

UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA
INSTITUTO DE CIÊNCIAS EXATAS / FACULDADE DE ENGENHARIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MODELAGEM
COMPUTACIONAL

Matheus Ávila Moreira de Paula

Modelagem Computacional da Ativação da Resposta Imune e
Desmielinização na Esclerose Múltipla

Juiz de Fora

2024

Matheus Ávila Moreira de Paula

Modelagem Computacional da Ativação da Resposta Imune e
Desmielinização na Esclerose Múltipla

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Modelagem Computacional da Universidade Federal de Juiz de Fora como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Modelagem Computacional. Área de concentração: Modelagem Computacional

Orientadora: Profa. Dra. Bárbara de Melo Quintela

Coorientador: Prof. Dr. Marcelo Lobosco

Juiz de Fora

2024

Ficha catalográfica elaborada através do programa de geração automática da Biblioteca Universitária da UFJF, com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

de Paula, Matheus Ávila Moreira.

Modelagem Computacional da Ativação da Resposta Imune e Desmielinização na Esclerose Múltipla / Matheus Ávila Moreira de Paula. -- 2024.

79 p. : il.

Orientadora: Bárbara de Melo Quintela

Coorientador: Marcelo Lobosco

Dissertação (mestrado acadêmico) - Universidade Federal de Juiz de Fora, ICE/Engenharia. Programa de Pós-Graduação em Modelagem Computacional, 2024.

1. Esclerose Múltipla. 2. Modelagem Matemática. 3. Análise de Sensibilidade. 4. Autoimunidade. 5. Paralelismo. I. Quintela, Bárbara de Melo, orient. II. Lobosco, Marcelo, coorient. III. Título.

Matheus Ávila Moreira de Paula

Modelagem Computacional da Ativação da Resposta Imune e Desmielinização na Esclerose Múltipla

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Modelagem Computacional da Universidade Federal de Juiz de Fora como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Modelagem Computacional. Área de concentração: Modelagem Computacional.

Aprovada em 03 de abril de 2024.

BANCA EXAMINADORA

Profa. Dra. Bárbara de Melo Quintela - Orientadora

Universidade Federal de Juiz de Fora

Prof. Dr. Marcelo Lobosco - Coorientador

Universidade Federal de Juiz de Fora

Prof. Dr. Rodrigo Weber dos Santos

Universidade Federal de Juiz de Fora

Profa. Dra. Ana Cláudia Chagas de Paula Ladvocat

Universidade Federal de Juiz de Fora

Prof. Dr. Rafael Sachetto Oliveira

Juiz de Fora, 03/04/2024.



Documento assinado eletronicamente por **Barbara de Melo Quintela, Professor(a)**, em 17/04/2024, às 14:50, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Rodrigo Weber dos Santos, Professor(a)**, em 17/04/2024, às 15:27, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Marcelo Lobosco, Professor(a)**, em 17/04/2024, às 21:21, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Ana Claudia Chagas de Paula Advocat, Professor(a)**, em 18/04/2024, às 14:53, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Rafael Sachetto Oliveira, Usuário Externo**, em 13/05/2024, às 10:44, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no Portal do SEI-Ufjf (www2.ufjf.br/SEI) através do ícone Conferência de Documentos, informando o código verificador **1771188** e o código CRC **DB80220D**.

Aos meus amigos e irmãos.

A minha família, pelo apoio e sustento.

AGRADECIMENTOS

A todos os meus parentes, pelo encorajamento e apoio.

A professora Bárbara e ao professor Marcelo pela orientação, amizade e principalmente, pela paciência, sem a qual este trabalho não se realizaria.

A Universidade Federal de Juiz de Fora e a Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior pelo suporte ao desenvolvimento desta pesquisa.

Aos professores do Departamento de Ciência da Computação e do Programa de Pós Graduação em Modelagem Computacional pelos seus ensinamentos e aos funcionários do curso, que durante esses anos, contribuíram de algum modo para o meu enriquecimento pessoal e profissional.

“Pensar é antes de mais nada querer criar um mundo”.
Albert Camus (O mito de Sísifo)

RESUMO

A Esclerose Múltipla é uma doença que afeta aproximadamente 2.8 milhões de pessoas ao redor do mundo. É uma doença caracterizada pela reação do sistema imune às próprias células do sistema nervoso central. Essa reação leva a formação de placas de danos no cérebro de pessoas acometidas pela doença que são um indicativo do andamento da doença e do estado clínico do paciente. Este trabalho tem como objetivo demonstrar que um modelo matemático pode representar a formação da placa de desmielinização a partir da ativação da resposta imune, durante a fase aguda da doença, que é o período onde ocorre a piora dos sintomas dos pacientes. Visto que o modelo demanda elevado custo computacional, foram feitas implementações paralelas com o intuito de reduzir o tempo de execução das simulações. A análise de sensibilidade dos parâmetros do modelo em relação a concentração de oligodendrócitos destruídos indica um grande impacto por parte da micróglia nesta fase da doença. Os resultados do modelo foram comparados a dados presentes na literatura mostrando que o modelo é capaz de representar a ativação da resposta imune e a formação de placa.

Palavras-chave: modelagem matemática; esclerose múltipla; análise de sensibilidade; autoimunidade; paralelismo.

ABSTRACT

Multiple Sclerosis is a disease that affects approximately 2.8 million people worldwide. It is characterized by the immune system's reaction to central nervous system cells. This reaction leads to the formation of plaque in the brain of individuals affected by the disease, which are indicative of the disease's progression and the patient's clinical state. This work aims to demonstrate that a mathematical model can represent the formation of demyelination plaques resulting from the activation of the immune response during the acute phase of the disease, which is the period when patients' symptoms worsen. As the model requires high computational cost, parallel implementations were made to reduce the model's simulation execution time. Sensitivity analysis of the model's parameters concerning the concentration of destroyed oligodendrocytes indicates a significant impact from microglia during this phase of the disease. The computational model results were compared to data from the literature, showing that it is capable of representing immune response activation and plaque formation.

Keywords: mathematical modelling, multiple sclerosis, sensitivity analysis, autoimmunity, parallelism.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Representação gráfica do modelo matemático. O compartimento que representa o SNC (parênquima cerebral), tem como objetivo representar a destruição dos oligodendrócitos com um sistema de equações diferenciais parciais. Por outro lado, no linfonodo é representada a ativação do sistema imune adaptativo com um sistema de equações diferenciais ordinárias.	39
Acoplamento dos modelos realizado com vasos sanguíneos, em vermelho, e espaços perivascularares, em azul. No cérebro os vasos sanguíneos são envolvidos pelo espaço perivascular (JESSEN et al., 2015; MACHADO-SANTOS et al., 2018; MOISE; FRIEDMAN, 2021). No modelo, fizemos uma simplificação e colocamos o espaço perivascular ao lado do vaso sanguíneo.	40
As células dendríticas são capazes de sair do tecido e migrar para o linfonodo através do espaço perivascular, enquanto que as células T citotóxicas e os anticorpos deixam o linfonodo e migram para o tecido cerebral através dos vasos sanguíneos (SOMPAYRAC, 2019; QUINTELA; SANTOS; LOBOSCO, 2014; LUDEWIG et al., 2016)	41
Representação dos pontos necessários para calcular o operador de difusão no ponto $u_{i,j}$, tal que este ponto está na borda do domínio. Em cinza temos os pontos internos ao domínio espacial e os pontos pretos representam a borda do domínio. Os pontos em azul representam os pontos fantasmas que são calculados baseada na condição de Neumann.	55
Para avançar a simulação corretamente ao longo do tempo é necessário fazer uma troca das bordas presentes localmente entre os distintos processos. A figura acima ilustra esta troca. Na figura da esquerda temos a ilustração de dois processos, simbolizados por cores distintas. O processo 0 possui os valores dos quadrados em verde e precisa dos valores da linha 3 para realizar sua computação no próximo passo de tempo. Analogamente, o processo 1, que possui os valores dos quadrados em azul, precisa dos valores da linha 2. A figura da direita ilustra de forma conceitual que a linha 2 foi enviada pelo processo 0 para o processo 1, e analogamente a linha 3 do processo 1 foi enviada para o processo 0. Este processo de trocas deve ser feito a cada passo de tempo.	56
Simulação representando o período de avanço na destruição das células da glia, chamado de fase de relapso (GIOVANNONI et al., 2016). Concentração espacial (<i>células/mm²</i>) de Micróglia (A), de Anticorpos (B), T citotóxicas (C), células dendríticas convencionais (D), células dendríticas ativadas (E) e oligodendrócitos destruídos (F) ao longo dos tempos nos dias 7, 14, 21 e 28.	62
Evolução da concentração das populações do linfonodo ao longo do tempo.	64

Índices Sobol de primeira ordem dos parâmetros com maior impacto. Os parâmetros mais impactantes estão diretamente relacionados à micróglia.	69
Índices Sobol de segunda ordem de todos parâmetros do modelo.	70

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	– Parênquima cerebral: parâmetros do modelo.	48
Tabela 2	– Parênquima cerebral: parâmetros de difusão e quimiotaxia.	49
Tabela 3	– Modelo do linfonodo: parâmetros de migração, decaimento natural e ativação de cada célula.	50
Tabela 4	– Modelo do linfonodo. Parâmetros de homeostase.	51
Tabela 5	– Número de <i>cores</i> , tempo de execução, <i>speedup</i> e eficiência da implementação em OpenMP e MPI em uma malha $20mm \times 20mm$. O tempo médio de execução sequencial nesta malha foi de aproximadamente 1.396 segundos.	65
Tabela 6	– Número de <i>cores</i> , tempo de execução, <i>speedup</i> e eficiência da implementação em OpenMP e MPI em uma malha $30mm \times 30mm$. O tempo médio de execução sequencial nesta malha foi de aproximadamente 4.098 segundos.	65
Tabela 7	– Número de <i>cores</i> , tempo de execução, <i>speedup</i> e eficiência da implementação em OpenMP e MPI em uma malha $40mm \times 40mm$. O tempo médio de execução sequencial nesta malha foi de aproximadamente 5.266 segundos.	66
Tabela 8	– Tempo médio, em segundos, de execução de cada versão desenvolvida em CUDA, kernel, linfonodo, copias de dados e reduções na CPU.	66

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

EM	Esclerose Múltipla
SNC	Sistema Nervoso Central
EMRR	Esclerose Múltipla Recorrente-Remitente
APC	<i>Antigen Presenting Cells</i> (Células Apresentadoras de Antígenos)
EAE	Encefalomielite Autoimune Experimental
TMEV	Theiler Murine Encephalomyelitis Virus (encefalomielite murina de Theiler)
EEEI	Escala Expandida do Estado de Incapacidade
EBV	<i>Epstein-Barr Virus</i> (Vírus Epstein-Barr)
PBM	Proteína Básica da Mielina
PPL	Proteína Proteolipídica
MHC	<i>Major Histocompatibility Complex</i> (Complexo de Histocompatibilidade)
TCR	<i>T Cell Receptors</i> (Receptor da Célula T)
TNF	<i>Tumor Necrosis Factor</i> (Fator de Necrose Tumoral)
IL	Interleucina
FoxP3	<i>Forkhead box protein P3</i>
IFN	Interferon
MAG	<i>Myelin-Associated Glycoprotein</i> (Glicoproteína Associada à Mielina)
MOG	<i>Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein</i> (Glicoproteína da Mielina de Oligodendrócitos)
BCR	<i>B Cell Receptors</i> (Receptor da Célula B)
CSF	<i>Cerebrospinal Fluid</i> (Fluído Cerebroespinal)
HLA	<i>Human Leukocyte Antigen</i> (Antígeno Leucocitário Humano)
OpenMP	Open Multi-Processing
MPI	Message Passing Interface
CUDA	Compute Unified Device Architecture
CPU	Central Processing Unit (Unidade de Processamento Central)
GPU	Graphics Processing Unit (Unidade de Processamento Gráfico)
GdI	Grandeza de Interesse
CFL	Courant–Friedrichs–Lewy
AS	Análise de Sensibilidade

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	16
1.1	CONTEXTUALIZAÇÃO	16
1.2	MOTIVAÇÃO	17
1.3	OBJETIVO	18
1.4	DISPOSIÇÃO DOS CAPÍTULOS	19
2	EMBASAMENTO TEÓRICO	20
2.1	SISTEMA NERVOSO CENTRAL - ESCLEROSE MÚLTIPLA	20
2.2	SISTEMA IMUNE HUMANO	22
2.2.1	Sistema Imune Inato	22
2.2.1.1	<i>Natural Killer</i>	22
2.2.1.2	<i>Fagócitos</i>	23
2.2.2	Sistema Imune Adaptativo	24
2.2.2.1	<i>Células T</i>	24
2.2.2.2	<i>Células B</i>	26
2.2.3	Células Dendríticas	27
2.3	ESCLEROSE MÚLTIPLA: PATOGÊNESE E ETIOLOGIA	27
2.4	MODELOS MATEMÁTICOS	29
2.4.1	Modelos relacionados à autoimunidade	30
2.4.2	Modelos relacionados à Esclerose Múltipla	31
2.5	PARALELISMO	33
2.5.1	Open Multi-Processing (OpenMP)	34
2.5.2	Message Passing Interface (MPI)	35
2.5.3	Compute Unified Device Architecture (CUDA)	35
2.6	ANÁLISE DE SENSIBILIDADE	36
3	MÉTODOS	39
3.1	MODELO COMPUTACIONAL	39
3.1.1	Acoplamento dos modelos	39
3.1.2	Modelo matemático do tecido	40
3.1.2.1	<i>Micróglia ($M(\vec{x}, t)$)</i>	41
3.1.2.2	<i>Células T citotóxicas ($T(\vec{x}, t)$)</i>	42
3.1.2.3	<i>Oligodendrócitos destruídos ($O(\vec{x}, t)$)</i>	43
3.1.2.4	<i>Anticorpos ($A_t(\vec{x}, t)$)</i>	43
3.1.2.5	<i>Células dendríticas convencionais ($D_C(\vec{x}, t)$)</i>	44
3.1.2.6	<i>Células dendríticas ativadas ($D_A(\vec{x}, t)$)</i>	44
3.1.3	Modelo do linfonodo	45
3.1.3.1	<i>Células dendríticas ($D^L(t)$)</i>	45
3.1.3.2	<i>Células T citotóxicas ($T_C^L(t)$)</i>	46

3.1.3.3	<i>Células T helper</i> ($T_H^L(t)$)	46
3.1.3.4	<i>Células B</i> ($B(t)$)	47
3.1.3.5	<i>Plasmócitos</i> ($P(t)$)	47
3.1.3.6	<i>Anticorpos</i> ($A_t(t)$)	47
3.1.4	Resolução numérica	48
3.2	IMPLEMENTAÇÃO PARALELA	54
3.2.1	Message Passing Interface	55
3.2.2	Open Multi-Processing	56
3.2.3	Compute Unified Device Architecture	57
3.2.4	Versão com passo de tempo fixo (PTF)	58
3.2.5	Versão com passo de tempo dinâmico (PTD)	58
3.3	IMPLEMENTAÇÃO DA ANÁLISE DE SENSIBILIDADE	59
4	RESULTADOS	61
4.1	AMBIENTE COMPUTACIONAL	61
4.2	REPRESENTAÇÃO DO DANO	61
4.3	ATIVACÃO NO LINFONODO	63
4.4	AVALIAÇÃO DAS IMPLEMENTAÇÕES PARALELAS	65
4.5	ANÁLISE DE SENSIBILIDADE	68
5	CONSIDERAÇÕES FINAIS	71
	REFERÊNCIAS	72

1 INTRODUÇÃO

1.1 CONTEXTUALIZAÇÃO

A Esclerose Múltipla (EM) é uma doença crônica neuro-inflamatória e debilitante do sistema nervoso central (SNC) caracterizada por uma resposta autoimune. O sistema imunológico do indivíduo libera substâncias pró-inflamatórias que desencadeiam a destruição dos axônios, oligodendrócitos e da bainha de mielina. A bainha de mielina, que é produzida e reparada pelos oligodendrócitos, é uma substância lipídica que envolve os axônios e melhora a eficiência das sinapses entre os neurônios. Os locais em que os danos ocorrem são chamados de placas de desmielinização. O estudo das dinâmicas que envolvem a formação das placas envolvem a compreensão da disseminação espacial da doença. Existem diversas classificações para a EM baseada na forma de desenvolvimento da doença ao longo dos anos, chamada disseminação temporal da doença, entre elas, a forma progressiva recorrente, caracterizada pela perda cognitiva constante e com surtos agudos, e as formas primariamente progressiva e secundariamente progressiva. As formas progressivas se caracterizam pela presença de uma piora no quadro clínico constante sem surtos agudos claros. A forma primária se diferencia da forma secundária por ser a forma presente desde o surgimento dos primeiros sintomas, enquanto que a forma secundária surge após um período de fase recorrente remitente (BEJARGAFSHE et al., 2019; LOMBARDO et al., 2017; GIOVANNONI et al., 2016; LUDEWIG et al., 2016).

