1), in questo caso, $v'_i > 0$ dunque la numerosità della popolazione virale aumenta. Per i = 1, ..., n

$$R_i(z, x_i) > 0$$

quindi dato che $\sum_{i=1}^{n} R_i > 0$

I casi intermedi in cui

$$r \in (sz, sz + px_i)$$
 per $i = 1, ..., n$

 $n > n_c = \frac{px}{r - sz}$

sono i più interessanti, infatti l'organismo riesce a contrastare la riproduzione di cellule infette per mezzo della reazione specifica e generale del sistema immunitario, ma quest'ultima non è in grado, da sola, di fronteggiare l'attacco virale; questo caso sarà oggetto di studio in seguito.

E' evidente che se il numero di ceppi virali supera la soglia di diversità, cioè se $n > n_c$, la quantità totale di virus

$$v = \sum v_i$$

cresce in media. Per far vedere ciò, ci serviamo della media geometrica G_m dei valori v_i cioè

$$G_m = \sqrt[n]{\prod v_i}$$

e denotiamo con ${\cal P}$ la sua potenza n-esima

$$P = v_1 v_2 \dots v_n.$$

Essendo

$$P' = v'_1(v_2....v_n) + + v'_n(v_1....v_{n-1})$$

e usando la (3.1) si ha

$$P' = v_1(r - sz - px_1)(v_2....v_n) + \dots + v_n(r - sz - px_n)(v_2....v_{n-1})$$

allora

$$P' > 0 \Leftrightarrow r - sz - px_i > 0$$
 per $i = 1, ..., n \Leftrightarrow n > n_c$.

Osservazioni

1. Assumendo che n differenti ceppi virali causino la produzione di k differenti anticorpi possiamo generalizzare la (5.1) in questo modo

$$v_i' = v_i(r - \sum_{j=1}^k p_{ij}x_j),$$

dove con p_{ij} indichiamo l'effetto del j-esimo anticorpo contro l'i-esimo mutante; in questo modo riusciamo a includere nella sommatoria sia la risposta generica che quella specifica del sitema immunitario.

2. Dalla forma della soglia di diversità $n_c = \frac{px}{r-sz}$ possiamo dedurre quali tipi di medicinali riescono a contrastare meglio il virus.

Se un medicinale ha lo scopo di ridurre la velocità di riproduzione del virus, esso rende piccolo il parametro r, allora dalla (5.4) si può dire che se

$$r \to sz$$
 allora $n_c \to +\infty$

cioè la soglia di diversità diverge. Essendo il fattore di riproduzione stesso una combinazione di parametri (r = bQ - d), il farmaco somministrato può agire diminuendo il numero di nascite b o la probabilità Q di accuratezza nella replicazione o, ancora, aumentando il tasso di mortalità d.

Possiamo inoltre notare che stimolando la risposta immunitaria specifica, si ottiene solo un aumento *lineare* della *soglia di diversità*, invece se si cerca di fortificare la risposta generale si ha un aumento *iperbolico* della n_c e quindi si crea un effetto benefico notevole per il paziente.

5.2 Una prima modellizzazione della risposta del sistema immunitario

Dopo aver dato una rappresentazione matematica dell'evoluzione del virus, procediamo con la modellizzazione della risposta immunitaria.

Supponiamo che le cellule immunitarie x_i (di risposta specifica contro l'iesimo ceppo virale) siano prodotte con il tasso kv_i proporzionale alla numerosità dell'i-esimo ceppo virale e che, le cellule z (di risposta generale) abbiano tasso di riproduzione $\hat{k}v$ proporzionale alla quantità totale dei ceppi virali. Denotiamo infine con uvx_i e uvz le quantità di cellule immunitarie che muoiono a causa dell'azione virale. L'evoluzione del sistema immunitario e quella delle cellule virali è data da

Modello (1)

$$x_i' = kv_i - uvx_i \tag{5.5}$$

$$z' = \hat{k}v - uvz \tag{5.6}$$

$$v'_{i} = v_{i}(r - sz - px_{i}) + M(v)$$
(5.7)

dove il termine M(v) nella (5.7), detto termine di mutazione stocastica, rappresenta la probabilità che durante la replicazione sia generato un nuovo ceppo virale. In particolare dato l'intervallo temporale (t, t+h), la probabilità che il nuovo ceppo virale si generi in tale intervallo è data da $b\hat{Q}v(t)h$ e

$$b\hat{Q}v(t)h \to 0 \text{ se } h \to 0$$

il termine \hat{Q} rappresenta la probabilità con cui un ceppo mutante sfugge al sistema immunitario.

In questo primo e semplice modello tutti i 'mutanti' (differenti famiglie del virus) hanno lo stesso tasso di riproduzione r e gli stessi parametri immunologici s, p, k, \hat{k} oltre che una capacità citopatica analoga (u).

Dalle (5.5) si può dedurre che la quantità totale di cellule immunitarie specifiche $x = \sum x_i$ è in equilibrio se

$$\tilde{x} = k/u,$$

infatti se $x = \sum_{i=1}^{n} x_i$ e $v = \sum_{i=1}^{n} v_i$, sommando le (5.5) si ha

$$x' = v(k - ux) \Rightarrow x' = 0 \Leftrightarrow k = ux.$$

Analogamente dalle (5.6) si ha che l'equilibrio per la totalità delle cellule immunitarie generali si ottiene se

$$\tilde{z} = \hat{k}/u.$$

Dato che la numerosità delle cellule immunitarie di entrambe le tipologie converge in maniera monotona ai suddetti equilibri, possiamo dare una nuova forma alla *soglia di diversità* sostituendo i valori stazionari nella (5.4):

$$n_c = \frac{p\tilde{x}}{r - s\tilde{z}} = \frac{pk}{ru - s\hat{k}}$$

Simulazione numerica delle soluzioni del modello (1)

Analizziamo numericamente l'andamento delle soluzioni delle (5.7) con l'aiuto del software Scilab 5.3.1.

Come abbiamo visto in precedenza le situazioni che possono presentarsi sono tre, studiamo inizialmente i due casi estremali (che si verificano raramente), cioè quello in cui il sistema immunitario sconfigge la malattia e quello in cui invece la risposta immunitaria non riesce a sopprimere nemmeno il primo ceppo virale.

Se il virus è più forte della somma delle due risposte immunitarie, vale a dire

$$r > sz + px,$$

l'individuo contagiato non riesce a superare la comparsa del primo ceppo virale (Figura 5.1) ed il sistema immunitario soccombe in un tempo molto breve.



