

Progetto ODE 37

MODELLO DELLA DINAMICA DELL'HIV E DELLA RISPOSTA ANTIVIRALE IN PRESENZA DI TRATTAMENTO FARMACOLOGICO TEMPO-VARIABILE

1. Introduzione al problema

Il virus dell'immunodeficienza umana o HIV (Human Immunodeficiency Virus) appartiene alla classe dei retrovirus e, come tale, sfrutta l'apparato trascrizionale delle cellule che attacca per propagarsi. In particolare, il processo di amplificazione virale è mediato da un enzima specifico, la trascrittasi inversa, che converte il materiale genetico del virus, costituito di RNA, in una molecola di DNA a doppio filamento, la quale può integrarsi con il genoma della cellula ospite oppure dare origine a numerose copie di RNA virali.

Bersaglio principale dell'HIV sono i *linfociti T helper*, cellule che regolano la risposta anticorpale interagendo con i linfociti B (produttori di anticorpi) e inducendoli a proliferare. L'attacco dei linfociti T helper da parte del virus determina quindi una marcata riduzione delle difese immunitarie che rende l'organismo estremamente vulnerabile e suscettibile alle infezioni.

Il trattamento dell'HIV prevede il ricorso a una terapia combinata (in inglese HAART, *Highly Active Antiretroviral Therapy*) che consiste nell'associazione di più classi di farmaci, tra cui gli inibitori della trascrittasi inversa (RTI, *Reverse Transcriptase Inhibitors*) e gli inibitori della proteasi (PI, *Protease Inhibitors*): i primi prevengono l'infezione di nuove cellule T bloccando la trascrizione inversa dell'RNA virale, mentre i secondi riducono la produzione di particelle virali (virioni) infettive da parte delle cellule T già attaccate dal virus. Questa terapia, che deve essere modulata sulle caratteristiche dei singoli pazienti, pur non costituendo una cura definitiva, è in grado di rallentare la progressione della malattia, migliorando nel contempo la qualità della vita degli ammalati.

2. Descrizione del modello matematico

Nei pazienti affetti da HIV il carico virale tende ad assestarsi attorno a un valore costante e a mantenersi nel suo intorno per anni, ma perché ciò avvenga occorre che l'organismo sia in grado di produrre ed eliminare virus contemporaneamente¹. In *Fig.1* è illustrato uno schema della dinamica virale dell'HIV che descrive

tale meccanismo: il virus (V), che infetta le cellule T sane (T_U) con velocità k , viene eliminato dall'organismo con velocità c ; parallelamente nuove particelle virali vengono prodotte dalle cellule T infettate (T_I) con velocità $N\delta$. Le equazioni che descrivono il

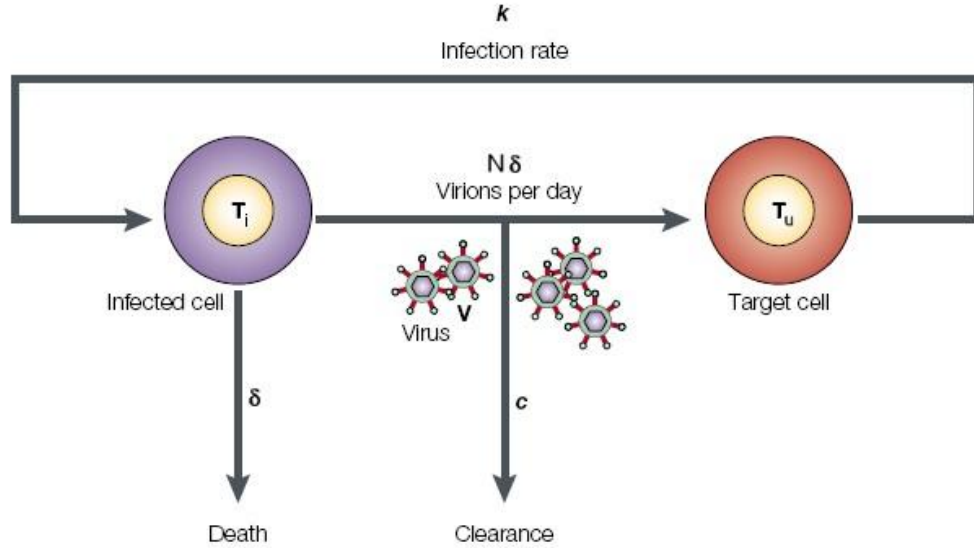


Fig.1: Schema della dinamica virale dell'HIV.

modello della dinamica virale sono le seguenti:

$$\frac{dT_U}{dt} = \lambda - \rho T_U - k T_U V$$

$$\frac{dT_I}{dt} = k T_U V - \delta T_I$$

$$\frac{dV}{dt} = N \delta T_I - c V$$

dove λ rappresenta la velocità con cui vengono generate nuove cellule T, ρ e δ indicano il tasso di mortalità delle cellule T_U e T_I rispettivamente, mentre N è il numero di virioni prodotti da ciascuna cellula infettata.