Em uma primeira etapa da formação da placa, os danos ocorrem principalmente na mielina e nos oligodendrócitos e, posteriormente, podem ser regenerados em um processo chamado remielinização. Esta primeira forma de atuação da doença é chamada Esclerose Múltipla Recorrente Remitente (EMRR), e é a forma mais comum do surgimento inicial da EM. A fase progressiva da doença é caracterizada pelos danos se estenderem para os axônios e o processo de neurodegeneração é irreversível (BEJARGAFSHE et al., 2019; LOMBARDO et al., 2017; GIOVANNONI et al., 2016; LUDEWIG et al., 2016; PATRIKIOS et al., 2006).

Os tratamentos se concentram principalmente em retardar o surgimento de novas placas de desmielinização ou em acelerar a remielinização das placas, visando reduzir o impacto e a quantidade dos sintomas nos pacientes. Através destes tratamentos os pacientes mantêm a produtividade, a qualidade de vida e a saúde do cérebro por mais tempo. A taxa de progressão da atrofia cerebral também é reduzida (BEJARGAFSHE et al., 2019; GIOVANNONI et al., 2016).

A EM é uma doença autoimune e existem várias teorias sobre os mecanismos subjacentes à reação autoimune do sistema imunológico contra as células do próprio organismo. Entre esses mecanismos estão agentes infecciosos, fatores ambientais e fatores genéticos. Além disso, alguns pesquisadores sugerem que as células apresentadoras de antígenos (*An-*

tigen presenting cells, (APC) em inglês), podem reconhecer as proteínas das células do corpo como antígenos externos e desencadear uma resposta imune (IWAMI et al., 2007; LUDEWIG et al., 2016; LEHMANN-HORN; KINZEL; WEBER, 2017; CHARABATI et al., 2023; GOODIN, 2009).

Uma outra hipótese plausível é que as células T, que fazem parte do sistema imunológico adaptativo, possam ser ativadas em resposta ao contato com antígenos externos. Nessa hipótese, certos vírus, ao infectarem o hospedeiro, podem desencadear a ativação da resposta autoimune (BOUKHVALOVA et al., 2019; TARLINTON et al., 2020; MARRO-DAN et al., 2019; GOODIN, 2009; BELLO-MORALES; ANDREU; LÓPEZ-GUERRERO, 2020; KAKALACHEVA; MÜNz; LÜNEMANN, 2011).

1.2 MOTIVAÇÃO

Em 2020, aproximadamente 2,8 milhões de pessoas estavam acometidas com EM em todo o mundo. Comparado com as 2,3 milhões de pessoas com EM no levantamento feito em 2013, houve um aumento na prevalência da doença em todos os países que forneceram dados para ambos os levantamentos (WALTON; et al, 2020). A EM é geralmente diagnosticada entre os 20 e 30 anos, o que indica que ela afeta as pessoas durante a maior parte de suas vidas. Essa doença acarreta grandes custos para governos, empresas e famílias, afetando tanto financeiramente quanto emocionalmente estas últimas (GIOVANNONI et al., 2016).

Os principais sintomas observados na primeira consulta médica incluem problemas sensoriais, motores, visuais e fadiga. À medida que a doença progride, podem surgir outros sintomas, como ansiedade, depressão, distúrbios do sono, problemas sexuais, problemas de equilíbrio, tremores, fadiga, entre outros. Na sua forma mais comum, os danos causados pela doença inicialmente apresentam um padrão recorrente e remitente, mas com o tempo tornam-se progressivos. Conforme os danos aumentam, as pessoas se tornam cada vez mais incapazes de realizar tarefas simples do dia a dia e se tornam dependentes de cuidados e podem ficar acamadas (GIOVANNONI et al., 2016; TARLINTON et al., 2020). Além disso, o formato e tamanho da lesão são fatores que podem indicar a gravidade e o grau de regeneração da lesão em questão. Portanto, reproduzir o formato e o tamanho da lesão são pontos cruciais para o melhor entendimento da progressão da lesão (PATRIKIOS et al., 2006)

Uma forma de classificar os pacientes é de acordo com o grau de gravidade dos sintomas usando a Escala Expandida do Estado de Incapacidade (EEEI) (KURTZKE, 1983). Esta escala varia de 0.0 (saudável) até 10.0 (morte devido a EM). Em 2013, na Europa, pessoas com EM na escala de EEEI no intervalo de 0.0 a 3.5 representam um custo anual médio de 23.000 euros. Este custo dobra para pacientes no intervalo de 4.0 a 6.5 e chega a 77.000 euros para pacientes que perderam a capacidade de andar e fazer

tarefas do dia a dia sem ajuda (EEEI entre 7.0 e 9.5) (GIOVANNONI et al., 2016).

As causas da EM são amplamente discutidas. Evidências indicam que fatores ambientais, não apenas relacionados à genética familiar, contribuem para uma maior predisposição à EM (KAKALACHEVA; MÜNZE; LÜNEMANN, 2011). Uma das possíveis causas é a baixa exposição solar, que resulta em deficiência de vitamina D e pode tornar as crianças mais suscetíveis à EM (GOODIN, 2009).

Das evidências que associam EM a infecções, as principais associações incluem vírus da família *Herpesviridae* como, por exemplo, vírus Epstein-Barr, Herpes Simples Tipo 1 e Herpesvírus humano 6 e bactérias como *Staphylococcus aureus* e *Chlamydia pneumoniae* (MARRODAN et al., 2019; KAKALACHEVA; MÜNZE; LÜNEMANN, 2011). Foram encontradas correlações entre infecções pelo herpes-vírus simples tipo 1 (HSV-1) e danos ao sistema nervoso central, levando a doenças como Alzheimer e EM (BOUKHVALOVA et al., 2019). Algumas evidências sugerem que a deficiência de vitamina D, seguida pela infecção pelo vírus Epstein-Barr (do inglês, *Epstein-Barr virus* (EBV)), pode levar ao desenvolvimento da EM. Outras evidências mostram que a infecção pelo EBV é uma condição quase necessária para o desenvolvimento da EM, uma vez que quase todos os pacientes com EM já tiveram EBV. No entanto, devido a cerca de 95% dos adultos da população mundial terem EBV, é difícil avaliar esta hipótese (GOODIN, 2009; BJORNEVIK et al., 2022).

Para estudar e trazer mais clareza sobre os mecanismos que levam ao desenvolvimento da EM, existem alguns modelos biológicos equivalentes que são induzidos em camundongos. O modelo mais estudado é a Encefalomielite Autoimune Experimental (EAE), que é induzida através da administração de antígenos relacionados a proteínas encontradas na mielina. O vírus da encefalomielite murina de Theiler (do inglês, *Theiler murine encephalomyelitis virus* (TMEV)) é uma forma de induzir EM através de uma infecção viral. Este modelo é utilizado para estudar terapias que focam nas moléculas de adesão presentes no endotélio. Apesar de serem úteis para representar partes específicas da EM, cada um destes modelos apresenta limitações nas correlações com os desdobramentos da EM (PROCACCINI et al., 2015).

1.3 OBJETIVO

Este trabalho visa demonstrar que um modelo matemático computacional pode representar qualitativamente os principais aspectos relacionados à disseminação espacial do ataque do sistema imunológico durante a fase aguda da Esclerose Múltipla. Com esse modelo espera-se trazer mais clareza sobre os mecanismos envolvidos na EM por um caminho à parte aos modelos biológicos. Além disso, este trabalho também apresenta, fazendo uso do modelo matemático, as dinâmicas mais impactantes no desenvolvimento da EM.

1.4 DISPOSIÇÃO DOS CAPÍTULOS

No próximo capítulo serão apresentados alguns dos mecanismos do sistema imune e do cérebro que são relevantes para o desenvolvimento da Esclerose Múltipla e modelos computacionais relevantes para o entendimento do desenvolvimento da doença (Capítulo 2). No Capítulo 3 são apresentados os modelos matemáticos e a forma de acoplamento, as estratégias de paralelismo e a análise de sensibilidade usada no modelo. Em seguida, no Capítulo 4, são apresentados os resultados obtidos após a aplicação das técnicas discutidas no Capítulo 3. Por fim, as considerações finais apresentam as contribuições deste trabalho, seus problemas e expectativas de trabalhos futuros (Capítulo 5).

2 EMBASAMENTO TEÓRICO

Este capítulo apresenta os principais conceitos biológicos relevantes para o entendimento da Esclerose Múltipla e doenças autoimunes no geral e modelos matemáticos presentes na literatura, incluindo os modelos que serviram de base para o modelo matemático utilizado neste trabalho.

2.1 SISTEMA NERVOSO CENTRAL - ESCLEROSE MÚLTIPLA

O sistema nervoso central é constituído pela medula espinhal e o encéfalo, que, por sua vez, é composto pelo cerebelo, tronco encefálico e o cérebro propriamente dito. No encéfalo, temos estruturas importantes como o sistema glinfático, a barreira hematoencefálica, os ventrículos, a medula óssea do crânio e as meninges: dura-máter, aracnoide e pia-máter (SCOTT; FONG, 2017; ERIC et al., 2014).

O sistema nervoso é formado principalmente por duas classes de células: os neurônios, que são as células responsáveis pela coordenação de movimentos, reconhecimento de estímulos externos, cognições e diversas outras funções, e células gliais, ou glia, que tem como objetivo fazer a manutenção intra e extra-celular para garantir o funcionamento adequado dos neurônios (SCOTT; FONG, 2017; ERIC et al., 2014).

Um neurônio pode ser dividido em três principais regiões: soma, ou corpo celular, dendritos e axônio. O soma é composto pelo núcleo da célula e a partir do soma se prolongam os dendritos e o axônio. Através do axônio, o neurônio é capaz de emitir o pulso elétrico, também chamado potencial de ação, utilizado para a comunicação com outros neurônios, até os dendritos de outros neurônios (ERIC et al., 2014).

A glia é uma população muito mais numerosa que os neurônios (cerca de 10 vezes) que se origina durante o período embrionário e mantêm suas concentrações através de células precursoras oriundas da medula óssea do crânio. A glia pode ser dividida principalmente em dois tipos: micróglia e macróglia. Os oligodendrócitos e os astrócitos são as principais células da macróglia. Os oligodendrócitos produzem a mielina e a envolvem nos axônios dos neurônios em um processo chamado mielinização. A mielina é um material isolante que permite que o potencial de ação se propague de forma rápida. Ela tem duas proteínas que são alvo de células imunes durante a EM e que levam a desmielinização dos axônios: a proteína básica da mielina (PBM) e a proteína proteolipídica (PPL). A desmielinização diminui ou impede a condução do potencial de ação, pois torna mais provável que o pulso elétrico não alcance o fim do axônio, e por consequência o neurônio que deveria receber o estímulo não recebe esse sinal (ERIC et al., 2014; SCOTT; FONG, 2017). Uma medida para tratar o processo de desmielinização que o corpo realiza é a remielinização através da diferenciação de novos oligodendrócitos a partir das células progenitoras de oligodendrócitos. Na EM, essa remielinização pode ser total ou parcial

e depende da região do cérebro em que a placa se formou (PATRIKIOS et al., 2006; LASSMANN, 2018)

Por sua vez, os astrócitos se mantêm em contato com os vasos capilares, e é através deles que moléculas que ficariam bloqueadas pela barreira hematoencefálica são absorvidas e enviadas para servir de nutrição aos neurônios. Além disso, os astrócitos absorvem íons do meio extracelular para manter o equilíbrio iônico e, assim, permitir que os potenciais de ação sejam gerados (ERIC et al., 2014).

A micróglia é uma célula do sistema imune e atua principalmente como fagócito e mediador da resposta imune através da liberação de citocinas. Assim como as demais células do cérebro, a micróglia é uma população que surge durante o período embrionário e mantém sua concentração no cérebro durante a vida através da proliferação da população já presente (ERIC et al., 2014; CHARABATI et al., 2023).

A medula óssea do crânio tem a capacidade de gerar células mieloides e linfoides, as quais podem se diferenciar em hemácias, plaquetas, leucócitos ou linfócitos. Essa medula também fornece células B para as meninges, onde elas amadurecem na dura-máter e aprendem a reconhecer e tolerar as células do SNC. Isso, juntamente com as barreiras existentes no cérebro contra a entrada de células provenientes do restante do corpo, indica que o cérebro tem seu próprio suprimento de células do sistema imunológico (NGUYEN; KUBES, 2021; CHARABATI et al., 2023).

A barreira hematoencefálica é caracterizada por uma permeabilidade seletiva do endotélio dos vasos sanguíneos do cérebro, com o objetivo de evitar a migração de células e moléculas oriundas de outras regiões para o cérebro. Os astrócitos são as células responsáveis por coletar essas moléculas e enviá-las para as demais células do cérebro (ERIC et al., 2014; CORREALE; VILLA, 2007). Na EM, a barreira hematoencefálica perde parte dessa capacidade de restringir a migração devido aos linfócitos, que estimulam moléculas de adesão celular vascular e permitem a migração de células para o SNC. No SNC, essas células reagem, de forma indevida, aos neurônios e células da glia e, como consequência, iniciam uma resposta imune a essas células (SCOTT; FONG, 2017).

O fluido cerebrospinal é produzido pelos ventrículos, e é próximo a eles que ocorre a maior prevalência de lesões na esclerose múltipla (GOURRAUD et al., 2013; KERBRAT et al., 2020). Esse líquido, também conhecido como líquor ou líquido cefalorraquidiano, desempenha papéis essenciais, como amortecer impactos, fornecer nutrientes aos neurônios e remover resíduos metabólicos, como a beta-amilóide, uma proteína cuja acumulação no cérebro está associada ao desenvolvimento da doença de Alzheimer (SCOTT; FONG, 2017; JESSEN et al., 2015). Além disso, o líquido cerebrospinal também realiza trocas de células com o sistema glnfático, desempenhando assim um papel importante no transporte de células para os linfonodos cervicais (LOUVEAU et al., 2015).