Figura 5.1: Simulazione numerica dell'infezione dell'HIV con r > sz + px eseguita con il software Scilab 5.3.1: il sistema immunitario non sconfigge alcun ceppo virale. La curva rappresenta la quantità totale di virus v. I parametri fissati sono $k = \hat{k} = u = 1, r = 5, s = 4.5, p = 5, b\hat{Q} = 2, n = 5$. Sull'asse delle ascisse troviamo lo scorrimento temporale.

Notiamo subito che il modello (5.5)-(5.7) ha la surreale caratteristica che oltre il livello di soglia, dove il virus si replica in maniera massiccia, la grande numerosità di cellulle infette induce una grande produzione di cellule immunitarie senza causare però il breakdown del sistema immunitario. Si può infatti notare che anche in questa situazione, in cui il corpo umano non riesce a superare il primo picco infettivo, il sistema immunitario non crolla (Figura 5.2).



Figura 5.2: Simulazione numerica dell'infezione dell'HIV con r > sz+px e dell'andamento del sistema immunitario eseguita con il software Scilab 5.3.1: la curva rossa rappresenta il plot di x + z mentre le curve blu sono le esplosioni dei ceppi v_i . Sull'asse delle ascisse troviamo lo scorrimento temporale.

Affinchè invece l'individuo contagiato dall'HIV riesca a superare la malattia, è necessaria una forte risposta generica del suo sistema immunitario, cioè deve valere la relazione

r < sz

(Figura 5.3). I ceppi virali che nascono vengono soppressi e l'individuo contagiato dal virus dell'HIV riesce a guarire.



Figura 5.3: Simulazione numerica dell'infezione dell'HIV con sz > r eseguita con il software Scilab 5.3.1: la malattia viene sconfitta. Le curve rappresentano i ceppi mutanti v_i . I parametri fissati sono $k = \hat{k} = u = r = 1$, s = 1.5, p = 5, $b\hat{Q} = 2$, n = 5. Sull'asse delle ascisse troviamo lo scorrimento temporale.

L' ultimo caso da analizzare è il più interessante e più comune, cioè quello in cui la risposta generale del sistema immunitario non è tanto forte da contrastare autonomamente il virus, ma se ad essa viene aggiunta la risposta immunitaria specifica, almeno inizialmente, il virus viene controllato. Simuliamo quindi numericamente l'andamento delle soluzioni del modello nel caso in cui

$$r \in (sz, sz + px_i) \text{ per } i = 1, \dots, n.$$



Figura 5.4: Simulazione numerica dell'infezione dell'HIV con $r \in (sz, sz + px_i)$ per i = 1, ..., n eseguita con il software Scilab 5.3.1. Le curve rappresentano i ceppi mutanti v_i . I parametri fissati sono $k = \hat{k} = u = 1$, r = 5, s = 4.5, p = 5, $b\hat{Q} = 0.12$, n = 10. Con tali dati la diversity threshold $n_c = 10$. Sull'asse delle ascisse troviamo lo scorrimento temporale.

Dalla simulazione (Figura 5.4) notiamo che, come del resto risulta dai dati sperimentali, nella fase iniziale della malattia si assiste ad una vertiginosa crescita della densità del virus, il sistema immunitario risponde aumentando la produzione di anticorpi e riesce a controllare i ceppi più abbondanti.

La violenta fase iniziale è seguita da quella di pseudolatenza e, più la risposta generale del sistema immunitario è forte, più sarà consistente la differenza tra il picco iniziale e i picchi successivi che rappresentano la comparsa di nuovi mutanti. Possiamo dunque dire che più forte è la risposta generale del sistema immunitario, più la malattia è controllabile ed ha una fase di latenza lunga.

Nella fase finale, quando il virus riesce a sfuggire al controllo del sistema immunitario, i ceppi che erano stati soppressi riescono nuovamente ad aumentare di numerosità, infatti, dopo che il sistema immunitario riesce a ridurre la numerosità v_i dell'i-esimo ceppo virale in modo che questa sia molto vicina allo zero, vengono rimosse dall'organismo le cellule immunitarie dirette contro questo mutante, quindi il valore x_i scende sotto la soglia

$x_i < r - \frac{sz}{p}$

così che v_i diventa di nuovo positivo. Da qui si ha la nuova crescita del ceppo virale.

Osservazioni

- 1. La risposta immunitaria contro l'HIV rappresentata nel modello con (x + z) aumenta costantemente nel corso dell'infezione, quindi possiamo concludere che non è l'esaurimento delle cellule immunitarie che permette al virus di sfuggire al controllo del sistema immunitario, ma è la massiccia numerosità dei vari tipi di mutanti che l'organismo non riesce a controllare.
- 2. Abbiamo visto come il modello rappresenti un andamento del sistema immunitario che è diverso da quello reale, infatti esso non collassa in nessun caso e si osserva una produzione di cellule immunitarie anche quando il virus cresce velocemente. Tuttavia questa difficoltà verrà superata nei modelli che verranno affrontati nelle sezioni successive. Bisogna sottolineare che in questa modellizzazione non compare il problema che invece era presente nel modello di tipo Kermack-Mckendrick

(capitolo 4) nel quale il virus in ogni caso tendeva ad un valore di equilibrio, infatti nel modello appena visto si rappresenta molto bene l'andamento reale dell' HIV il quale cresce vertiginosamente nella fase finale della malattia.

5.3 Tasso minimo di mutazione e analisi della deriva antigenica come un processo di ramificazione (branching process)

Ci proponiamo ora di calcolare il tasso minimo di produzione di nuovi mutanti necessario affinchè continui la deriva degli antigeni.

Come abbiamo sottolineato anche in precedenza, la malattia persiste se vengono prodotti nuovi ceppi virali e la variazione antigenica deve avvenire abbastanza velocemente, in modo che ogni ceppo virale riesca a produrre in media un mutante prima della sua eventuale estinzione.

Infine, nell'ultima parte della sezione, in dipendenza dal tasso di variazione antigenica calcoleremo qual è la probabilità che il virus raggiunga una *soglia di diversità* molto alta.