L'introduzione di una terapia antiretrovirale può essere descritta dal modello¹:

$$\frac{dT_U}{dt} = \lambda - \rho T_U - (1 - \gamma(t)) k T_U V_I$$

$$\frac{dT_I}{dt} = (1 - \gamma(t)) k T_U V_I - \delta T_I$$

$$\frac{dV_I}{dt} = (1 - \eta(t))N\delta T_I - cV_I$$

$$\frac{dV_{NI}}{dt} = \eta(t)N\delta T_I - cV_{NI}$$

dove V_I rappresenta la concentrazione di particelle virali infettive, V_{NI} la concentrazione di virioni non infettivi prodotti in seguito alla somministrazione di farmaco PI (la quantità totale di virus è quindi data da $V = V_I + V_{NI}$), mentre $\gamma(t)$ e $\eta(t)$ rappresentano l'efficacia dei farmaci RTI e PI rispettivamente. In particolare, i parametri variabili $\gamma(t)$ e $\eta(t)$ possono variare tra 0 (farmaco completamente inefficace) e 1 (farmaco ideale) e assumono la forma:

$$\gamma(t) = \frac{\prod_{i=1}^n A_i IQ_i(t)}{\phi + \prod_{i=1}^n A_i IQ_i(t)} \Big|_{RTI} \quad (3)$$

$$\eta(t) = \frac{\prod_{j=1}^m A_j IQ_j(t)}{\phi + \prod_{j=1}^m A_j IQ_j(t)} \Big|_{PI} \quad (4)$$

dove ϕ rappresenta un fattore di conversione tra le misurazioni effettuate in vivo e quelle in vitro, n e m indicano rispettivamente il numero di farmaci RTI e PI somministrati in contemporanea, mentre A_i , $i=1, \dots, n$ e A_j , $j=1, \dots, m$ rappresentano, per l' i -esimo farmaco RTI e per il j -esimo farmaco PI rispettivamente, l'aderenza al trattamento, ovvero la percentuale di dosi assunte rispetto alla posologia ($0 < A < 1$). I parametri variabili $IQ_i(t)$ e $IQ_j(t)$ indicano, per l' i -esimo farmaco RTI e il j -esimo farmaco PI rispettivamente, il coefficiente inibitorio del farmaco, che ha un'espressione del tipo:

$$IQ(t) = \frac{C_{max}}{IC_{50}(t)} \quad (5)$$

dove C_{max} rappresenta la massima concentrazione plasmatica del farmaco e $IC_{50}(t)$ la quantità di farmaco necessaria per inibire la replicazione virale del 50% (concentrazione inibitoria media). Per tenere conto delle variazioni di tale parametro nel tempo, legate all'insorgenza di versioni mutanti del virus con ridotta sensibilità al trattamento farmacologico, *Huang et al.*² hanno proposto la seguente espressione:

$$IC_{50}(t) = \begin{cases} I_0 + \frac{I_r - I_0}{t_r} t & \text{per } 0 < t < t_r \\ I_r & \text{per } t \geq t_r \end{cases} \quad (6)$$

dove I_0 e I_r rappresentano i rispettivi valori di $IC_{50}(t)$ all'inizio del trattamento e al tempo t_r , cioè nell'istante in cui dominano le mutazioni farmaco-resistenti.

Nel caso di trattamento combinato tra farmaci RTI e PI l'efficacia complessiva è data da:

$$e(t) = 1 - (1 - \gamma(t))(1 - \eta(t)) \quad (7)$$

Se il trattamento è abbastanza potente, ovvero se $e(t) > e_c \quad \forall t$ (e_c soglia di efficacia del farmaco), allora si ha che $dV_I/dt < 0$ e quindi il virus può essere eventualmente eradicato ($V = V_I + V_{NI} = 0$).