O cérebro não compartilha o mesmo sistema linfático do resto do corpo. Em vez

disso, ele possui o sistema glinfático, composto por vasos linfáticos localizados principalmente próximos às meninges e por regiões que envolvem os vasos sanguíneos que partem da pia-máter, chamados espaços perivasculares. Este sistema é responsável pela migração das células do sistema imune em direção ao linfonodo mais próximo e também é utilizado para a limpeza do parênquima cerebral através da drenagem do fluido cerebrospinal (JESSEN et al., 2015; LOUVEAU et al., 2015). Conforme os vasos sanguíneos da pia-máter se ramificam e se aprofundam no cérebro, eles se tornam mais finos, e os espaços perivasculares também se afinam até o ponto em que encontramos apenas vasos sanguíneos capilares. Estes vasos capilares são os utilizados pelos astrócitos para a troca de moléculas com o sangue (JESSEN et al., 2015; ERIC et al., 2014). Os vasos sanguíneos cercados pelos espaços perivasculares são utilizados na regulação da migração e recrutamento de células imunes e no controle do fluxo do fluido cerebrospinal (BOWER; HOGAN, 2018; SOFRONIEW; VINTERS, 2010).

2.2 SISTEMA IMUNE HUMANO

O sistema imunológico humano tem como objetivo proteger o corpo contra invasores externos, como patógenos. Ele pode ser dividido em dois componentes principais: o sistema imune inato e o sistema imune adaptativo. O sistema imune inato está presente em todos os animais desde o nascimento e é composto principalmente por células fagocíticas, pele e mucosas internas do corpo. Esse sistema é responsável por uma resposta rápida e não específica diante de uma ameaça. O sistema complemento, que é formado por proteínas que auxiliam no combate aos patógenos, é uma parte fundamental do sistema imune inato (SOMPAYRAC, 2019).

Por outro lado, o sistema imune adaptativo se desenvolve à medida que combatemos patógenos e aprimora sua resposta com base nas exposições anteriores a invasores específicos. O sistema imune adaptativo é composto por células especializadas, como os linfócitos T e os plasmócitos. Os linfócitos T desempenham um papel na resposta imune celular, identificando e eliminando células infectadas. Os plasmócitos produzem anticorpos, que são proteínas capazes de se ligar aos patógenos e realizar a resposta imune humoral, marcando-os para destruição pelas células fagocíticas ou neutralizando sua capacidade de infectar células saudáveis. Os linfócitos T e B de memória são os principais responsáveis por garantir que em reinfecções o sistema imune adaptativo tenha uma resposta rápida (SOMPAYRAC, 2019).

2.2.1 Sistema Imune Inato

2.2.1.1 *Natural Killer*

As células *Natural Killer* (NK) derivam da medula óssea e são encontradas principalmente no sangue, baço e fígado quando não há inflamação a ser combatida. Diante

de uma infecção, essas células migram para o tecido infectado, proliferam e iniciam a resposta aos patógenos. Elas podem destruir células infectadas, tumorais, bactérias e outros invasores através da apoptose. Para reconhecer se uma célula em contato com a NK deve ser destruída, ela utiliza dois tipos de sinalização obtidos pelo reconhecimento de receptores. Um reconhecimento induz a NK a matar a célula-alvo, enquanto o reconhecimento de um receptor da NK com o complexo de histocompatibilidade I (MHC) da célula-alvo impede sua destruição. É este equilíbrio entre essas sinalizações que determina se a célula será ou não destruída pela NK (SOMPAYRAC, 2019).

2.2.1.2 Fagócitos

Fagócitos são células capazes de realizar a fagocitose de patógenos. Entre as células classificadas como fagócitos temos os neutrófilos, monócitos e micróglia. A fagocitose consiste no englobamento de patógenos em vesículas chamadas fagossomos. Este fagossomo se funde com o lisossomo, que é uma vesícula contém substâncias capazes de digerir células. Estas substâncias ficam em vesículas porque têm uma capacidade destrutiva capaz de destruir o próprio fagócito (SOMPAYRAC, 2019).

Os neutrófilos derivam da medula óssea e ficam circulando pelo sangue. Diante de uma infecção, assim como as NK, eles migram para o tecido e atuam destruindo os invasores. Além de realizar fagocitose, os neutrófilos liberam substâncias no tecido que são capazes de destruir os invasores, mas também destroem as células saudáveis, e por isso, essas células costumam viver por um período menor que as NK e macrófagos (SOMPAYRAC, 2019; HERZ et al., 2017).

Um dos principais fagócitos é o monócito. Os monócitos ficam circulando pela corrente sanguínea e migram para o tecido através da sinalização de citocinas. Quando um monócito sai da corrente sanguínea, ele se diferencia em um macrófago (SOMPAYRAC, 2019).

No cérebro, a presença de fagócitos se dá principalmente pela micróglia. Acreditava-se que a micróglia era uma população que derivava dos monócitos que circulavam pela corrente sanguínea (ETEMAD et al., 2012), mas evidências recentes indicam que essa população, na verdade, deriva de macrófagos do saco vitelino durante o período embrionário (AUGUSTO-OLIVEIRA et al., 2019).

Uma das principais características dos macrófagos, e que os torna fundamentais para a resposta imune, é a capacidade de agir como uma APC (*Antigen-presenting Cell*, ou célula apresentadora de antígenos). Grande parte das células possuem o MHC I, mas para uma célula ser considerada APC, ela também precisa ter o MHC II e realizar co-estimulação. Outras células que podem agir como APC são as células dendríticas e as células B (SOMPAYRAC, 2019). No cérebro, durante o desenvolvimento da EM, a micróglia não age como APC e este papel é realizado majoritariamente pelas células

dendríticas (CHARABATI et al., 2023; LIU et al., 2022).

Apesar de não agirem como células apresentadoras, a micróglia possui diversos papéis no âmbito da imunidade e do funcionamento do cérebro. Entre seus papéis, podemos destacar a modulação da inflamação, perfis pró e anti-inflamatórios e remoção de destroços celulares. No funcionamento geral do cérebro, a micróglia age monitorando as sinapses, realizando podas sinápticas e na neurogênese¹ (WALTER; NEUMANN, 2009; AUGUSTO-OLIVEIRA et al., 2019; CHARABATI et al., 2023).

Durante o desenvolvimento da EM, a micróglia é o principal fagócito nos estágios iniciais da doença. Ela também atua recrutando macrófagos, células dendríticas, neutrófilos e liberando citocinas pró-inflamatórias que induzem um estado neuroinflamatório e a neurodegeneração, e, por consequência, a formação da placa de desmielinização. Apesar deste perfil pró-inflamatório, a micróglia pode reduzir o estado inflamatório, limitar a neurodegeneração, fagocitar células T *helper* patogênicas e induzir a reparação do tecido (CHARABATI et al., 2023; HERZ et al., 2017; WALTER; NEUMANN, 2009; WOODBURN; BOLLINGER; WOHLEB, 2021).

2.2.2 Sistema Imune Adaptativo

O sistema imune adaptativo é responsável por desenvolver uma resposta específica para patógenos que invadem o corpo. Ele faz isso por meio de células com receptores que reconhecem um único patógeno específico. Portanto, é um sistema que se aprimora conforme o corpo é exposto aos patógenos. Para produzir um receptor único para um tipo de patógeno, as células do sistema imune adaptativo são produzidas com receptores aleatórios. Esses receptores são escolhidos a partir de um conjunto de aproximadamente 81 segmentos de genes. Quando uma célula com um desses receptores reconhece um antígeno, conhecido como antígeno cognato, ela se prolifera para iniciar uma resposta específica a este antígeno (SOMPAYRAC, 2019).

2.2.2.1 Células T

As células T são produzidas na medula óssea e são caracterizadas por expressar receptores da célula T (do inglês, *T cell receptors* (TCR)). As células T inicialmente circulam pelos linfonodos para serem ativadas na presença de seu antígeno cognato². Até que sejam ativadas, essas células são chamadas de T *naive*. Após ser apresentada ao seu antígeno cognato, a célula se prolifera e começa a resposta imune ao patógeno (SOMPAYRAC, 2019).

¹ Processo pelo qual novos neurônios são formados e integrados aos circuitos neurais já existentes. É um processo complexo e mais raro no cérebro adulto.

² Antígeno cognato é a parte de um patógeno específico que é reconhecido pelo TCR específico da célula T.

Existem essencialmente dois grandes tipos de células T e diversos subtipos. As células T *helper* se ativam quando reconhecem seu antígeno cognato, ligando seu TCR ao MHC II da APC. Essa estimulação é reforçada pelo receptor $CD4^+$, presente na superfície das células T *helper*, por isso, essas células também são conhecidas como células T $CD4^+$. As células T *helper* produzem diversas citocinas, como o fator de necrose tumoral (TNF), que ativa macrófagos, microglia e células NK, e o interferon- γ (IFN- γ), que além de estimular macrófagos e microglia, influencia as células B a se diferenciarem e produzirem anticorpos. Outra citocina importante produzida pelas células T *helper* é a interleucina-2 (IL-2), que é utilizada para estimular células T citotóxicas e as próprias células T *helper* (SOMPAYRAC, 2019; ARNETH, 2021). Durante a EM, as células T *helper* migram pela barreira hematoencefálica e contribuem para o desenvolvimento da doença autoimune. Elas fazem isso promovendo inflamação no tecido cerebral e mediando a destruição de oligodendrócitos, mielina e causando dano axonal (BATOULIS; ADDICKS; KUERTEN, 2010; ARNETH, 2021; MURÚA; FAREZ; QUINTANA, 2022; VERONI; ALOISI, 2021).

Um sub-tipo de célula T é conhecido como célula T reguladora. Estas células também conhecidas como células T $CD25^+CD4^+$ são células fundamentais para impedir o desenvolvimento de doenças autoimunes. Sakaguchi et al. (1995) mostrou que células que reagem a antígenos próprios existem em todos os modelos murinos³ e as células T reguladoras são as responsáveis por impedir que essas células levem a doenças autoimunes. Estudos posteriores mostraram que expressar *Forkhead box protein P3* (FOXP3) é essencial para o papel regulatório. Através do FOXP3 as células T reguladoras inibem a produção de IL-2 e IL-4, que são usadas pelas outras células T para se proliferar, e também inibem a produção de IFN- γ , que possui efeito pró-inflamatório. As células T reguladoras não são capazes de produzir IL-2, mas precisam desta citocina para se proliferarem. Elas usam os receptores $CD25$ para absorverem IL-2 e, assim, além de inibir a produção de IL-2 também reduzem a sua quantidade disponível no tecido para reduzir a proliferação de outras células T. Ao contrário das outras células T, a ativação destas células exige pouca estimulação dos TCR, e caso seja exposta a muita estimulação pelo TCR a célula para de expressar FOXP3, indicando, assim, que é necessário continuar a resposta inflamatória. Durante a EM, a combinação de redução no número de células T reguladoras, redução no potencial supressivo e resistência das outras células T ao controle das T reguladoras contribuem para o grande impacto das células T no desenvolvimento da EM (MONTEIRO et al., 2016; CARIDADE; GRACA; RIBEIRO, 2013; MURÚA; FAREZ; QUINTANA, 2022; WALSH; KIPNIS, 2011; YAMAGUCHI et al., 2019).

Por sua vez, as células T citotóxicas, ou T $CD8^+$, reconhecem o antígeno cognato ligando seu TCR ao MHC I da APC. O receptor $CD8$ reforça essa estimulação. Após se ativarem e proliferarem, essas células migram para o tecido e induzem a morte celular

³ Camundongos usados para experimentos em laboratórios.

em um processo conhecido como apoptose. Para reconhecer a célula alvo, o TCR lê o MHC I da possível célula infectada. Se for a célula alvo, a proteína perforina é liberada para danificar sua membrana. A perforina permite que a enzima granzima B, também produzida pela célula T citotóxica, entre na célula alvo e leve à apoptose. Nas placas da EM, as células $T CD8^+$ são muito mais presentes do que as células $T CD4^+$ (cerca de 50 vezes mais numerosas) e têm um papel fundamental na manutenção do estado inflamatório. Elas fazem isso destruindo oligodendrócitos, mielina e axônios e, assim como as células $T CD4^+$, liberando IFN- γ . Entre os peptídeos (ou antígenos cognatos) que podem ser identificados pelas células $T CD8^+$ na EM, podemos destacar PBM, PPL, glicoproteína associada à mielina (do inglês, *myelin-associated glycoprotein* (MAG)) e glicoproteína da mielina de oligodendrócitos (do inglês, *myelin oligodendrocyte glycoprotein* (MOG)). Ambas são expressadas pelos oligodendrócitos durante o estado inflamatório. Esse reconhecimento explica os danos que as células $T CD8^+$ causam no cérebro, e mais especificamente aos oligodendrócitos, durante a EM (SOMPAYRAC, 2019; SALOU et al., 2015; MACHADO-SANTOS et al., 2018; SINHA et al., 2015; VERONI; ALOISI, 2021).

2.2.2.2 Células B

Assim como as células T, as células B derivam das células-tronco e, durante seu período de diferenciação, montam seu receptor de célula B (do inglês, *B cell receptor* (BCR)) de forma aleatória até que um BCR que seja capaz de ser exportado, conhecido como anticorpo, seja produzido. Para que uma célula B reconheça o sinal de ativação, é necessário que múltiplos BCRs reconheçam o antígeno cognato. No entanto, para que o processo de ativação seja concluído, é necessário um segundo sinal estimulatório. Este sinal pode ser provido pelas células T *helper* ou pode ser um sinal claro de que o sistema imune está reagindo ao antígeno reconhecido pela célula B. Após ser ativada, a célula B começa a se proliferar e pode se diferenciar em, entre outros tipos, células B de memória ou plasmócitos. As células B de memória são fundamentais para a resposta a futuras reinfecções, enquanto os plasmócitos são células focadas na produção de anticorpos (SOMPAYRAC, 2019; KINZEL; WEBER, 2016).

Na EM, as células B são encontradas no fluido cerebrospinal (do inglês, *cerebrospinal fluid* (CSF)), parênquima e meninges. A influência delas na doença é corroborada pela presença de anticorpos reagentes a MAG e MOG em 90% dos pacientes com EM. Nas regiões lesionadas, os anticorpos aumentam a resposta inflamatória direcionada, principalmente, para os oligodendrócitos e a mielina (LEHMANN-HORN; KINZEL; WEBER, 2017). Além de produzir anticorpos, as células B produzem citocinas pró-inflamatórias, a saber, IL-6, que induz a diferenciação de células T *helper* e abrandando a geração de células T reguladoras e, além disso, as células B estimulam a proliferação de micróglia e agem como APC para as células T *helper*. Apesar disso, a célula B também é capaz de agir como uma célula anti-inflamatória através da produção de IL-10, que inibe a ativação

de células dendríticas e a diferenciação de células T *helper* pró-inflamatórias (MURÚA; FAREZ; QUINTANA, 2022; KINZEL; WEBER, 2016; LEHMANN-HORN; KINZEL; WEBER, 2017)

2.2.3 Células Dendríticas

As células dendríticas podem ser divididas em plasmocitóides e convencionais (ou clássicas). As células dendríticas plasmocitóides são uma subpopulação mais rara que age principalmente de forma a reduzir a resposta imune. Quando elas estão no linfonodo, elas agem induzindo a produção de células T reguladoras, deleção de células T $CD8^+$ e anergia⁴ das células T $CD4^+$ (LUDEWIG et al., 2016).