Nell'equazione (5.7) compariva il termine $M(v) = b\hat{Q}v(t)h$, detto termine di mutazione stocastica, che rappresentava la probabilità che durante la replicazione fosse generato un nuovo ceppo virale nell'intervallo di tempo [t, t + h], rappresentiamo allora il numero di mutanti prodotti da un solo ceppo del virus v_i nell'intervallo di tempo [t, t + dt] come

$$b\hat{Q}v_i(t)dt.$$
(5.8)

Da qui si ha che il numero medio di mutanti R prodotti da un ceppo nel corso della sua esistenza è dato dall'integrale lungo l'evoluzione della (5.8) cioè

$$R = b\hat{Q} \int_0^\infty v_i(t)dt.$$
(5.9)

Ipotizziamo che in un certo istante tutta la popolazione virale sia dominata da un solo ceppo v_i la cui evoluzione è regolata dalla legge

$$v_i' = v_i(\bar{r} - px_i) \tag{5.10}$$

dove con $\bar{r} = r - sz$. Assumiamo inoltre che la risposta immunitaria specifica sia regolata dall'equazione

$$x'_{i} = v_{i}(k - ux_{i}). (5.11)$$

Dalle equazioni (5.10) e (5.11) si ricava la variazione di v_i in funzione di x_i :

$$\frac{dv_i}{dx_i} = \frac{\bar{r} - px_i}{k - ux_i},$$

e integrando si ha

$$v_i(t) = v_i(0) + \int_0^{x_i(t)} \frac{\bar{r} - px}{k - ux} dx.$$

Se ora risolviamo l'integrale otteniamo

$$\int_{0}^{x_{i}(t)} \frac{\bar{r} - px}{k - ux} dx = \int_{0}^{x_{i}(t)} \frac{\bar{r}}{k - ux} dx - \int_{0}^{x_{i}(t)} \frac{px}{k - ux} dx =$$
$$= \frac{-\bar{r}}{u} \log (k - ux)_{0}^{x_{i}(t)} - \left[\left(\frac{-p}{u} x \right)_{0}^{x_{i}(t)} - \frac{pk}{u^{2}} \log (k - ux)_{0}^{x_{i}(t)} \right]$$

quindi

$$v_i(t) = v_0(t) + \frac{\bar{r}}{u} \log\left(\frac{k}{k - ux_i(t)}\right) - \frac{pk}{u^2} \log\left(\frac{k}{k - ux_i(t)}\right) + \frac{p}{u} x_i(t)$$

 $\operatorname{cioè}$

$$v_i(t) = v_0(t) + \frac{p}{u}x_i(t) - \frac{pk - \bar{r}u}{u^2}log\left(\frac{k}{k - ux_i(t)}\right).$$
 (5.12)

Se calcoliamo il limite per $t \to \infty$ della (5.12) e richiediamo che $v_i(t) \to 0$ (ci mettiamo nel caso in cui la malattia viene debellata), assumendo che inizialmente non vi siano (o che vi siano poche) particelle virali, cioè che $v_i(0)$ sia molto vicino allo zero, si ha

$$\frac{p}{u}x_i(\infty) = \frac{pk - \bar{r}u}{u^2} \log\left(\frac{k}{k - ux_i(\infty)}\right) \Rightarrow$$

$$\frac{px_i(\infty)}{pk - \bar{r}u} = \frac{1}{u}\log\frac{k}{k - ux_i(\infty)}.$$
(5.13)

Risolviamo questa equazione rispetto a $x_i(\infty)$.

Per valori grandi della soglia di diversità n_c , cioè assumendo che

$$pk >> \bar{r}u$$
,

si ha che $pk - \bar{r}u >> 1$, quindi

$$z = \frac{1}{pk - \bar{r}u} << 1;$$

dalla (5.13) otteniamo allora

$$\frac{k}{k - ux_i(\infty)} = e^{\frac{upx_i(\infty)}{pk - \bar{r}u}} =$$
$$= e^{up\epsilon x_i(\infty)} = 1 + up\epsilon x_i(\infty) + o(\epsilon^2).$$

Sostituendo il valore di ϵ nello sviluppo al primo ordine si ha:

$$\frac{k}{k - ux_i(\infty)} = 1 + \frac{upx_i(\infty)}{pk - \bar{r}u} \Rightarrow \frac{1}{k - ux_i(\infty)} = \frac{p}{pk - \bar{r}u} \Rightarrow$$
$$k - ux_i(\infty) = \frac{pk - \bar{r}u}{p} = k - \frac{\bar{r}u}{p},$$

quindi $x_i(\infty)$ converge al valore

$$x_i(\infty) = \frac{\bar{r}}{p}.\tag{5.14}$$

Otteniamo allora che

$$\int_{0}^{\infty} v_i(t)dt = \int_{x_i(0)}^{x_i(\infty)} v_i(x_i)dx \frac{1}{v_i(k-ux)}$$

$$= \int_0^{x_i(\infty)} \frac{1}{(k-ux)} dx = -\frac{1}{u} \log(k-ux)_0^{x_i(\infty)}$$
$$= \frac{\log k}{u} - \frac{1}{u} \log(k-ux_i(\infty))$$
$$= \frac{1}{u} \log\left(\frac{k}{k-ux_i(\infty)}\right)$$
$$= \frac{px_i(\infty)}{pk - \bar{r}u},$$

dove nell'ultimo passaggio abbiamo utilizzato la relazione (5.13). Tenendo conto della (5.14) si ha infine che

$$\int_0^{x_i(\infty)} v_i dx = \frac{p\left(\frac{\bar{r}}{p}\right)}{pk - \bar{r}u},$$

e ricordando che $\bar{r}=r-sz$ si ha

$$\int_0^\infty v_i(t) = \frac{r - sz}{pk - ru + szu}.$$

Possiamo finalmente calcolare il coefficiente R che rappresenta il numero di nuovi mutanti prodotti in media da ogni ceppo virale. Si ha

$$R = b\hat{Q}\left(\frac{r-sz}{pk-ru+szu}\right)$$

Poichè la deriva antigenica può essere mantenuta solo se ogni ceppo virale produce in media almeno un nuovo discendente, ciò implica che deve essere R > 1.

Assumiamo ora che valga la condizione per la deriva antigenica (R > 1), come premesso nell'introduzione di questa sezione, vogliamo calcolare qual è la probabilità che il virus raggiunga una *soglia di diversità* molto alta e che quindi non si estingua; per ottenere ciò calcoliamo inizialmente qual è la probabilità di estinzione.

Denotiamo con $P_i(t)$ la probabilità che un certo ceppo virale produca una

quantità i di discendenti nell'intervallo di tempo [0, t] e assumiamo che il ceppo in questione sia nato nell'istante zero.