3. Realizzazione in Matlab del progetto

Per la simulazione della dinamica virale descritta nel sistema (2) si utilizzino i parametri riportati in Tab.1. Tali valori sono stati ricavati da studi³⁻⁵ di stima dei parametri per il fitting di dati sperimentali relativi a pazienti con HIV.

Parametro	Descrizione	Valore
λ	rateo generazione nuove cellule T	36(giorni ⁻¹ mm ⁻³)
ρ	rateo morte cellule T non infette	0.108(giorni ⁻¹)
k	velocità di infezione delle cellule T	1.7·10 ⁻⁵ (mm ³ giorni ⁻¹)
δ	rateo morte cellule T infette	0.5(giorni ⁻¹)
N	numero virioni prodotti per cellula infettata	1000
c	clearance dei virioni liberi	3 (giorni ⁻¹)
$\gamma(t)$	efficacia farmaco RTI	0< $\gamma(t)$ <1
$\eta(t)$	efficacia farmaco PI	0< $\eta(t)$ <1

Tab.1: Parametri del modello della dinamica virale dell'HIV.

Date le condizioni iniziali⁷ $T_U(0) = 600$, $T_I(0) = 30$, $V_I(0) = 10^5$ e $V_{NI}(0) = 9.9 \cdot 10^4$, si risolvano numericamente i modelli di simulazione dei vari trattamenti farmacologici per:

- 1) la dinamica del virus non trattato;
- 2) la dinamica del virus trattato con farmaco PI (Ritonavir);

- 3) la dinamica del virus trattato con RTI, da studiare nei due casi:
 - a) somministrazione di un solo farmaco (ZDV); b) combinazione di due farmaci (ZDV+3TC);
- 4) la dinamica del virus sottoposto a trattamento farmacologico combinato tra PI (Ritonavir) e RTI (ZDV e 3TC), analizzata in due casi: a) Ritonavir+ZDV; b) Ritonavir+(ZDV+3TC);
- 5) la dinamica del virus sottoposto a ipotetico trattamento farmacologico PI "killer" in grado di annullare il carico virale (efficacia $e > 0.7$).

I parametri utilizzati per le simulazioni condotte ai punti 2), 3) e 4), ricavati dalla letteratura^{2,6}, sono riportati in Tab.2. Per tutti i trattamenti si assuma $\phi = 1$, che equivale a considerare i valori di IC_{50} misurati in vivo. Inoltre, ai punti 3-b) e 4-b) si scelga -per semplicità - lo stesso valore di aderenza al trattamento (A) per entrambi i farmaci RTI.

Farmaco	Tipo	C_{max} (mg/L)	I_0 (mg/L)	I_r (mg/L)	t_r (giorni)
Ritonavir	PI	5.14	0.11	7.7	21
ZDV	RTI	1.57	0.13	9.75	84
3TC	RTI	1.37	0.34	23.8	84

Tab.2: Parametri farmacocinetici dei trattamenti PI e RTI considerati.

Verificare, inoltre, se il problema è caratterizzato da *stiffness*.

4. Bibliografia

1. Perelson AS. Modelling viral and immune system dynamics. Nat Rev Immunol. 2002 Jan;2(1):28-36.
2. Huang Y, Rosenkranz SL, Wu H. Modeling HIV dynamics and antiviral response with consideration of time-varying drug exposures, adherence and phenotypic sensitivity. Math Biosci. 2003 Aug;184(2):165-86.
3. Ding AA, Wu H. Relationships between antiviral treatment effects and biphasic viral decay rates in modeling HIV dynamics. Math Biosci. 1999 Aug;160(1):63-82.
4. Perelson AS, Kirschener DE, De Boer RD. Dynamics of HIV infection of CD4+T cells. Math Biosci. 1993 Mar;114(1):81-125.
5. Perelson AS, Neumann AU, Markowitz M, Leonard JM, Ho DD. HIV-1 dynamics in vivo: virion clearance rate, infected cell life-span, and viral generation time. Science. 1996 Mar 15;271(5255):1582-6.
6. Wang LH, Chittick GE, McDowell JA. Single-dose pharmacokinetics and safety of abacavir (1592U89), zidovudine, and lamivudine administered alone and in combination in adults with human immunodeficiency virus infection. Antimicrob Agents Chemother. 1999 Jul;43(7):1708-15.

7. Liang H, Miao H, Wu H. Estimation of constant and time-varying dynamic parameters of HIV infection in a nonlinear differential equation model. Ann Appl Stat. 2010 Mar 1;4(1):460-483.