As células dendríticas convencionais imaturas, por sua vez, são encontradas em diferentes órgãos do corpo humano, onde agem coletando amostras do tecido. Neste estado, estas células têm uma grande capacidade de fagocitose e uma baixa capacidade de migração. Quando antígenos são coletados durante esse processo, a célula dendrítica se torna madura e começa a expressar novos receptores em sua superfície para que possa migrar para o linfonodo e apresentar os antígenos. Alguns destes novos receptores, como o receptor de quimiocinas do tipo 7 (do inglês, *chemokine (C-C Motif) receptor*), permitem que a célula dendrítica reconheça quimiocinas liberadas pelo linfonodo, como os ligantes de quimiocina motivo CC (do inglês, *chemokine (C-C Motif) ligand*) CCL19 e CCL21, que atraem as células que os reconhecem para o linfonodo. Ao chegar no linfonodo, as células dendríticas apresentam o antígeno para as células T e B (SILVERTHORN, 2017; LUDEWIG et al., 2016; KIM; KIM, 2019; LAERE; BERNEMAN; COOLS, 2018; LIU et al., 2022).

As meninges, principalmente quando o SNC está em um estado inflamatório, são uma importante porta de entrada para as células dendríticas chegarem no SNC. Sob condições saudáveis, as células dendríticas ficam presentes nas meninges, nos espaços perivasculares e no CSF prontas para migrar para o parênquima cerebral durante a resposta inflamatória e para coletar antígenos. Para concluir seu papel como APC, a célula dendrítica precisa migrar até os linfonodos cervicais para apresentar os antígenos às células do sistema imune adaptativo. Entre as possíveis rotas tomadas pelas células dendríticas para migrarem até o linfonodo, podemos destacar a migração para o CSF e posteriormente para o sistema glinfático, que é uma importante ligação com os linfonodos cervicais (LOUVEAU et al., 2015; LAERE; BERNEMAN; COOLS, 2018; LUDEWIG et al., 2016).

2.3 ESCLEROSE MÚLTIPLA: PATOGÊNESE E ETIOLOGIA

A EM é uma doença crônica, inflamatória e autoimune que costuma apresentar seus primeiros sintomas entre os 20 e 40 anos, sendo duas vezes mais provável em mulheres.

⁴ Ausência de resposta imune e que pode ser congênita ou adquirida, humoral ou celular.

O curso da doença varia bastante entre os pacientes, mas de 80% a 90% dos pacientes apresenta os primeiros sinais da doença na sua forma EMRR. Após algumas décadas desde o surgimento dos sintomas, a doença começa a ter um comportamento de dano contínuo conhecido como Esclerose Múltipla Secundária Progressiva caracterizado pelo ataque das células imunes do cérebro, com pouca infiltração de células imunes periféricas, e atrofia cerebral causada pela destruição da mielina, oligodendrócitos e neurônios. Durante a EMRR, o dano ao tecido cerebral se concentra na desmielinização com pouco dano axonal seguida por uma recuperação parcial do equilíbrio inflamatório e remielinização total ou parcial (CORREALE; MARRODAN; YSRRAELIT, 2019; CHARABATI et al., 2023).

As fases iniciais da formação da lesão em pacientes com EMRR são caracterizadas pela ativação de linfócitos autorreativos, o rompimento da barreira hematoencefálica, permitindo uma migração de células imunes para o cérebro, infiltração de células imunes para o espaço perivascular e desmielinização (CHARABATI et al., 2023). O desenvolvimento da EM está associado a fatores ambientais, genéticos e do estilo de vida. O conjunto de genes antígeno leucocitário humano (do inglês, *human leukocyte antigen* (HLA)) apresenta um grande aumento no risco de desenvolver EM. Este conjunto de genes está associado aos genes envolvidos no MHC II, como HLA-DRB1 e HLA-DQ6, e no MHC I, como os genes HLA-A e HLA-B (CHARABATI et al., 2023). Genes como IL2RA e IL7RA estão associados às células T, reforçando assim seu papel no desenvolvimento da doença (GARG; SMITH, 2015). Aliado a esses fatores genéticos, a indução de EM em modelos animais, conhecida como encefalomielite experimental, através da ativação de células T autorreativas, indica um grande impacto das células T no desenvolvimento da EM (CHARABATI et al., 2023; GARG; SMITH, 2015).

Fatores como exposição a vírus da família *herpesviridae* estão associados a uma maior predisposição de desenvolver EM, principalmente, *epstein-barr virus* e *herpes simplex virus* tipo 1 (BELLO-MORALES; ANDREU; LÓPEZ-GUERRERO, 2020). Isso pode ser causado por diversos mecanismos como, por exemplo, o mimetismo molecular e a disseminação de epítomos. No mimetismo molecular, as células T e B, através dos respectivos receptores TCR e BCR, reconhecem o antígeno de um vírus e se tornam ativadas, mas além de reagirem aos antígenos, também reagem a antígenos próprios que apresentam em sua superfície moléculas semelhantes às dos vírus que a ativaram inicialmente (TRELA; NELSON; RYLANCE, 2016).

No processo de disseminação de epítomos na EM, as células T e B reagem inicialmente a proteína básica da mielina (PBM) pelo processo de apresentação de antígenos e levam a um estado inflamatório para combater essa proteína. Consequentemente, outras células do sistema imune reagem e destroem a mielina e os oligodendrócitos, que possuem a maior concentração dessa proteína. Então as células dendríticas coletam mais moléculas que compõem a mielina e os oligodendrócitos, como, por exemplo, MOG e MAG, apresentam essas moléculas a novas células T e B e levam a uma reação mais diversa e mais

difícil de ser controlada contra as células do SNC (VANDERLUGT; MILLER, 2002; KAKALACHEVA; MÜNZE; LÜNEMANN, 2011).

A vitamina D altera o funcionamento do sistema imunológico, regulando a ativação e proliferação de linfócitos, e alterando a diferenciação e o papel regulatório das células T. Altas doses de vitamina D levam a uma redução na concentração de células T *helper* produtoras de IL-17, que é uma citocina que em altos níveis está associada a EM. Sob essas mesmas condições, monócitos liberam menos citocinas pró-inflamatórias e liberam mais citocinas envolvidas na regulação de células T. Além disso, a vitamina D pode regular a diferenciação de células precursoras de oligodendrócitos e, como resultado, auxiliam no processo de remielinização e reduzem o impacto da desmielinização (FEIGE et al., 2020; SCAZZONE et al., 2021).

Baixos níveis de vitamina D levam a uma maior chance de desenvolver EM visto que, conforme nos afastamos da linha do Equador, temos uma menor exposição aos raios UVB do sol, sendo portanto a síntese de vitamina D menor e, conseqüentemente, temos uma maior prevalência de casos de EM. Além disso, locais com dietas focadas em peixes ricos em vitamina D apresentam uma menor prevalência de EM, reforçando assim o papel da vitamina D independente da sua origem (GOODIN, 2009).

Acredita-se que um fator fundamental para o desenvolvimento da EM é a infiltração de células T para o parênquima cerebral (LUDWIN, 2006; LUCCHINETTI; PARRISI; BRUCK, 2005; BAECHEER-ALLAN; KASKOW; WEINER, 2018). A partir desta infiltração, essas células iniciam um recrutamento e ativação da micróglia, neutrófilos, células dendríticas e células do sistema adaptativo. Neste início da lesão, a micróglia realiza a fagocitose de oligodendrócitos e mielina no parênquima cerebral. Como resultado deste ataque, os oligodendrócitos atacados podem ser coletados pelas células dendríticas como se fossem antígenos de origem externa ao corpo humano. Após coletar o antígeno, a célula dendrítica migra para o linfonodo onde age ativando novas células T e B. Como resultado, temos uma nova população de linfócitos reagindo às células do cérebro e o estado inflamatório aumenta (LUDEWIG et al., 2016).

2.4 MODELOS MATEMÁTICOS

Diversos fenômenos biológicos podem ser melhor compreendidos por meio de modelos matemáticos. Esses modelos são aplicados em diversas áreas, como no tratamento de tumores (REIS; LOUREIRO; LOBOSCO, 2014), no estudo epidemiológico de doenças (REIS et al., 2020), na análise das dinâmicas de vírus (PERELSON; RIBEIRO, 2013), na investigação da resposta imune (QUINTELA; SANTOS; LOBOSCO, 2014), entre outros. Um modelo notável no estudo da fisiologia foi proposto por Alan Hodgkin e Andrew Huxley (HODGKIN; HUXLEY, 1952). Nesse modelo, os autores representaram a propagação do potencial de ação em um axônio gigante de uma lula. Esse modelo foi tão impactante

que resultou na concessão do Prêmio Nobel de Fisiologia ou Medicina em 1963⁵.

2.4.1 Modelos relacionados à autoimunidade

Diversos modelos matemáticos foram desenvolvidos com o objetivo de compreender os mecanismos que geram ou impedem a autoimunidade. Alguns modelos utilizam células T regulatórias como uma subpopulação distinta das células T efectoras e concluíram que os mecanismos envolvendo as células T regulatórias são mais eficazes na prevenção ou no desenvolvimento de doenças autoimunes (ALEXANDER; WAHL, 2011; CARNEIRO et al., 2005). Por outro lado, modelos que unificam as duas subpopulações de células T em uma única equação demonstraram que as doenças autoimunes estão relacionadas ao crescimento da população de linfócitos T (ANELONE; ORLOV; SPURGEON, 2014; IWAMI et al., 2007). É importante ressaltar que esses estudos abordam as doenças autoimunes de forma geral, sem se limitar a doenças autoimunes específicas ou a órgãos e tecidos específicos onde ocorre o ataque autoimune.

Um estudo realizado por Carneiro et al. (2005) abordou a modelagem matemática do sistema imunológico com o objetivo de representar os resultados obtidos por Sakaguchi et al. (1995) em seu modelo murino apresentado na seção 2.2.2. Foram testadas duas hipóteses biológicas diferentes, cada uma com seu próprio modelo matemático. O primeiro modelo foi baseado na hipótese de que as células T autorreativas se tornam menos sensíveis à apresentação de antígenos à medida que são continuamente estimuladas. Com esse modelo, foi observada apenas uma correspondência parcial com os resultados encontrados por Sakaguchi et al. (1995). O segundo modelo se baseou na existência de células T regulatórias capazes de impedir o surgimento de doenças autoimunes. Esse modelo apresentou maior concordância com os resultados dos experimentos realizados por Sakaguchi et al. (1995).

Outro estudo realizado por Iwami et al. (2007) investigou a autoimunidade e testou diferentes termos relacionados à taxa de crescimento das células-alvo e à taxa de proliferação das células imunes em um modelo matemático. Alguns termos desse modelo matemático já foram utilizados para representar o vírus da imunodeficiência humana (do inglês, *human immunodeficiency viruses*). O modelo explica como variações na taxa de crescimento das células-alvo e das células T autorreativas influenciam o desenvolvimento de doenças autoimunes e seu comportamento. Isso mostra que diferentes doenças autoimunes apresentam diferentes formas de agir, dependendo do tecido atacado (associado ao crescimento das células-alvo) e de fatores individuais (associados à dinâmica da auto-tolerância). Por exemplo, um crescimento logístico das células-alvo e um crescimento linear das células imunes, dependendo dos parâmetros utilizados, podem gerar uma res-

⁵ MLA style: The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1963. NobelPrize.org. Nobel Prize Outreach AB 2021. Mon. 2 Aug 2021. <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1963/summary/>

posta autoimune em ciclos de picos e vales que se assemelha a forma mais comuns de esclerose múltipla, a EMRR.

2.4.2 Modelos relacionados à Esclerose Múltipla

Um modelo matemático que representa as dinâmicas da infecção pelo TMEV no sistema nervoso central de ratos foi apresentado por Zhang et al. (2013). Compreender como o TMEV induz a desmielinização é de extrema importância, pois, o TMEV é utilizado como um modelo experimental em ratos para induzir o processo de desmielinização e destruição axonal de forma semelhante ao que ocorre em humanos com EM (PROCACCINI et al., 2015).

Em um trabalho visando compreender as causas epidemiológicas da EM, Goodin (2009) propôs um modelo matemático para estudar a probabilidade de desenvolver EM dados fatores ambientais como exposição a luz solar, fatores genéticos, presença de alguém da família com a doença, níveis de vitamina D e infecção por EBV. Segundo o autor, uma possível sequência de eventos que pode aumentar a chance de desenvolver EM é uma predisposição genética a EM, acompanhada por uma deficiência de vitamina D e posteriormente uma infecção por EBV. Outros fatores após a infecção por EBV não foram incluídos no modelo, mas é recomendado interromper essa sequência de eventos com suplementação de vitamina D (GOODIN, 2009). Posteriormente, o mesmo autor realizou um novo estudo focado em compreender os fatores genéticos que aumentam a susceptibilidade a EM. Concluiu-se que no máximo 8,5% da população mundial pode ser considerada geneticamente suscetível a EM (GOODIN, 2016).

Montolío et al. (2019) propôs um modelo matemático baseado em equações diferenciais ordinárias para avaliar a progressão da EM baseado no afinamento de fibras nervosas da retina e comparando este afinamento com o grau EEEI dos pacientes. Após o ajuste do modelo, o mesmo foi capaz de representar a evolução deste afinamento da retina baseado em 10 anos de dados clínicos e o agravamento deste afinamento está associado com o aumento dos sintomas nos pacientes e consequentemente um maior grau EEEI (MONTOLÍO et al., 2019).

Por sua vez, Pappalardo et al. (2020) desenvolveram um modelo baseado em agentes muito robusto. Nesse modelo, foram representados diversos fenômenos associados à EM. Alguns desses fatores, como o gene HLA ligado aos MHC I e II, a presença de células T regulatórias, o nível de vitamina D e a presença do EBV, já foram mencionados anteriormente (GOODIN, 2009). Com esse modelo, os autores foram capazes de representar as dinâmicas de pacientes (com base em exames clínicos, como ressonância magnética) e conseguiram prever a resposta a diferentes tipos de medicamentos comumente utilizados no tratamento da EM.

O modelo apresentado em Lombardo et al. (2017) é composto por duas equações

diferenciais parciais (EDPs) e uma equação diferencial ordinária (EDO). O modelo representa os danos causados pela micróglia aos oligodendrócitos, mediados e direcionados por citocinas pró-inflamatórias. Esse modelo é capaz de representar a EM e sua forma atípica e rara, conhecida como esclerose concêntrica de Baló (KHONSARI; CALVEZ, 2007). Um modelo semelhante foi utilizado para representar a esclerose concêntrica de Baló (CALVEZ; KHONSARI, 2008; KHONSARI; CALVEZ, 2007), e uma outra modificação desse modelo foi utilizada na doença de Alzheimer (LUCA et al., 2003).