La probabilità che il ceppo non produca alcun mutante nell'intervallo $\left[0,t\!+\!h\right]$ è

$$P_0(t+h) = P_0(t)P_0(h) = P_0(t)[1 - b\hat{Q}v(t)h]$$
(5.15)

poichè sappiamo che la probabilità che il nuovo ceppo virale si generi nell'intervallo [t, t+h] è data dalla (5.8). Calcolando il limite per $h \to 0$ della (5.15) otteniamo un'equazione differenziale per la funzione $P_0(t)$, infatti

$$\lim_{h \to 0} \frac{P_0(t+h) - P_0(t)}{h} = \lim_{h \to 0} \frac{-b\hat{Q}v(t)hP_0(t)}{h} \Rightarrow$$
$$P'_0(t) = -b\hat{Q}v(t)P_0(t).$$

Se la condiziale iniziale è $P_0(0) = 1$ (inizialmente non c'è alcun ceppo virale) la soluzione è

$$P_0(t) = e^{\left[-b\hat{Q}\int_0^t v(\tau)d\tau\right]}.$$

Ricordando la (5.9), la probabilità che il ceppo virale non produca mai un ceppo mutante è data da

$$P_0 = e^{\left[-b\hat{Q}\int_0^\infty v(\tau)d\tau\right]} = e^{-R}.$$

Possiamo ragionevolmente assumere che il numero totale di mutanti prodotti da un ceppo virale segua la distribuzione di Poisson, ovvero che ogni ceppo virale possa produrre un numero di i discendenti con la probabilità

$$P_i = \frac{R^i e^{-R}}{i!}.$$

Ipotizzando che nell'istante t siano presenti un numero n_t di differenti ceppi virali all'interno dell'organismo, vogliamo sapere quanti ce ne saranno nella prossima generazione (t + 1), cioè quanti discendenti saranno creati in totale dagli n_t tipi di virus. Se denotiamo con k_j per $j=1,...,n_t$ le variabili casuali con distribuzione di probabilità

$$Pr(k_j = i) = P_i,$$

ogni k_j rappresenta il numero di discendenti del ceppo j-esimo, e quindi il numero di famiglie di virus presenti al tempo t + 1 è dato da

$$n_{t+1} = \sum_{j=1}^{n_t} k_j$$
 :

la produzione di nuovi ceppi virali può essere descritta come un processo di ramificazione (branching process).

Nell'appendice A vengono richiamate tutte le nozioni relative ai branching processes che utilizzeremo in questa sezione.

In particolare, visto che la funzione generatrice di probabilità del processo di ramificazione che modellizza la produzione di nuovi ceppi virali è

$$F(s) = e^{R(s-1)},$$

si ha che la probabilità di estinzione \bar{s} è la più piccola radice non negativa di

$$\mathbf{s} = e^{R(s-1)}$$

(Proposizione 2 vista nell'appendice A).

Essendo \overline{s} la probabilità di estinzione ne segue che $1 - \overline{s}$ rappresenta la probabilità che la deriva antigenica continui indefinitamente e quindi venga raggiunta una *soglia di diversità* molto alta.

La Tabella (5.1) riporta alcuni valori di \bar{s} calcolati in corrispondenza di quelli di R.

Se supponiamo che degli individui colpiti dall'HIV siano trattati con degli immunogeni che possono neutralizzare l'80% delle possibili variazioni (mutanti) del virus, dalla Tabella (5.1), risulta evidente allora che l'effetto del



Tabella 5.1: Nella tabella sul lato destro sono riportate le probabilità di estinzione del virus calcolate assumendo il valore di R riportato nella colonna a sinistra.

trattamento dipende dal valore del tasso di riproduzione dei mutanti R. Notiamo infatti che se il parametro R inizialmente è pari a 10 ed in seguito al trattamento esso diventa pari a 2, la probabilità di guarigione del paziente cresce da 4.54 x 10^{-5} a 0.2: si ha un notevole incremento della probabilità di abbattere il virus. Se invece inizialmente si ha R = 20 e dopo il trattamento si assiste ad una diminuzione dell'80% del tasso, cioè R = 4, la probabilità s^* di guarigione aumenta da 2.06 x 10^{-9} (che è una quantità molto vicina allo zero) a 0.02; è evidente che tale probabilità rimane comunque molto bassa nonostante il trattamento con gli immunogeni.

E' importante osservare che in realtà la probabilità che non si sviluppi la malattia è più piccola di quella di estinzione del processo di ramificazione s^* . Nel modello che abbiamo analizzato abbiamo assunto che la fase dell'AIDS cominci quando il virus raggiunge la soglia di diversità n_c .

Nel processo di ramificazione che è stato descritto, il numero totale dei mutanti creati è dato dalla somma di tutti i nuovi virus creati in ogni generazione

$$n = n_0 + n_1 + \dots$$

Se la sequenza di n_i è tale che

$$n_i \to \infty$$

sicuramente il numero di ceppi virali n ha superato la soglia n_c e quindi l'AIDS si sviluppa, se invece

$$n_i \to 0$$

ci sono due possibilità: o $n < n_c$ e quindi il paziente riesce a guarire oppure, come nel caso precedente, $n > n_c$.

Capitolo 6

Modelli di evoluzione definitivi

Nel capitolo precedente abbiamo analizzato il primo modello di Nowak *et al* e nelle osservazioni alla fine del paragrafo (5.2) abbiamo evidenziato quelle difficoltà ed imprecisioni che lo rendono, per alcuni aspetti, poco fedele alla realtà. Vogliamo ora migliorare la modellizzazione del sistema immunitario e introdurre due modelli elaborati da Nowak *et al* che riescono a rappresentare i vari aspetti della malattia con maggiore precisione. Le nuove dinamiche che introdurremo rappresenteranno sia una corretta evoluzione del virus, che dopo la fase latente cresce vertiginosamente, sia una corretta evoluzione del sistema immunitario che a causa dell'aumento del numero di mutanti virali resistenti entra nella fase dell'AIDS e va in contro al break-down.

6.1 Secondo modello di evoluzione del virus e del sistema immunitario

E' necessario migliorare la modellizzazione del sistema immunitario in modo da riprodurre fedelmente la reazione del corpo umano all'attacco del virus dell'HIV.