Um estudo relacionado foi conduzido por Pernice et al. (2020), no qual um sistema de EDOs foi utilizado para representar o linfonodo e as dinâmicas do SNC. Dentre as diversas populações modeladas, incluem-se o medicamento utilizado no tratamento, as células natural killer (NK), as células T regulatórias, as células T efectoras, várias citocinas, os antígenos e os oligodendrócitos. Esse modelo utiliza exclusivamente EDOs para descrever o linfonodo e as dinâmicas no SNC (PERNICE et al., 2020).

Um modelo composto por três EDOs modelando células saudáveis no cérebro, células infectadas e vírus foi capaz de representar os possíveis desdobramentos das lesões na EM, a saber, uma forma com inflamação contínua sem um período de recuperação (SPMS), uma outra forma caracterizada pela repetição de um pico de inflamação seguido por uma recuperação e redução do estado inflamatório (EMRR) e um último caso que representa uma defesa adequada do sistema imune ao estado inflamatório e leva ao estado saudável (ELETTREBY; AHMED, 2020).

O modelo apresentado por Quintela, Santos e Lobosco (2014) não está relacionado à EM, mas possui algumas características que serão adotadas por este trabalho. O modelo representa a ativação da resposta imunológica contra a bactéria *S. aureus* no pulmão. Esse modelo é composto por dois compartimentos: o primeiro representa o tecido pulmonar utilizando EDPs e o segundo descreve o linfonodo utilizando EDOs.

Neste trabalho é apresentado o acoplamento de um modelo matemático baseado em Lombardo et al. (2017) para representar o parênquima cerebral, como já apresentado nesta seção, e um outro modelo baseado em Quintela, Santos e Lobosco (2014) para representar o linfonodo cervical e as conexões entre os modelos. Para representar o começo da lesão definimos uma população de micróglia ativada no centro do domínio. A micróglia ativada reforça o estado inflamatório no tecido e destrói os oligodendrócitos, que por sua vez são coletados pelas células dendríticas convencionais e se tornam células dendríticas ativadas. Estas células dendríticas migram para os linfonodos cervicais a partir dos espaços perivasculares, depois para os vasos linfáticos presentes nas meninges e por fim chegam aos linfonodos, onde atuam como células apresentadoras de antígenos e ativam as células B e T. As células B se diferenciam em plasmócitos, que por sua vez, levam a produção de anticorpos. As células T citotóxicas ativadas e os anticorpos migram para o tecido pelos vasos sanguíneos fazendo uso do rompimento da barreira hematoencefálica.

No parênquima cerebral, as células T citotóxicas atacam os oligodendrócitos usando o mecanismo da apoptose e os anticorpos fazem a opsonização dos oligodendrócitos (CHARABATI et al., 2023; LUDEWIG et al., 2016; ERIC et al., 2014; LOUVEAU et al., 2015; JESSEN et al., 2015; LAERE; BERNEMAN; COOLS, 2018; SILVERTHORN, 2017; SINHA et al., 2015; KINZEL; WEBER, 2016; SALOU et al., 2015; MACHADO-SANTOS et al., 2018; VERONI; ALOISI, 2021; ARNETH, 2021; BATOULIS; ADDICKS; KUERTEN, 2010).

2.5 PARALELISMO

Os fabricantes de processadores optaram por criar processadores compostos por múltiplos núcleos (processadores *multicore*) como uma forma de lidar com os desafios crescentes relacionados ao desempenho e eficiência energética dos computadores (HENNESSY; PATTERSON, 2017). Tal organização permite que um mesmo processador execute mais de um processo (ou mais de uma *thread*) simultaneamente, cada um executando em um núcleo diferente (HENNESSY; PATTERSON, 2017). Se tais processos em execução simultânea colaborarem para a solução de um único problema de forma mais rápida, teremos o chamado paralelismo (PACHECO, 2011). Esta abordagem se contrapõe ao modelo de programação serial, onde as instruções de um processo são executadas umas após a outras, em uma ordem predeterminada. No modelo paralelo, as instruções podem ser divididas em partes menores e executadas simultaneamente nos múltiplos núcleos disponíveis, aproveitando assim todos os recursos do processador. De fato, o modelo paralelo não surgiu com os processadores com múltiplos núcleos. Este modelo remonta à década de 1950, com o uso de múltiplos processadores para a execução de uma mesma aplicação. Hoje, além de múltiplos núcleos e de múltiplos processadores, pode-se utilizar também outros dispositivos, como GPUs, para a execução de aplicações paralelas.

A adoção do modelo paralelo pode ter grande impacto no desempenho da aplicação. Idealmente, dado um programa serial com tempo de execução T_{serial} , poderíamos dividir igualmente suas tarefas para serem executadas de forma paralela em p núcleos. Neste caso o tempo de execução para a versão paralela seria dado por: $T_{paralelo} = \frac{T_{serial}}{p}$ (PACHECO, 2011).

Entretanto, ao se fazer uma versão paralela de um código, nem sempre é possível dividir o código em partes iguais para a execução em p núcleos. Para manter a correteza do código, pode ser necessário manter a execução sequencial de algumas de suas partes. Dessa forma a equação anterior deve ser alterada para: $T_{paralelo} = T_{Parte\ serial} + \frac{T_{Parte\ paralelizável}}{p}$ (PACHECO, 2011).

Apesar da execução em paralelo poder levar a ganhos significativos de desempenho, é necessário realizar alterações no código original para adequá-lo a execução em múltiplos núcleos, processadores ou dispositivos. Além do mais, questões que não existiam na

versão serial do código passam a existir na versão paralela, como lidar com soluções parciais dispersas entre os núcleos, processadores ou dispositivos e com condições de corrida, por exemplo. Isto é feito através da inclusão de código que define sincronização e comunicação entre os diferentes processos. Essas sincronizações e comunicações levam a um aumento no tempo de execução do código em paralelo que antes não existia. Este tempo é chamado de *overhead*. Podemos considerar o *overhead* no tempo total de execução de uma aplicação paralela, reescrevendo a equação anterior da seguinte forma: $T_{paralelo} = T_{Parte\ serial} + \frac{T_{Parte\ paralelizável}}{p} + T_{overhead}$ (PACHECO, 2011).

Dado um programa sequencial com tempo de execução T_{serial} e sua versão em paralelo em p processos/*threads* com tempo de execução $T_{paralelo}$, uma boa forma de avaliar o ganho de desempenho de uma implementação em paralelo com relação à versão sequencial é através de duas métricas, chamadas de *speedup* e eficiência, e que são descritas respectivamente pelas equações a seguir:

$$Speedup(S) = \frac{T_{serial}}{T_{paralelo}}, e$$

$$Eficiência(E) = \frac{S}{p}.$$

2.5.1 Open Multi-Processing (OpenMP)

O OpenMP é uma API disponível em diversas linguagens de programação que facilita a criação de múltiplas *threads* de execução em um mesmo programa. A programação em OpenMP é utilizada em ambientes de memória compartilhada, utilizando um modelo de execução *fork-join*. Nesse modelo, trechos do código são executados sequencialmente, enquanto outros, identificados pelo programador, são executados por múltiplas *threads*. Isso permite a utilização simultânea dos múltiplos núcleos de uma mesma CPU para a resolução desses trechos de código.

Por ser uma abordagem que compartilha a memória entre todas as *threads*, lidar corretamente com o gerenciamento de memória, condições de corrida e definir quais variáveis devem ser visíveis a todas as *threads* e quais devem ser privadas para cada *thread* são pontos que exigem atenção para garantir a corretude do código (CHAPMAN; JOST; PAS, 2007). Por exemplo, uma condição de corrida ocorre quando múltiplos processos/*threads* acessam uma mesma variável, e pelo menos um deles realiza uma operação de escrita. Essa condição pode levar a resultados inesperados e incorretos devido à ordem imprevisível das operações concorrentes de leituras e escritas. O OpenMP disponibiliza diretivas para tratar as condições de corridas pela definição de regiões críticas, ou seja, regiões que apenas um processo pode executar por vez. Temos `atomic` como exemplo de uma dessas diretivas.

2.5.2 Message Passing Interface (MPI)

O MPI é uma abordagem de paralelismo empregada principalmente em ambientes de memória distribuída. Isso significa que o paralelismo é obtido através da distribuição de tarefas entre diferentes máquinas conectadas por uma rede. Apesar de permitir o uso de qualquer número de máquinas que possam se comunicar, utilizar um grande número delas durante a computação pode levar a aumentos nos custos de sincronização e comunicação entre os processos (GROPP; LUSK; THAKUR, 1999).

Como cada processo pode estar alocado em uma máquina distinta, cada qual com sua própria região de memória (não compartilhada com os demais computadores), os processos participantes da computação precisam saber o que devem computar, bem como enviar e receber dados aos demais processos quando o algoritmo exigir acesso à informações localizadas remotamente. Para apoiar essas atividades, múltiplas funções MPI são disponibilizadas. Algumas funções indicam o número total de processos em execução e o identificador único de cada processo. Esses valores são utilizados pelo programador para definir quais dados serão computados por cada processo.

Para a comunicação entre os processos, o MPI oferece funções como `MPI_Send`, `MPI_Recv`, `MPI_Bcast` e `MPI_Reduce`. A função `MPI_Send` envia uma mensagem a um único processo, `MPI_Recv` recebe uma mensagem de um processo, `MPI_Bcast` envia uma mensagem para todos os processos e `MPI_Reduce` reduz os resultados encontrados por todos os processos a um único valor (GROPP; LUSK; THAKUR, 1999).

2.5.3 Compute Unified Device Architecture (CUDA)

O uso de unidades de processamento gráfico (*graphics processing unit*, (GPU) em inglês) para computação paralela é uma prática cada vez mais comum, especialmente em áreas que demandam um alto poder de processamento, como aprendizado de máquina e simulações científicas. Este tipo de arquitetura é mais usada para problemas com grande paralelismo de dados, ou seja, quando um mesmo conjunto de instruções deve ser aplicado a um grande conjunto de dados.

Para programar nas GPUs da fabricante NVIDIA, que foram utilizadas neste trabalho, utilizamos CUDA. Uma GPU é composta por multiprocessadores, que por sua vez possuem diversos processadores. As *threads* são organizadas em blocos. Cada bloco é executado em um multiprocessador e cada uma das *threads* de um bloco é executada em um processador. Todos os multiprocessadores e suas *threads* têm acesso a vários tipos de memória, como a memória privativa, memória global, memória compartilhada, e memória de constantes.

A memória global é a memória mais lenta, mas fundamental para o processo de comunicação entre todas as *threads* de uma aplicação, visto que é a única memória de leitura e escrita acessível por todas as *threads*. A memória de constantes, visível para

todos os multiprocessadores e suas *threads*, permite apenas operações de leitura. Cada multiprocessador tem sua própria memória chamada memória compartilhada (*shared memory*), visível apenas para os processadores que o compõem. Sendo assim, cada bloco possui uma memória compartilhada única visível para as *threads* que o compõem. Os processadores, por sua vez, possuem uma memória privada (registadores) com os menores tempos de acesso.

Em termos de modelo de programação, para executar códigos na GPU usando CUDA precisamos inicialmente definir um *kernel*. O *kernel* é uma função, cuja sintaxe é semelhante às funções em C, com algumas restrições. A execução de um *kernel* exige que sejam definidos o número de blocos e o número de *threads* de cada bloco. Blocos e *threads* são empregados para se dividir os dados problema, neste trabalho o tecido, para execução paralela na GPU, sendo alocados nos multiprocessadores em tempo de execução. Cada multiprocessador pode executar apenas um bloco de cada vez e cada bloco só pode estar em um multiprocessador em um determinado ciclo da GPU (SANDERS; KANDROT, 2010).

2.6 ANÁLISE DE SENSIBILIDADE

A análise de sensibilidade (AS) é uma ferramenta crucial na quantificação de como variações nos parâmetros de entrada de um modelo afetam suas saídas (SALTELLI et al., 2004). Para aplicarmos a AS, os resultados do modelo devem ser representados por um escalar chamado de grandeza de interesse (GdI). Dessa forma, podemos dizer que uma determinada GdI Y depende de uma função que possui como variáveis os D parâmetros P_i do modelo. Escrito em uma notação matemática temos:

$$Y = f(P_1, \dots, P_D).$$

A AS é composta essencialmente por duas etapas: a primeira é a geração e execução do modelo com as amostras e a segunda se refere a forma de quantificar os resultados obtidos pelas amostras.

Existem vários métodos que podem ser usados para analisar a sensibilidade de um modelo matemático. Um método comum para amostragem de parâmetros é a abordagem de *one-at-a-time*, ou, um de cada vez, em tradução livre, que envolve a alteração de um parâmetro de entrada por vez e a observação das mudanças resultantes na saída do modelo. Em outras palavras, variamos cada parâmetro P_i ; $i \in [1, D]$ em Δ_i e, como consequência, temos uma alteração de ΔY_i na GdI do modelo:

$$Y + \Delta Y_1 = f(P_1 + \Delta_1, \dots, P_D).$$

Baseado nestas equações, podemos descrever a influência S_i de P_i em Y como a taxa de variação de Y diante da variação de P_i :

$$S_i = \frac{\Delta Y_i}{\Delta i}.$$

Pode-se notar que a equação da influência S_i descrita acima pode ser lida como uma aproximação local da derivada de Y em relação ao parâmetro P_i .

Esse é um método simples, que é limitado a explorar localmente o espaço de variação dos parâmetros, e portanto, limitado à uma avaliação da sensibilidade local, e também não é capaz de capturar as interações complexas entre os parâmetros de entrada que podem afetar a saída do modelo. Por exemplo, a alteração de um parâmetro pode ter pouco impacto na saída quando considerado isoladamente, mas pode ter um impacto significativo quando combinado com mudanças em outros parâmetros (SALTELLI et al., 2007).

Outras medidas, mais precisas, de quantificar a influência de cada parâmetro e suas combinações em determinada GdI, são os índices Sobol. Os índices Sobol de primeira ordem são descritos pela fórmula

$$S_i = \frac{V_{P_i}(E_{P_{\sim i}}(Y|P_i))}{V(Y)},$$

onde $E_{P_{\sim i}}(Y|P_i)$ representa o valor esperado para a GdI Y diante da variação de todos os parâmetros, exceto o parâmetro P_i , que possui um valor fixado. O termo V_{P_i} indica a variância de P_i , ou seja, o quanto o valor esperado de Y varia conforme fixamos diferentes valores para P_i e variamos os demais parâmetros. Por fim, dividimos o resultado pela variância da GdI ($V(Y)$) para normalizar a variância de acordo com a variância da GdI sem restrições em nenhum parâmetro, e, dessa forma, os valores de S_i ficam restritos no intervalo $[0, 1]$ (SALTELLI et al., 2007).

Analogamente, para estudar a influência conjunta de dois parâmetros na GdI é utilizado o índice Sobol de segunda ordem, descrito como:

$$S_{i,j} = \frac{V_{P_{i,j}}(E_{P_{\sim i,j}}(Y|P_{i,j}))}{V(Y)}.$$

Dado os valores mínimo e máximo de determinado parâmetro, pode-se construir um segmento de reta como os possíveis valores de variação de um parâmetro. Com dois parâmetros a serem estudados, pode-se utilizar esses valores máximos e mínimos para construir um retângulo que contém todos os possíveis valores que os parâmetros podem assumir. Estendendo para o caso de k parâmetros, teremos um hipercubo de k dimensões (SALTELLI et al., 2007).

Para cobrir de forma mais homogênea o espaço de parâmetros, ou seja, os possíveis valores de cada parâmetro, pode-se utilizar a amostragem estratificada multivariada. Nesta técnica, o espaço total de amostras (hipercubo) é dividido em estratos exclusivos e exaustivos, em outras palavras, as divisões aplicadas ao espaço amostral não podem deixar regiões sem estrato e não podemos ter sobreposição entre os estratos. Dessa forma, cada amostra terá uma, e apenas uma, classificação por estrato e portanto, garante-se uma cobertura mais homogênea de todo o espaço de amostras (SALTELLI et al., 2007).

O número de vértices de um hipercubo de k dimensões é 2^k , e portanto, é o número de vezes que o modelo deve ser executado para o caso em que deseja-se executar todas as combinações de valores máximos e mínimos de todos os parâmetros. Para um modelo composto por 20 parâmetros, seriam necessárias mais de 1 milhão de execuções do modelo. No entanto, os modelos podem ter uma característica não linear em relação à variação dos parâmetros entre os extremos do intervalo, ou seja, pontos internos do intervalo podem levar a uma variação da GdI maior do que os pontos extremos. Portanto, para modelos com muitos parâmetros são utilizadas outras formas para explorar de forma mais eficiente o espaço do hipercubo. Um exemplo é o *Latin hypercube sampling* (SALTELLI et al., 2007; IMAN, 1992). Outros métodos utilizados são o *Fourier Amplitude Sensitivity Test* (FAST) (CUKIER et al., 1973) e o método de Monte Carlo (SALTELLI et al., 2007).

O método de Monte Carlo com a sequência de Sobol estendida por Saltelli (SALTELLI, 2002) foi utilizado por explorar de forma homogênea e mais completa o espaço amostral, além de permitir a análise de interações entre os parâmetros. Neste método, é definida uma distribuição de probabilidade para cada parâmetro que se deseja conhecer a influência, e então diversas amostras são geradas baseando-se nestas distribuições. O método de Monte Carlo tem como grande desvantagem o alto custo computacional, devido ao número de amostras que devem ser geradas para que os índices de Sobol converjam. A sequência de Sobol estendida por Saltelli é utilizada para reduzir este número de amostras. Esta sequência gera as amostras de forma que as coletadas para calcular os índices de Sobol de primeira ordem sejam relevantes para calcular índices de mais alta ordem. Além disso, as amostras são geradas de forma mais homogênea, o que contribui para a eficiência do método (SALTELLI, 2002).

Cada amostra gerada é então utilizada no modelo e sua saída (GdI) é salva. Ao fim da execução de todas as amostras, é feita a análise de sensibilidade dos parâmetros utilizando como métrica os índices Sobol (SALTELLI et al., 2004; SALTELLI et al., 2007; SOBOL, 2001). Os índices Sobol são classificados em diversas ordens e são uma forma alternativa à avaliação local por derivada apresentada anteriormente. Os índices de primeira ordem descrevem a sensibilidade da GdI a variações de um único parâmetro. Os índices Sobol de segunda ordem descrevem a sensibilidade da GdI a variações de cada combinação 2 a 2 de parâmetros do modelo e assim por diante para os índices Sobol de mais alta ordem (SALTELLI et al., 2007).

3 MÉTODOS

3.1 MODELO COMPUTACIONAL

Nesta sessão é apresentado o modelo computacional proposto no trabalho representado pela Figura 1. O modelo que representa o compartimento do tecido é uma extensão do modelo apresentado por Lombardo et al. (2017), enquanto que o modelo que representa o compartimento do linfonodo é baseado no modelo apresentado por Quintela, Santos e Lobosco (2014). Um sistema de seis EDPs representa o tecido cerebral e um sistema de seis EDOs modela o linfonodo. O estudo da dinâmica espaço-temporal das células de defesa no tecido cerebral ocorre no domínio espacial $\vec{x} = (x, y) \in \Omega$ e no domínio temporal $t \in I$. No linfonodo, apenas a dinâmica temporal, no domínio temporal $t \in I^{LN}$ é investigada, seguindo o modelo de acoplamento proposto por Quintela, Santos e Lobosco (2014).

3.1.1 Acoplamento dos modelos

As hipóteses adotadas no modelo foram baseadas na literatura. O fluxo de células e moléculas entre os compartimentos do tecido e linfonodo ocorre através dos vasos sanguíneos e espaços perivasculares em contato com o tecido cerebral. De acordo com a literatura, as células dendríticas podem deixar o tecido através dos espaços perivasculares (JESSEN et al., 2015; LOUVEAU et al., 2015). Os anticorpos e células $T CD8^+$, por sua

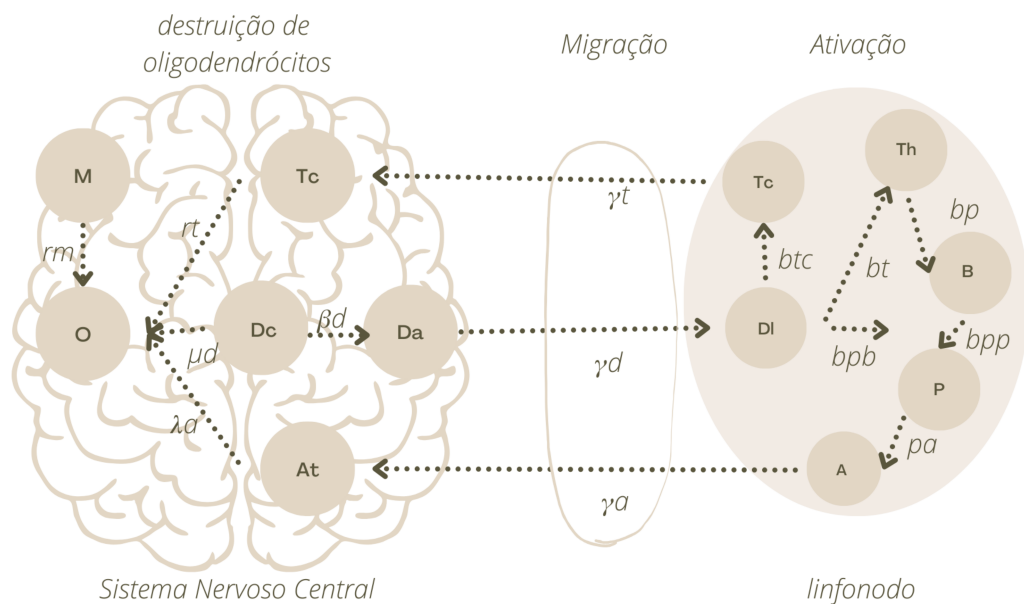


Figura 1 – Representação gráfica do modelo matemático. O compartimento que representa o SNC (parênquima cerebral), tem como objetivo representar a destruição dos oligodendrócitos com um sistema de equações diferenciais parciais. Por outro lado, no linfonodo é representada a ativação do sistema imune adaptativo com um sistema de equações diferenciais ordinárias.

vez, podem chegar no tecido através de vasos sanguíneos (BATOULIS; ADDICKS; KURTEN, 2010; GARG; SMITH, 2015; ARNETH, 2021). Além disso, os vasos sanguíneos e o espaço perivascular compõem 10% do tecido (MOISE; FRIEDMAN, 2021; JESSEN et al., 2015).

No SNC, os vasos sanguíneos são envolvidos pelo espaço perivascular, entretanto, devido ao alto nível de refinamento necessário para representar o espaço perivascular desta forma, assumiu-se que os espaços perivasculares estão adjacentes aos vasos sanguíneos como exibido na Figura 2. Devido à discretização do modelo, cada vaso sanguíneo e espaço perivascular é representado como um quadrado de área $h_x \times h_y$. Considera-se que 10% do tecido possui vasos sanguíneos, e um quadrado adjacente possui um espaço perivascular. As funções $\theta_{BV}(x, y)$ e $\theta_{PV}(x, y)$ são utilizadas para determinar se um ponto possui um vaso sanguíneo ou um espaço perivascular, respectivamente. Para um par ordenado (x, y) , se o valor da função for 1, o ponto possui a característica em questão. Caso o valor seja 0, o ponto não a possui (QUINTELA; SANTOS; LOBOSCO, 2014).

A partir destas funções são gerados dois valores referentes a área de contato de vasos sanguíneos (Equação (3.2)) e áreas perivasculares (Equação (3.1)), respectivamente, que são utilizados nos termos de migração das Equações (3.10), (3.12), (3.17).

$$\Sigma_{PV} = \int_{\Omega} \theta_{PV}(x, y) d\Omega, \quad (3.1)$$

$$\Sigma_{BV} = \int_{\Omega} \theta_{BV}(x, y) d\Omega, \quad (3.2)$$

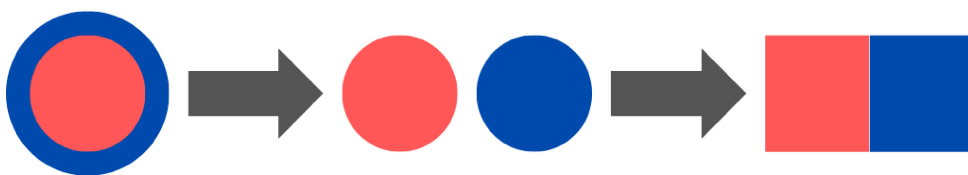


Figura 2 – Acoplamento dos modelos realizado com vasos sanguíneos, em vermelho, e espaços perivasculares, em azul. No cérebro os vasos sanguíneos são envolvidos pelo espaço perivascular (JESSEN et al., 2015; MACHADO-SANTOS et al., 2018; MOISE; FRIEDMAN, 2021). No modelo, fizemos uma simplificação e colocamos o espaço perivascular ao lado do vaso sanguíneo.

As migrações entre o tecido e o linfonodo ocorrem como ilustrado na figura 3. As células dendríticas ativadas migram do tecido para o linfonodo através das regiões perivasculares (azul). Por outro lado, as células T e os anticorpos chegam no tecido pelos vasos sanguíneos (vermelho).

3.1.2 Modelo matemático do tecido

As seguintes populações são representadas no tecido:

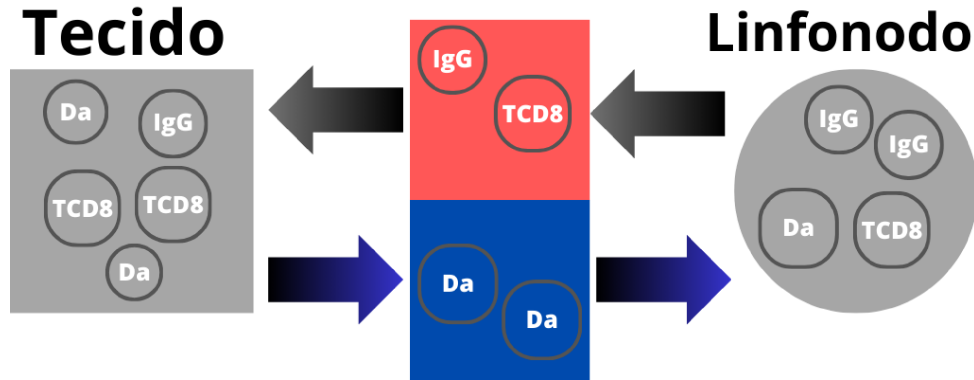


Figura 3 – As células dendríticas são capazes de sair do tecido e migrar para o linfonodo através do espaço perivascular, enquanto que as células T citotóxicas e os anticorpos deixam o linfonodo e migram para o tecido cerebral através dos vasos sanguíneos (SOMPAYRAC, 2019; QUINTELA; SANTOS; LOBOSCO, 2014; LUDEWIG et al., 2016)

Micróglia: $M(\vec{x}, t)$;

Células T citotóxicas, ou $T CD8^+$: $T(\vec{x}, t)$;

Oligodendrócitos destruídos: $O(\vec{x}, t)$;

Anticorpos: $A_t(\vec{x}, t)$;

Células Dendríticas Convencionais: $D_C(\vec{x}, t)$;

Células Dendríticas Ativadas: $D_A(\vec{x}, t)$.

Neste modelo, supomos que o gatilho para o início do dano é a ativação da micróglia, por isso, esta é a única população com condição inicial diferente de zero.

3.1.2.1 Micróglia ($M(\vec{x}, t)$)

A Equação (3.3) representa a dinâmica da micróglia no tecido:

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{\partial M(\vec{x}, t)}{\partial t} = d_M \Delta M(\vec{x}, t) - \nabla \cdot (\Psi(M(\vec{x}, t)) \nabla O(\vec{x}, t)) \\ \quad - c_M M(\vec{x}, t) + \mu_M M(\vec{x}, t) (\bar{M} - M(\vec{x}, t)), \quad \text{em } \Omega \times I, \\ \Psi(M(\vec{x}, t)) = \psi \frac{M(\vec{x}, t)}{\bar{M} + M(\vec{x}, t)}, \\ (\Psi(M(\vec{x}, t)) \nabla O - d_M \nabla M(\vec{x}, t)) \cdot \vec{\eta} = 0, \quad \text{em } \partial\Omega \times I. \end{array} \right. \quad (3.3)$$

A Equação (3.4) representa a condição inicial do modelo:

$$M(\vec{x}, 0) = \begin{cases} 0.3\bar{M}, & \text{se } (x - x_0)^2 + (y - y_0)^2 \leq 5, \\ 0, & \text{caso contrário.} \end{cases} \quad \text{em } \Omega, \quad (3.4)$$

O termo $d_M \Delta M(\vec{x}, t)$ representa a difusão da micróglia no tecido com taxa d_M . O segundo termo representa o efeito da quimiotaxia na micróglia decorrente da presença das citocinas pró-inflamatórias liberadas pelos oligodendrócitos destruídos. No termo $\Psi(M(\vec{x}, t))$, ψ representa a unificação de dois parâmetros: a concentração das citocinas produzidas pela destruição de um oligodendrócito e a quimioatração da micróglia por essas citocinas. Esta simplificação do modelo foi feita baseada na ideia de que as citocinas só estarão presentes em locais onde as células do sistema imune estão atacando os oligodendrócitos. Além disso, este termo foi escolhido por representar o fenômeno de superlotação: quando $M(\vec{x}, t)$ assume valores altos, a advecção ocorre de forma controlada, pois o termo que sofre advecção se aproxima do valor 0,5. O terceiro termo representa o decaimento natural de micróglia na taxa c_M . Por fim, o último termo representa o controle logístico, em relação à concentração média experimental \bar{M} , da concentração micróglia com taxa μ_M , onde \bar{M} é a concentração experimental aproximada de micróglia no tecido.