Introduciamo allora una nuova variabile che rappresenta il numero totale

delle cellule CD4 comprese quelle che non hanno come obiettivo il contrastare l'HIV. Tale variabile non compariva nel modello (1) e viene denotata con X. Bisogna sottolineare che X rappresenta quindi la totalità della popolazione delle CD4 e non va confusa con la variabile z che rappresenta invece la risposta immunitaria generale del corpo umano contro il virus dell'HIV (nessun ceppo in particolare).

La dinamica delle CD4 è data dall'equazione differenziale

$$X' = \Lambda - \mu X - uvX - kvX - hvX, \tag{6.1}$$

stiamo quindi ipotizzando che istante per istante venga prodotta una quantità Λ di linfociti CD4 e ne venga invece rimossa una quantità μX . Il virus contribuisce inoltre alla rimozione delle CD4 tramite il tasso u e, dato che quelle indicate con X sono sostanzialmente cellule inattive (cioè non sono dirette contro il virus dell'HIV), se esposte agli antigeni virali, esse possono 'attivarsi' come cellule di attacco specifico contro un certo ceppo del virus (x_i) , oppure come cellule di risposta immunitaria generale (z), rispettivamente secondo i tassi $k \in h$. Dunque le cellule che vengono attivate vanno ad aumentare la numerosità delle cellule di risposta immunitaria specifica x_i o quelle di risposta generale z.

Tenendo conto della nuova variabile X, la dinamica del virus è regolata dalla legge

$$v'_{i} = v_{i}[r(X + x + z) - sz - px_{i}] \text{ per } i = 1, ..., n.$$
(6.2)

Il termine r(X+x+z) della (6.2) rappresenta la riproduzione dell'HIV all'interno delle cellule CD4. Il tasso di replicazione virale è dunque proporzionale al numero totale di CD4 presenti nell'organismo, dato appunto dalla quantità X + x + z, dove $x = \sum_i x_i$.

Introduciamo infine le equazioni relative al sistema immunitario

$$x'_{i} = kv_{i}X - uvx_{i} \text{ per } i = 1, ..., n$$
 (6.3)

$$z' = hvX - uvz \text{ per } i = 1, ..., n.$$
(6.4)

Le equazioni (6.1) (6.2) (6.3) (6.4) costituiscono il Modello (2).

Osserviamo che il modello (1), che abbiamo analizzato nelle sezioni precedenti, non è altro che un caso particolare di quello appena introdotto ottenuto assumendo X costante e sempre molto maggiore rispetto a x + z. La soglia di diversità n_c data dalla (5.4) in questo caso diventa

$$n_c = \frac{px}{r(X+x+z) - sz}.$$
(6.5)

Per una certa densità v di virus, le X possono convergere ad uno stato stazionario che troviamo attraverso lo studio della derivata

$$X' = 0 \Leftrightarrow \Lambda - \mu X - uvX - kvX - hvX = 0$$

quindi

$$X \to \frac{\Lambda}{\mu + vu + ku + hv}.$$

Allo stesso modo dalla somma delle (6.3) e dalla (6.4) troviamo che

$$x \to \frac{kX}{u}$$

u

Sostituendo i valori stazionari appena trovati nella (6.6) si ha la nuova forma della *soglia di diversità*

$$n_c = \frac{p\frac{kX}{u}}{r\left(X + \frac{kX}{u} + \frac{hX}{u}\right) + s\frac{hX}{u}} \Rightarrow$$
$$n_c = \frac{pk}{r(u+k+h) + sh} = \frac{pk}{r\bar{u} + sh}$$

dove con \bar{u} denotiamo la somma (u + k + h). Quanto visto finora è completamente in accordo con il modello base studiato nelle sezioni precedenti se si ipotizza X >> x + z o u >> k + h.

E' evidente che l'andamento delle cellule CD4 influisce notevolmente sul comportamento del virus e il modello permette di esprimere il loro numero totale in funzione della grandezza della popolazione virale. Si ha infatti che

$$X + x + z = X + X\frac{x+z}{X} = X\left(1 + \frac{x+z}{X}\right),$$

inoltre asintoticamente

$$x + z \rightarrow \frac{kX + hX}{u}$$

quindi scrivendo 1 come u/u, ne segue che

$$X\left(1+\frac{x+z}{u}\right) = \frac{\Lambda}{\mu+v\bar{u}}\left(\frac{u}{u}+\frac{k+h}{u}\right) \Rightarrow$$
$$X+x+z = \frac{\Lambda}{\mu+v\bar{u}}\left(\frac{\bar{u}}{u}\right).$$

Simulazione numerica delle soluzioni modello (2)

La simulazione numerica mostra che il problema che riguardava il modello (1) è risolto in questa nuova modellizzazione, infatti la risposta immunitaria si indebolisce con l'avanzare della malattia, essa perde vigore man mano che il virus si riproduce arrivando al collasso nella fase finale dell'AIDS rispecchiando perfettamente a quanto accade nella realtà.

Nel grafico (Figura 6.1), oltre all'andamento del virus e a quello della risposta immunitaria, compare anche l'evoluzione della popolazione di cellule CD4 che, verosimilmente, hanno un andamento antisimmetrico rispetto al virus cioè lì dove il virus ha un picco, le CD4 si abbassano per poi risalire quando il virus si indebolisce. Esse tendono a zero in corrispondenza dell' esplosione del virus.

Dal punto di vista numerico questo modello ha bisogno di dati iniziali



Figura 6.1: Simulazione del modello dato dalle (6.1)-(6.4); nella parte superiore del grafico troviamo la curva tratteggiata che rappresenta le CD4, scendendo verso il basso notiamo la curva (non tratteggiata) che rappresenta l'andamento del virus ed infine abbiamo l'andamento (tratteggiato) del sistema immunitario che si avvia al collasso. L'asse delle ascisse fornisce lo scorrere del tempo [8].

diversi rispetto al precedente, infatti dalla (6.2) si può notare che nel caso in cui la quantità dell'i-esimo virus fosse zero, esso non crescebbe mai e non vedremmo mai $v'_i \neq 0$. Ciò accade perchè nella (6.2) non compare più il termine

stocastico M(v), che sanciva la connessione tra l'i-esimo ceppo virale e la quantità totale di virus v nella (5.7). Nella simulazione è quindi necessario inserire dei valori iniziali diversi da zero (oltre che per v_1) anche per v_i con i = 2, ..., n, cosa che nel modello precedente non era necessaria.

Infine si evince dalla figura che, contrariamente a quanto succedeva nel modello precedente, in questo caso, l'aumentare dei diversi ceppi del virus porta evidentemente al breakdown del sistema immunitario infatti, in corrispondenza dell'esplosione del virus, x + z va a zero rapidamente.

6.2 Terzo modello di evoluzione del virus e del sistema immunitario

Si può formulare un modello che coinvolga l'andamento della popolazione delle CD4 (X) e che sia però basato sul primo e più semplice modello analizzato nel capitolo 5 dato dalle (5.5), (5.6) e (5.7).

Ricordiamo che la dinamica descritta dal modello (1) non era sodddisfacente poichè l'evoluzione del sistema immunitario non era descritta verosimilmente, tuttavia l'andamento del virus era riprodotto molto bene.

Il modello che stiamo per introdurre è una sorta di unione tra le due modellizzazioni precedenti ((1) e (2)) e quindi avrà gli aspetti migliori delle due: la descrizione dell'andamento del sistema immunitario del modello (2)e le equazioni di evoluzione del virus del modello (1).

Vedremo come verrà così ripristinata la relazione tra i vari ceppi virali v_i per

i = 1, ..., n tramite il termine stocastico M(v), relazione che invece non compariva nel modello (2). Sarà inoltre conservata la caratteristica (assente nel primo modello ma propria del secondo) che il sistema immunitario è portato al collasso dall'ingente quantità di differenti ceppi virali.

Sia dunque X la densità di precursori di cellule immunitarie (cellule inattive), la cui dinamica è data ora dalla seguente formula:

$$X' = \Lambda - \mu X - cv_i X - uv X. \tag{6.6}$$

Nella (6.6), oltre ai tassi di nascita (Λ) e di morte (μ) delle CD4, compare il tasso di rimozione delle CD4 dovuto al virus (u). Compare inoltre un ultimo tasso (c) dovuto al fatto che i precursori delle cellule immunitarie possono anche essere trasformati in cellule attive in seguito al contatto con l'i-esimo ceppo virale.

Descriviamo la dinamica della risposta immunitaria specifica in maniera diversa rispetto al modello precedente

$$x_i' = cv_i X + ex_i - uvx_i, (6.7)$$

dove ex_i è il tasso di proliferazione delle x_i e uvx_i è il tasso di cellule immunitarie uccise dall'HIV.

Ipotizziamo che i precursori delle cellule immunitarie si trovino in una situazione di stazionarietà, cioè

$$X = \frac{\Lambda}{\mu + cv_i + uv},$$

allora la dinamica del virus è ancora la (5.7)

$$v_i' = v_i(r - sz - px_i) + M(v),$$

mentre per quanto riguarda le risposte immunitarie (quella specifica e quella generale) si ha

$$x'_{i} = \frac{cKv_{i}}{f + cv_{i} + uv} + ex_{i} - uvx_{i}$$

$$(6.8)$$

е

$$z' = \frac{\hat{c}Kv}{f + (\hat{c} + u)v} + ez - uvz.$$
(6.9)

Le equazioni (5.7) (6.8) e (6.9) costituiscono il Modello 3.

In questo modello se il virus è abbastanza debole, cioè se v < e/u, le cellule immunitarie possono riprodursi indefinitamente. Se invece v > e/u possiamo calcolare quale sia lo stato stazionario per la risposta specifica e per quella generale, infatti

$$x'_{i} = 0 \Leftrightarrow \frac{cKv_{i}}{f + cv_{i} + uv} = x_{i}(uv - e) \Leftrightarrow x_{i} = \frac{cKv_{i}}{f + cv_{i} + uv} \frac{1}{uv - e}$$

quindi il valore stazionario per x è

$$\tilde{x} = \frac{cK}{uv - e} \sum_{i=1}^{\infty} \frac{v_i}{f + cv_i + uv}.$$

Nel caso di \boldsymbol{z} invece si ha

$$z' = 0 \Leftrightarrow \frac{\hat{c}Kv}{f + (\hat{c} + u)v} = z(uv - e) \Leftrightarrow \tilde{z} = \frac{\hat{c}Kv}{f + (\hat{c} + u)v} \frac{1}{uv - e} \Leftrightarrow \tilde{z} = \frac{\hat{c}K}{uv - e} \frac{v}{f + (\hat{c} + u)v}.$$

Dalle equazioni appena scritte si evince che nella fase finale della malattia il sistema immunitario soccombe, infatti, il limite per $v \to \infty$ mostra che sia la risposta immunitaria x_i per i = 1, ..., n, che la risposta generale z tendono a zero.

Quest'ultimo modello dunque rispecchia molto meglio la realtà rispetto a quello dato dalle (5.5), (5.6) e (5.7), poichè rappresenta verosimilmente anche la fase finale dell'HIV, evidenziando l'impotenza del sistema immunitario rispetto alla forza del virus durante la fase dell'AIDS.
6.3 Reazione immunitaria rispetto a ceppi con diversa carica virale

I ceppi del virus dell'HIV differiscono notevolmente nella loro capacità di replicarsi, essi possono essere più o meno veloci nello svolgere questa funzione. Come già osservato, i ceppi più veloci (che hanno quindi un tasso di replicazione elevato) compaiono nella fase iniziale e finale dell'infezione dovuta ad HIV, quelli più lenti invece prevalgono nella fase latente intermedia. In questa sezione vogliamo mostrare che la struttura del modello matematico mette in evidenza tale comportamento del virus, esaminando il comportamento di due soli ceppi virali con differenti caratteristiche replicative.

Consideriamo allora i due ceppi virali v_1 e v_2 con differenti velocità di replicazione, assumiamo ad esempio che v_1 sia veloce in questa funzione e che v_2 sia invece lento.

Dalle ipotesi fatte nel modello si ha

$$v_1' = v_1(r_1 - s_1 z - p_1 x_1)$$

$$v_2' = v_2(r_2 - s_2 z - p_2 x_2)$$

Il ceppo virale che si riproduce velocemente è soggetto ad una immunosoppressione molto forte, mentre quello con riproduzione lenta è un obiettivo più difficile per la neutralizzazione. I ceppi che si replicano in fretta sono infatti più esposti all'attacco immunitario poichè trascorrono più tempo all'esterno della cellula ospite rispetto ai ceppi più lenti, che non sono quindi soggetti all'effetto della risposta immunitaria per un periodo più lungo.

Se supponiamo che i due virus siano presenti nell'organismo nella stessa quantità (Figura 6.2), nella fase iniziale dell'infezione si ha che $z = 0, x_1 = x_2 = 0$ e v_1 crescerà più in fretta di v_2 dato che $r_1 > r_2$. La capacità di replicazione è

$$\bar{r} = \frac{v_1 r_1 + v_2 r_2}{v}$$

e tende verso r_1 .