3.1.2.2 Células T citotóxicas ($T(\vec{x}, t)$)

O processo de migração das células T $CD8^+$ e suas dinâmicas espaciais são representadas pela Equação (3.5):

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{\partial T(\vec{x}, t)}{\partial t} = d_T \Delta T(\vec{x}, t) - \nabla \cdot (\Psi(T(\vec{x}, t)) \nabla O(\vec{x}, t)) \\ \quad + \gamma_T \theta_{BV}(x, y) (T_C^L(t) - T(\vec{x}, t)), \quad \text{em } \Omega \times I, \\ \Psi(T(\vec{x}, t)) = \psi \frac{T(\vec{x}, t)}{\bar{T}_c + T(\vec{x}, t)}, \\ (\Psi(T(\vec{x}, t)) \nabla O - d_T \nabla T(\vec{x}, t)) \cdot \vec{\eta} = 0, \quad \text{em } \partial\Omega \times I, \\ T(\vec{x}, 0) = 0, \quad \text{em } \Omega \times I. \end{array} \right. \quad (3.5)$$

Os dois primeiros termos da Equação (3.5) representam, respectivamente, a difusão de células T $CD8^+$, na taxa d_T , e a quimiotaxia em relação as citocinas pró-inflamatórias liberadas pelos oligodendrócitos destruídos. No termo $\Psi(T(\vec{x}, t))$, \bar{T}_c é a concentração experimental aproximada de células T $CD8^+$ no tecido e ψ representa a unificação de dois parâmetros: a concentração das citocinas produzidas pela destruição de um oligodendrócito e a quimioatração das células T $CD8^+$ por essas citocinas. As células T $CD8^+$ vêm do linfonodo pelos vasos sanguíneos e destroem os seus antígenos cognatos, que neste caso são os oligodendrócitos. O último termo desta equação representa a migração das células T $CD8^+$ para o tecido cerebral com taxa γ_T . O termo $T_C^L(t)$ se refere a população de células T $CD8^+$ presentes no linfonodo e está descrita em mais detalhes na Equação (3.12).

3.1.2.3 Oligodendrócitos destruídos ($O(\vec{x}, t)$)

A Equação (3.6) modela o ataque sofrido pelos oligodendrócitos por algumas células do sistema imune. Nesta equação, O representa os oligodendrócitos destruídos.

$$\begin{cases} \frac{\partial O(\vec{x}, t)}{\partial t} = (r_M + \lambda_{A_t|M} A_t(\vec{x}, t)) F(M(\vec{x}, t)) (\bar{O} - O(\vec{x}, t)) \\ \quad + r_T F(T(\vec{x}, t)) (\bar{O} - O(\vec{x}, t)), & \text{em } I, \\ F(M(\vec{x}, t)) = \frac{M(\vec{x}, t)^2}{\bar{M} + M(\vec{x}, t)}, \quad F(T(\vec{x}, t)) = \frac{T(\vec{x}, t)^2}{\bar{T}_c + T(\vec{x}, t)}, \\ O(\vec{x}, 0) = 0, & \text{em } \Omega \times I. \end{cases} \quad (3.6)$$

O parâmetro r_M indica a agressividade com que a micróglia fagocita os oligodendrócitos no termo $r_M F(M(\vec{x}, t)) (\bar{O} - O(\vec{x}, t))$. O termo $\lambda_{A_t|M} A_t(\vec{x}, t) F(M(\vec{x}, t)) (\bar{O} - O(\vec{x}, t))$ representa a fagocitose dos oligodendrócitos na presença de anticorpos que estão opsonizando os oligodendrócitos. O termo $r_T F(T(\vec{x}, t)) (\bar{O} - O(\vec{x}, t))$ representa a apoptose dos oligodendrócitos na taxa r_T pelas células $T CD8^+$, independente deles estarem ou não opsonizados. Por fim, \bar{O} indica a concentração experimental aproximada de oligodendrócitos.

3.1.2.4 Anticorpos ($A_t(\vec{x}, t)$)

Os anticorpos que migram para o tecido cerebral estão descritos na Equação (3.7):

$$\begin{cases} \frac{\partial A_t(\vec{x}, t)}{\partial t} = d_{A_t} \Delta A_t(\vec{x}, t) - \lambda_{A_t|M} F(M(\vec{x}, t)) A_t(\bar{O} - O(\vec{x}, t)) \\ \quad + \gamma_{A_t} \theta_{BV}(x, y) (A^L(t) - A_t(\vec{x}, t)), & \text{em } \Omega \times I, \\ F(M(\vec{x}, t)) = \frac{M(\vec{x}, t)^2}{\bar{M} + M(\vec{x}, t)}, \\ \nabla A_t(\vec{x}, t) \cdot \vec{\eta} = 0, & \text{em } \partial\Omega \times I, \\ A_t(\vec{x}, 0) = 0, & \text{em } \Omega. \end{cases} \quad (3.7)$$

O primeiro termo da equação representa a taxa $\lambda_{A_t|M}$ de decaimento dos anticorpos devido a opsonização dos oligodendrócitos. Estes são posteriormente fagocitados pela micróglia junto com os oligodendrócitos. O termo $d_{A_t} \Delta A_t(\vec{x}, t)$ representa a difusão de anticorpos no tecido na taxa d_{A_t} . O último termo representa a migração de anticorpos do linfonodo para o tecido através dos vasos sanguíneos a taxa γ_{A_t} . A função $\theta_{BV}(x, y)$ determina se o ponto está ou não em contato com um vaso sanguíneo. A população $A^L(t)$ se refere aos anticorpos presentes no linfonodo e é descrita em mais detalhes na Equação (3.17).

3.1.2.5 Células dendríticas convencionais ($D_C(\vec{x}, t)$)

As células dendríticas convencionais ficam próximas do tecido cerebral e são recrutadas após a sinalização do estado inflamatório. Sua dinâmica é apresentada na Equação (3.8):

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{\partial D_C(\vec{x}, t)}{\partial t} = d_{DC} \Delta D_C(\vec{x}, t) - \nabla \cdot (\Psi(D_C(\vec{x}, t)) \nabla O(\vec{x}, t)) \\ \quad + \mu_D O(\vec{x}, t) (\bar{D}_C - D_C(\vec{x}, t)) - \beta_D O(\vec{x}, t) D_C(\vec{x}, t) \\ \quad - c_{DC} D_C(\vec{x}, t), \quad \text{em } \Omega \times I, \\ \Psi(D_C(\vec{x}, t)) = \psi \frac{D_C(\vec{x}, t)}{\bar{D}_C + D_C(\vec{x}, t)}, \\ (\Psi(D_C(\vec{x}, t)) \nabla O - d_{DC} \nabla D_C(\vec{x}, t)) \cdot \vec{\eta} = 0, \quad \text{em } \partial\Omega \times I, \\ D_C(\vec{x}, 0) = 0, \quad \text{em } \Omega. \end{array} \right. \quad (3.8)$$

Nesta equação, o termo $d_{DC} \Delta D_C(\vec{x}, t)$ representa a difusão das células dendríticas. No termo $\Psi(D_C(\vec{x}, t))$, ψ representa a unificação de dois parâmetros: a concentração das citocinas produzidas pela destruição de um oligodendrócito e a quimioatração das células dendríticas convencionais por essas citocinas. O termo $\mu_D O(\vec{x}, t) (\bar{D}_C - D_C(\vec{x}, t))$ representa a homeostase de células dendríticas no tecido cerebral a uma taxa μ_D , onde \bar{D}_C indica a concentração experimental aproximada de células dendríticas no tecido. O termo $O(\vec{x}, t)$ indica uma proliferação mais rápida de células dendríticas de acordo com a concentração de citocinas liberadas pelos oligodendrócitos destruídos. O parâmetro β_D no termo $\beta_D O(\vec{x}, t) D_C(\vec{x}, t)$ indica a taxa com que as células dendríticas convencionais se tornam ativadas ao coletar os restos dos oligodendrócitos destruídos e também está presente na Equação (3.9). O último termo se refere ao decaimento natural de células dendríticas a uma taxa c_{DC} .

3.1.2.6 Células dendríticas ativadas ($D_A(\vec{x}, t)$)

As células dendríticas ativadas possuem um papel fundamental no tecido e no linfonodo. Suas dinâmicas no tecido são representadas na Equação (3.9):

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{\partial D_A(\vec{x}, t)}{\partial t} = d_{DA} \Delta D_A(\vec{x}, t) + \beta_D O(\vec{x}, t) D_C(\vec{x}, t) - c_{DA} D_A(\vec{x}, t) \\ \quad + \gamma_D \theta_{PV}(x, y) (D^L(t) - D_A(\vec{x}, t)), \quad \text{em } \Omega \times I, \\ \nabla D_A(\vec{x}, t) \cdot \vec{\eta} = 0, \quad \text{em } \partial\Omega \times I, \\ D_A(\vec{x}, 0) = 0, \quad \text{em } \Omega. \end{array} \right. \quad (3.9)$$

A constante d_{DA} , do primeiro termo, representa o coeficiente de difusão das células dendríticas ativadas. O termo $\beta_D O(\vec{x}, t) D_C(\vec{x}, t)$ se refere a taxa de ativação das células

dendríticas convencionais ao coletar os restos dos oligodendrócitos destruídos. O termo $\gamma_D \theta_{PV}(x, y)(D^L(t) - D_A(\vec{x}, t))$ se refere a migração de células dendríticas ativadas para o linfonodo, na taxa γ_D , onde fazem seu papel de apresentadora de antígenos. A população $D^L(t)$ se refere às células dendríticas presentes no linfonodo, sendo descrita em mais detalhes na Equação (3.10). O último termo representa o decaimento natural de células dendríticas ativadas a uma taxa c_{DA} .

3.1.3 Modelo do linfonodo

Baseando-se em Quintela, Santos e Lobosco (2014), para compreender as dinâmicas da ativação do sistema imune adaptativo através da apresentação de antígenos no linfonodo, modelamos as seguintes populações neste segundo compartimento do modelo:

Células Dendríticas: $D^L(t)$;

Células T citotóxicas, ou $T CD8^+$: $T_C^L(t)$;

Células T *helper*, ou $T CD4^+$: $T_H^L(t)$;

Células B: $B(t)$;

Plasmócitos: $P(t)$;

Anticorpos: $A_t(t)$.

3.1.3.1 Células dendríticas ($D^L(t)$)

Chegando no linfonodo, as células dendríticas (D^L) vão apresentar os antígenos que foram capturados para os linfócitos, conforme descrito nas equações:

$$\frac{dD^L(t)}{dt} = \gamma_D(D^T - D^L(t))\frac{\Sigma_{PV}}{\Sigma_{LN}} - c_{DL}D^L(t), \text{ em } I^{LN}, \quad (3.10)$$

$$D^T = \frac{1}{\Sigma_{PV}} \int_{\Omega} \theta_{PV}(x, y) D_A(\vec{x}, t) d\Omega, \quad (3.11)$$

$$D^L(0) = 0.$$

As células dendríticas que saem do tecido cerebral, segundo a Equação (3.10), migram para o linfonodo com taxa γ_D . Este termo está diretamente ligado ao último termo da Equação (3.9). O segundo termo indica o decaimento natural de células dendríticas no linfonodo com taxa c_{DL} . O valor de Σ_{PV} é definido na equação (3.1) que representa a área do tecido em contato com os espaços perivasculares. A concentração média de células dendríticas ativadas no tecido em contato com os espaços perivasculares é descrita pela Equação (3.11). Por fim, Σ_{LN} é a área do linfonodo (QUINTELA; SANTOS; LOBOSCO, 2014).

3.1.3.2 Células T citotóxicas ($T_C^L(t)$)

As células T $CD8^+$ presentes no tecido são oriundas do linfonodo. A dinâmica das T $CD8^+$ é descrita na Equação (3.12):

$$\begin{aligned} \frac{dT_C^L(t)}{dt} = & \alpha_{T_c}(T_C^* - T_C^L(t)) + b_{T_c}(\rho_{T_c}T_C^L(t)D^L(t) - T_C^L(t)D^L(t)) \\ & - \gamma_T(T_C^L(t) - T_C^T)\frac{\Sigma_{BV}}{\Sigma_{LN}}, \text{ em } I^{LN}, \end{aligned} \quad (3.12)$$

$$\begin{aligned} T_C^T &= \frac{1}{\Sigma_{BV}} \int_{\Omega} \theta_{BV}(x, y)T(\vec{x}, t)d\Omega, \\ T_C^L(0) &= 0. \end{aligned} \quad (3.13)$$

O primeiro termo da Equação (3.12) se refere a homeostase das células T $CD8^+$, com taxa α_{T_c} , onde T_C^* é a concentração de células T $CD8^+$ no estado de equilíbrio. O segundo termo representa a ativação das células T $CD8^+$, onde b_{T_c} representa a taxa de ativação das células e ρ_{T_c} é o número de descendentes de células criadas por uma única divisão. O último termo se relaciona com a Equação (3.5) na medida em que as células que são subtraídas desta equação são somadas à equação anterior, realizando assim a migração entre o linfonodo e o tecido. O termo Σ_{BV} representa a área de contato dos vasos sanguíneos com o tecido, como mostrado na Equação (3.2). A Equação (3.13) descreve a média de células T $CD8^+$ no tecido em contato com os vasos sanguíneos. O valor $T(\vec{x}, t)$ se refere a concentração de células T $CD8^+$ em cada ponto do tecido e é explicado em mais detalhes na Equação (3.5).

3.1.3.3 Células T helper ($T_H^L(t)$)

Após serem ativadas pelas células dendríticas, as células T $CD4^+$ começam seu papel de ativação das células B. Esse mecanismo é descrito na Equação (3.14):

$$\begin{aligned} \frac{dT_H^L(t)}{dt} = & \alpha_{T_h}(T_H^* - T_H^L(t)) + b_{T_h}(\rho_{T_h}T_H^L(t)D^L(t) - T_H^L(t)D^L(t)) \\ & - b_{\rho}T_H^L(t)D^L(t)B(t), \text{ em } I^{LN}, \end{aligned} \quad (3.14)$$

$$T_H^L(0) = 0.$$

O primeiro termo descreve a replicação de células T $CD4^+$, para manutenção da homeostase, a uma taxa α_{T_h} na ausência de estimulação antigênica, onde T_H^* representa o valor de células T $CD4^+$ no estado de equilíbrio. No segundo termo, b_{T_h} representa a taxa de ativação das células T $CD4^+$ e ρ_{T_h} é o número de descendentes de células T $CD4^+$ criadas por uma única divisão. O último termo representa o gasto de células T $CD4^+$ para a ativação de células B.

3.1.3.4 Células B ($B(t)$)

Com as células $T CD4^+$ ativadas, as células B começam a ser estimuladas e a se diferenciar em plasmócitos produtores de anticorpos, como mostrado na Equação (3.15):

$$\begin{aligned} \frac{dB(t)}{dt} &= \alpha_B(t)(B^* - B(t)) + b_\rho^b(\rho_B T_H^L(t) D^L(t) \\ &\quad - T_H^L(t) D^L(t) B(t)), \text{ em } I^{LN}, \\ B(0) &= 0. \end{aligned} \quad (3.15)$$

O primeiro termo representa a homeostase das células B, que ocorre com taxa α_B . Neste termo, B^* indica a concentração de células B no estado de equilíbrio. O segundo termo modela a estimulação de células B pelas células dendríticas e células $T CD4^+$ com taxa b_ρ^b . O número de novas células B que são criadas devido a essa estimulação é representada por ρ_B .