Nella lunga fase latente della malattia un organismo ben funzionante si concentra sulla soppressione del ceppo virale v_1 piùttosto che su v_2 poichè $p_1 > p_2$ e $s_1 > s_2$. La crescita di v_1 rallenta quindi perchè contrastata dall'azione del sistema immunitario e il tasso di replicazione \bar{r} diventa più piccolo e si avvicina al valore r_2 .

A causa della reazione immunitaria, il ceppo 1, con alta capacità di riproduzione, in questa fase, sarà meno frequente nell'organismo rispetto al ceppo 2, ed è a causa di tale selezione effettuata dall'organismo che in questo periodo la carica virale è piuttosto bassa.

In generale quindi il sistema immunitario può selezionare i ceppi virali con bassa capacità di replicazione che costituiscono la vera causa della lunga fase latente.

Nella fase finale, nella quale si arriva al breakdown del sistema immunitario, si assiste di nuovo ad una replicazione più veloce del primo ceppo rispetto al secondo (se $r_1 - s_1 > r_2 - s_2$).

Notiamo che, il meccanismo di passaggio da mutanti con replicazione lenta a mutanti più veloci, nello sviluppo della fase dell'AIDS, è semplicemente la selezione effettuata dall'organismo.

Quanto appena detto implicha infine che nella fase iniziale dell'infezione, quando il sistema immunitario non è ancora stato attivato, i ceppi virali che si replicano più velocemente sono relativamente più vantaggiosi per l'organismo.



Figura 6.2: Simulazione numerica dell'infezione dell' andamento dei ceppi virali 1 e 2 introdotti nel capitolo 4 eseguita con il software Scilab 5.3.1. I parametri sono $r_1 =$ $10, r_2 = 1, s_1 = 9.7, s_2 = 0.9, p_1 = 20, p_2 = 1, k = \hat{k} = u = 1.$

Appendice A

I Processi di ramificazione

Nella teoria della probabilità un processo di ramificazione è un particolare tipo di catena di Markov omogenea. Conviene quindi ricordare la definizione seguente:

Definizione A.1 (Catena di Markov). Sia $\{X_n\}_{n\geq 0}$ un processo stacastico a tempo discreto con spazio degli stati numerabile S. Se per tutti gli $n \geq 0$ e per tutti gli stati $x_1...x_{n+1}$

$$Pr(X_{n+1} = x_{n+1} | X_1 = x_1, \dots, X_n = x_n) = Pr(X_{n+1} = x_{n+1} | X_n = x_n)$$
(A.1)

il processo stocastico è detto catena di Markov. Si parla di catena di Markov omogenea se il secondo membro della (A.1) non dipende da n.

In altre parole le catene di Markov omogenee sono processi markoviani nei quali la probabilità di transizione da uno stato all'altro del sistema non dipende dal tempo, ma soltanto dallo stato del sistema nell'istante immediatamente precedente.

Un processo di ramificazione è una catena di Markov omogenea a tempo discreto che modellizza una popolazione (nel nostro caso di virus) in cui ogni individuo (ceppo virale) della *n*-esima generazione produce un certo numero di individui (ceppi virali) che faranno parte della generazione n+1; il numero di discendenti segue una fissata distribuzione di probabilità che non varia da un individuo all'altro [3].

Possiamo definire formalmente i processi di ramificazione in questo modo:

Definizione A.2 (Processo di ramificazione). Un processo di ramificazione $\{n_t\}_{t\geq 0}$ con distribuzione di discendenti $F = \{p_k\}_{k\geq 0}$ è una catena di Markov a tempo discreto a valori in Z_+ , le cui probabilità di transizione sono

$$Pr\{n_{t+1} = n | n_t = m\} = p_n^m,$$

dove p_n^m è la m-esima potenza di convoluzione della distribuzione $\{p_k\}$. p_n^m è dunque la distribuzione della somma di m variabili aleatorie i.i.d. ognuna con distribuzione $\{p_k\}$.

Ogni elemento della prima generazione agisce indipendentemente dagli altri così come tutti i suoi discendenti agiscono indipendentemente dai discendenti di un altro elemento della prima generazione. Ogni individuo del primo ciclo genera quindi una copia indipendente del processo di ramificazione.

E' utile definire il passaggio da uno stato all'altro del processo di ramificazione (da k a k + 1 ceppi virali) con l'aiuto delle funzioni generatrici di probabilità.

Definizione A.3 (Funzione generatrice di probabilità). Data una variabile casuale X a valori in Z_+ , si definisce la funzione generatrice di probabilità di X come

$$G(s) = E(s^X) = \sum_{x=0}^{\infty} p(x)s^x$$

dove p è la funzione di probabilità di massa della variabile X ed E rappresenta il valore atteso.

Come premesso nel capitolo 5, nel nostro caso, è ragionevole assumere che il numero di discendenti dei ceppi virali segua la distribuzione di Poisson per la quale si ha che

$$P_n = e^{-\lambda} \frac{\lambda^n}{n!}.$$

La funzione generatrice di probabilità del processo che stiamo analizzando è dunque data dalla serie di potenze

$$F(s) = E(s^{i}) = \sum_{i=0}^{\infty} P_{i}s^{i}$$
$$= e^{-R}\sum_{i=0}^{\infty} \frac{R^{i}s^{i}}{i!},$$
$$\sum_{i=0}^{\infty} \frac{s^{i}}{i!} = e^{s},$$
$$F(s) = e^{R(s-1)}.$$

ed essendo in generale

allora

Notiamo che per quanto riguarda le funzioni generatrici di probabilità vale la seguente proposizione che utilizzeremo in seguito:

Proposizione 1. Denotiamo con $F_t(s) = E(s^{n_t})$ la funzione generatrice di probabilità della variabile casuale n_t e con $F(s) = \sum_{i=0}^{\infty} P_i s^i$ la funzione generatrice di probabilità della distribuzione di discendenti. Allora $F_t(s)$ è una n-composizione di F stessa, cioè

$$F_0(s) = s \tag{A.2}$$

e

$$F_{t+1}(s) = F(F_t(s)) = F_t(F(s)) \ \forall t > 0$$
(A.3)

Dimostrazione

Dimostrazione. La dimostrazione di questa proposizione è piuttosto semplice e, sostanzialmente fa leva sulla struttura ricorsiva della funzione generatrice deducendo direttamente che n_{t+1} è la somma di una quantità n_1 di copie di n_t .

Consideriamo allora $F_{t+1}(s)$, si ha che

$$F_{t+1}(s) = E(s^{n_{t+1}})$$

= $E(F_t(s)^{n_1})$
= $F(F_t(s))$.

Siamo così giunti alla tesi.

La questione più importante riguardo i processi di ramificazione è quella dell'estinzione cioè, si cerca di capire qual è la probabilità che la popolazione (nel nostro caso di virus) prima o poi si estingua. Se esiste un t per cui $n_t = 0$ allora la popolazione sarà composta da zero elementi da quell'istante in poi e quindi potrà dirsi estinta.

Il primo istante τ in cui la popolazione ha zero elementi (formalmente $\tau = min\{t : n_t = 0\}$, o $\tau = \infty$ se ciò non accade in tempo finito) è detto tempo di estinzione.

In generale la probabilità di estinzione è data dal seguente limite

$$\lim_{t \to \infty} \Pr(n_t = 0);$$

esso è uguale a zero se ogni membro della popolazione ha esattamente un discendente, ma al di là di questo caso banale esiste una condizione necessaria affinchè si abbia l'estinzione. Si ha che se $E(k_j) \leq 1$ allora la probabilità di estinzione è uguale ad uno, mentre se $E(k_j) > 1$ essa è strettamente minore di uno.

Per la probabilità di estinzione $P(\tau < \infty)$ vale il seguente risultato:

Proposizione 2. La probabiltà \bar{s} di estinzione è la più piccola radice non negativa $s = \bar{s}$ dell'equazione

$$s = F(s). \tag{A.4}$$

Dimostrazione

5

Dimostrazione. Ci sono due modi diversi di procedere per dimostrare questa proposizione, ma in entrambi i casi l'idea chiave è la ricorsività.

1) Ci chiediamo che cosa deve accadere affinchè si abbia un tempo di estinzione finito, cioè $\tau < \infty$; le circostanze che possono presentarsi sono due, o l'unico individuo presente nell'istante iniziale non ha discendenti, oppure esso genera dei discendenti innescando un processo di ramificazione che raggiunge l'estinzione in un tempo finito. La probabilità del primo evento è p_0 . Dato che la distribuzione di probabilità è la stessa per ogni elemento della popolazione, anche la probabilità di estinzione è \bar{s} per tutti gli elementi, deduciamo quindi che il secondo evento si verifica con probabilità \bar{s}^k se condizionato dall'evento $n_1 = k$. Otteniamo allora

$$\bar{s} = p_0 + \sum_{k=1}^{\infty} p_k \bar{s}^k = F(\bar{s})$$

cioè la probabilità di estinzione è una radice dell'equazione (A.4)

2) La seconda dimostrazione che ci apprestiamo a dare, fa uso della formula iterativa (A.3) che fa parte della Proposizione 1. Possiamo esprimere la probabilità dell'evento $n_t = 0$ tramite l'utilizzo della funzione generatrice di probabilità $F_t(s)$ infatti

$$P\{n_t = 0\} = F_t(0)$$

e si ha che (per la natura del processo di ramificazione) l'andamento delle probabilità successive è non decrescente, infatti se $n_t = 0$ allora $n_{t+1} = 0$ e così via.

Essendo le probabilità non decrescenti, allora possiamo asserire che esiste il limite

$$c := \lim_{t \to \infty} F_t(0)$$

e il suo valore rappresenta la probabilità di estinzione per il processo di ramificazione.

Dimostriamo ora che il limite c deve essere una radice della equazione (A.4): a causa della continuità di F segue che

$$F(c) = F(\lim_{t \to \infty} F_t(0)) =$$
$$= \lim_{t \to \infty} F(F_t(0)) =$$
$$= \lim_{t \to \infty} F_{n+1}(0)$$
$$= c.$$

Abbiamo dimostrato, per ora, che la probabilità di estinzione è una radice della (A.4), affinchè la dimostrazione sia completa bisogna verificare che essa è in realtà la più piccola radice non negativa.

Ciò segue dalla proprietà di monotonia della funzione generatrice di probabilità F_t , infatti essendo $s \ge 0$ allora

$$F_t(0) \le F_t(s) = s \tag{A.5}$$

ma dato che

$$c = \lim_{t \to \infty} F_t(0)$$

allora passando al limite per $t \to \infty$ della (A.5) si ottiene

$$c \leq s$$
.

Bibliografia

- Charles Darwin: 'On the Origin of Species by Means of Natural Selection, or the Preservation of Favoured Races in the Struggle for Life', John Murray, UK November 24 1859.
- [2] David D. Ho, Avidan U. Neumann, Alan S. Perelson, Wen Chen, John M. Leonard, Martin Markowitz: 'Rapid turnover of plasma virions and CD4 lymphocytes in HIV-1 infection', Nature vol 373, NYU School of Medicine, New York USA Jan 12 1995.
- [3] Steve Lalley: 'Branching Processes', University of Chicago, USA 2010.
- [4] Carlotta Maffei: 'Modelli matematici dell'evoluzione deterministici e probabilistici', Università Sapienza, Roma IT 2006.
- [5] Thomas Malthus: 'An essay on the principle of the population as it affects the future improvement of society', J. Johnson, London UK 1798.
- [6] Corrado Mascia, Eugenio Montefusco: 'Modelli deterministici in epidemiologia', Università Sapienza, Roma IT March 17 2010
- [7] Martin A. Nowak, Robert M. May, Roy M. Anderson: 'The evolutionary dynamics of HIV-1 quasispecies and the development of immunodeficiency disease', Current science ltd, Oxford University UK Aug 17 1990.

- [8] Martin A. Nowak, Robert M. May: 'Mathematical biology of HIV infections: antigenic variation and diversity threshold', Elsevier Science Publishing Co Inc,Oxford University UK 25 Oct 1991.
- [9] Martin A. Nowak, Robert M. May: 'Mathematical principles of immunology and virology', Oxford University Press, New York USA 2000.
- [10] M. Santoro: 'Mathematical modelling of HIV-1 dynamics in vivo', phd thesis, Università di Torvergata, Roma IT 2009.

Siti consultati

[11] http://www.adarc.org

[12] http://www.life2live.nl

- [13] http://mathworld.wolfram.com
- [14] http://www.unicef.it
- [15] http://www.wikipedia.org

Bailoaragoia





ISBN: 978-88-97368-01-4.