3.1.3.5 Plasmócitos ($P(t)$)

Os plasmócitos são criados pela diferenciação de células B estimuladas na presença de células $T CD4^+$ e células dendríticas, como é mostrado na Equação (3.16):

$$\begin{aligned} \frac{dP(t)}{dt} &= \alpha_P(P^* - P(t)) + b_\rho^p \rho_P T_H^L(t) D^L(t) B(t), \text{ em } I^{LN}, \\ P(0) &= 0. \end{aligned} \quad (3.16)$$

O primeiro termo representa a manutenção de homeostase dos plasmócitos, onde P^* é a concentração de plasmócitos no estado de equilíbrio, com taxa α_P . O último termo deriva da Eq. (3.15), representando o processo de diferenciação.

3.1.3.6 Anticorpos ($A_t(t)$)

Os anticorpos produzidos pelos plasmócitos e que posteriormente migrarão para o tecido estão representados na Equação (3.17):

$$\frac{dA^L(t)}{dt} = \rho_{AL} P(t) - c_{AL} A^L(t) - \gamma_{A_t} (A^L(t) - A^T) \frac{\Sigma_{BV}}{\Sigma_{LN}}, \text{ em } I^{LN}, \quad (3.17)$$

$$\begin{aligned} A^T &= \frac{1}{\Sigma_{BV}} \int_{\Omega} \theta_{BV}(x, y) A_t(\vec{x}, t) d\Omega, \\ A_t(0) &= 0. \end{aligned} \quad (3.18)$$

Nestas equações, $\rho_{AL} P$ e $c_{AL} A^L$ modelam, respectivamente, a produção de anticorpos pelos plasmócitos a uma taxa ρ_{AL} e o decaimento natural dos anticorpos a uma taxa c_{AL} .

O último termo representa a conexão entre o linfonodo e o parênquima cerebral. O fluxo de migração ocorre com taxa γ_{A_t} e está relacionada à Equação (3.7). A Equação (3.18) representa o cálculo da população média de anticorpos no tecido em contato com os vasos sanguíneos.

Tabela 1 – Parênquima cerebral: parâmetros do modelo.

Nome	Valor	Sentido biológico	Referência
μ_M	$4.32e^{-3} \frac{mm^2}{célula \cdot dia}$	Taxa de recrutamento de micróglia	(LOMBARDO et al., 2017)
μ_D	$4.32e^{-1} \frac{mm^2}{célula \cdot dia}$	Taxa de recrutamento de células dendríticas convencionais	(LOMBARDO et al., 2017)
β_D	$10^{-4} \frac{mm^2}{célula \cdot dia}$	Taxa de ativação de células dendríticas	Estimado
r_M	$5.7e^{-3} \frac{mm^2}{célula \cdot dia}$	Taxa de fagocitose por parte da micróglia	(LOMBARDO et al., 2017)
$\lambda_{A_t M}$	$5.7e^{-3} \frac{mm^4}{célula^2 \cdot dia}$	Taxa de opsonização de oligodendrócitos	(LOMBARDO et al., 2017)
r_T	$0.1 \frac{mm^2}{célula \cdot dia}$	$CD8^+$ Taxa de indução de apoptose das células T $CD8^+$	Estimado
c_{DA}	$10^{-1} \frac{1}{dia}$	Taxa de decaimento natural de células dendríticas ativadas	Estimado
c_{DC}	$10^{-1} \frac{1}{dia}$	Taxa de decaimento natural de células dendríticas convencionais	Estimado
c_M	$10^{-1} \frac{1}{dia}$	Taxa de decaimento natural de micróglia	Estimado
\bar{M}	$350 \text{ célula } mm^{-2}$	Concentração experimental aproximada de micróglia	(LOMBARDO et al., 2017)
\bar{O}	$400 \text{ célula } mm^{-2}$	Concentração experimental aproximada de oligodendrócitos	(LOMBARDO et al., 2017)
\bar{D}_c	$33 \text{ célula } mm^{-2}$	Concentração experimental aproximada de células dendríticas	(TESTA et al., 2020)
\bar{T}	$37 \text{ célula } mm^{-2}$	Concentração experimental aproximada de células T $CD8^+$	(SONG et al., 2015)

3.1.4 Resolução numérica

Ambos os modelos e seu acoplamento foram implementados em C usando o compilador gcc versão 12.3.0 ¹. O método numérico utilizado para resolver as equações diferenciais é o método das diferenças finitas de forma explícita em conjunto com o método das linhas (HOLMES, 2007).

Como descrito anteriormente, para todas as populações do tecido em ambos os modelos, foi utilizada a condição de contorno de Neumann homogênea. A malha utilizada

¹ Repositório: <https://github.com/Matheus-Avila/AutoImmunityModel>

Tabela 2 – Parênquima cerebral: parâmetros de difusão e quimiotaxia.

Nome	Valor	Sentido biológico	Referência
D_M	$1.5206e^{-2\frac{mm^2}{dia}}$	Coefficiente de difusão da micróglia	(MOGHE; NELSON; TRANQUILLO, 1995)
D_{DC}	$1.5206e^{-2\frac{mm^2}{dia}}$	Coefficiente de difusão das células dendríticas convencionais	(MOGHE; NELSON; TRANQUILLO, 1995)
D_{DA}	$1.5206e^{-2\frac{mm^2}{dia}}$	Coefficiente de difusão da células dendríticas ativadas	(MOGHE; NELSON; TRANQUILLO, 1995)
D_T	$1.5206e^{-2\frac{mm^2}{dia}}$	Coefficiente de difusão das células T $CD8^+$	(MOGHE; NELSON; TRANQUILLO, 1995)
D_{At}	$1.5206e^{-2\frac{mm^2}{dia}}$	Coefficiente de difusão dos anticorpos	Estimado
Ψ	$3e^{-2\frac{mm^2}{célula\cdot dia}}$	Taxa de quimiotaxia devido a citocinas pró-inflamatórias	(MOGHE; NELSON; TRANQUILLO, 1995)

no modelo do tecido foi de $20 \text{ mm} \times 20 \text{ mm}$ com discretização $h_x = h_y = h = 0.05 \text{ mm}$ e discretização temporal $h_t = 2 \times 10^{-6} \text{ dia}$.

Com o objetivo de melhorar o desempenho sem comprometer a precisão no resultado, as equações no linfonodo foram resolvidas com uma discretização temporal diferente da usada no tecido. Desta forma, no linfonodo temos $h_t^{LN} = 100 \times h_t \implies h_t^{LN} = 2 \times 10^{-4} \text{ dia}$. Em ambos os modelos, o tempo de simulação foi de 28 dias .

A malha é representada no domínio $\Omega \subset \mathbb{R}^2$ e discretizada em um conjunto de pontos igualmente espaçados definido por $S = \{(x_i, y_j); i = 0, \dots, N_x; j = 0, \dots, N_y\}$, onde N_x e N_y representam o número de intervalos de tamanho h_x e h_y . O tempo no tecido é representado pelo conjunto $I \subset \mathbb{R}$ discretizado pelo conjunto de pontos igualmente espaçados definido por $P = \{t_i; i = 0, \dots, F_t\}$, com F_t sendo o número de intervalos de tamanho h_t . De forma análoga, o tempo no linfonodo é representado pelo conjunto $I^{LN} \subset \mathbb{R}$ discretizado pelo conjunto de pontos igualmente espaçados definido por $P^{LN} = \{t_i; i = 0, \dots, F_t^{LN}\}$, com F_t^{LN} sendo o número de intervalos de tamanho h_t^{LN} .

Quando se trata da resolução explícita usando o método das diferenças finitas, alguns cuidados devem ser tomados para garantir a estabilidade do método. A condição de *Courant–Friedrichs–Lewy* (CFL) provê uma condição necessária para determinar se a solução numérica do termo, dado um determinado h_t e h_x , será estável (LEVEQUE, 2007; HOLMES, 2007).

Para o termo advectivo das equações espaciais temos que verificar a condição de

Tabela 3 – Modelo do linfonodo: parâmetros de migração, decaimento natural e ativação de cada célula.

Nome	Valor	Sentido biológico	Referência
γ_D	$10^{-1} \frac{1}{\text{dia}}$	Taxa de migração das células dendríticas	Estimado
γ_{A_t}	$0.3 \frac{1}{\text{dia}}$	Taxa de migração dos anticorpos	Estimado
γ_T	$\frac{1}{\text{dia}}$	Taxa de migração das células T $CD8^+$	Estimado
b_T	$1.7e^{-1} \frac{\text{mm}^2}{\text{célula} \cdot \text{dia}}$	Taxa de ativação das células T $CD4^+$	(QUINTELA; SANTOS; LOBOSCO, 2014)
b_{T_c}	$10^{-3} \frac{\text{mm}^2}{\text{célula} \cdot \text{dia}}$	Taxa de ativação das células T $CD8^+$	Estimado
b_ρ	$0.6 \frac{\text{mm}^4}{\text{célula}^2 \cdot \text{dia}}$	Taxa de ativação das células B pelas células T $CD4^+$	Estimado
b_ρ^b	$3.02 \frac{\text{mm}^4}{\text{célula}^2 \cdot \text{dia}}$	Taxa de estimulação das células B	Estimado
b_ρ^p	$1.02 \frac{\text{mm}^4}{\text{célula}^2 \cdot \text{dia}}$	Taxa de estimulação dos plasmócitos	Estimado
ρ_T	2.0	Cópias de células T $CD4^+$ criadas em uma única divisão	(QUINTELA; SANTOS; LOBOSCO, 2014)
ρ_{T_c}	2.0	Cópias de células T $CD8^+$ criadas em uma única divisão	Estimado
ρ_B	$11 \frac{\text{célula}}{\text{mm}^2}$	Número de células B oriundas da estimulação	(QUINTELA; SANTOS; LOBOSCO, 2014)
ρ_P	3	Número de plasmócitos oriundos da estimulação	(QUINTELA; SANTOS; LOBOSCO, 2014)
ρ_{A^L}	$5.1e^{-2} \frac{1}{\text{dia}}$	Taxa de produção de anticorpos	(QUINTELA; SANTOS; LOBOSCO, 2014)
c_{DL}	$10^{-1} \frac{1}{\text{dia}}$	Taxa de decaimento natural de células dendríticas no linfonodo	Estimado
c_{AL}	$10^{-1} \frac{1}{\text{dia}}$	Taxa de decaimento natural de anticorpos	Estimado
Σ_{LN}	40	Área do linfonodo	Estimado

CFL, que é dada por:

$$\text{Max}(\nabla O)\chi \left(\frac{h_t}{h_x} + \frac{h_t}{h_y} \right) \leq 1 \implies \text{Max}(\nabla O)\chi \frac{h_t}{h_x} \leq \frac{1}{2}. \quad (3.19)$$

Sabendo que $h_t = 2 \times 10^{-6}$, $h_x = h_y = 0.05$, $\chi = 0.03$ e que O varia de 0 a 400, $\text{Max}(\nabla O) = 4000$, portanto, temos que:

$$0,0048 \leq \frac{1}{2}.$$

Tabela 4 – Modelo do linfonodo. Parâmetros de homeostase.

Nome	Valor	Sentido biológico	Referência
α_{Th}	$10^{-1} \frac{1}{\text{dia}}$	Taxa de homeostase das células T $CD4^+$	(QUINTELA; SANTOS; LOBOSCO, 2014)
α_{Tc}	$10^{-1} \frac{1}{\text{dia}}$	Taxa de homeostase das células T $CD4^+$	Estimado
α_B	$10^{-1} \frac{1}{\text{dia}}$	Taxa de homeostase das células B	(QUINTELA; SANTOS; LOBOSCO, 2014)
α_P	$\frac{1}{\text{dia}}$	Taxa de homeostase dos plasmócitos	(QUINTELA; SANTOS; LOBOSCO, 2014)
T_h^*	$70 \frac{\text{célula}}{\text{mm}^2}$	Concentração em homeostase das células T $CD4^+$	(QUINTELA; SANTOS; LOBOSCO, 2014)
T_C^*	$40 \frac{\text{célula}}{\text{mm}^2}$	Concentração em homeostase das células T $CD8^+$	Estimado
B^*	$25 \frac{\text{célula}}{\text{mm}^2}$	Concentração em homeostase das células B	(ELLRICHMANN et al., 2019)
P^*	$2.5 \frac{\text{célula}}{\text{mm}^2}$	Concentração em homeostase dos plasmócitos	Estimado

Um método semelhante pode ser usado para o verificar a estabilidade da difusão:

$$d_M \left(\frac{h_t}{h_x^2} + \frac{h_t}{h_y^2} \right) \leq \frac{1}{2} \implies d_M \frac{h_t}{h_x^2} \leq \frac{1}{4}.$$

Sabendo que $h_t = 2 \times 10^{-6}$, $h_x = 0.05$ e $d_M = 0.0152$, como apresentado acima e na Tabela 2, temos que:

$$0,00001216 \leq \frac{1}{4}.$$

Dada a presença de termos advectivos e difusivos, uma outra condição, desta vez relacionando a velocidade de advecção com o coeficiente de difusão, se faz necessária (ALVES et al., 2016). A condição é descrita abaixo:

$$h_t \leq \frac{2d_M}{(\text{Max}(\nabla O)\chi)^2} \implies 2 \times 10^{-6} \leq 2.11 \times 10^{-6}. \quad (3.20)$$

Para executar os termos espaciais do modelo com o método das diferenças finitas, utilizamos aproximações baseadas no polinômio de Taylor. Este polinômio é usado para aproximar uma função por um polinômio de grau definido próximo a um ponto x_i qualquer do domínio da função (LEVEQUE, 2007).

No caso do operador de difusão, é necessário definir um polinômio de Taylor para cada dimensão do domínio espacial. Considerando os pontos $(x_{i-1}, y_j), (x_i, y_j), (x_{i+1}, y_j) \in S$, onde $x_{i+1} - x_i = h$ e a variável y é fixada, definimos um polinômio de Taylor de grau 2 no ponto (x_i, y_j) e o avaliamos nos pontos (x_{i-1}, y_j) e (x_{i+1}, y_j) sobre a função que descreve a concentração da micróglia:

$$P_2(x_{i+1}, y) = M(x_i, y) + \frac{\partial M(x_i, y)}{\partial x} \frac{h}{1!} + \frac{\partial^2 M(x_i, y)}{\partial x^2} \frac{h^2}{2!}, \quad (3.21)$$

$$P_2(x_{i-1}, y) = M(x_i, y) - \frac{\partial M(x_i, y)}{\partial x} \frac{h}{1!} + \frac{\partial^2 M(x_i, y)}{\partial x^2} \frac{h^2}{2!}. \quad (3.22)$$

Somando as Equações (3.22) e (3.21) temos:

$$P_2(x_{i+1}, y) + P_2(x_{i-1}, y) = 2M(x_i, y) + \frac{\partial^2 M(x_i, y)}{\partial x^2} h^2.$$

Isolando o termo com a derivada de segunda ordem e substituindo a aproximação do polinômio pelo valor real $M(x, y)$, temos:

$$\frac{\partial^2 M(x_i, y)}{\partial x^2} = \frac{1}{h^2} (M(x_{i+1}, y) + M(x_{i-1}, y) - 2M(x_i, y)).$$

Desenvolvendo de maneira análoga para os pontos no eixo y , chegamos a uma fórmula análoga e, portanto, teremos a seguinte aproximação para o operador de difusão:

$$\Delta M = \frac{\partial^2 M}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 M}{\partial y^2} = \frac{1}{h^2} (M_{i+1,j} + M_{i-1,j} - 4M_{i,j} + M_{i,j+1} + M_{i,j-1}). \quad (3.23)$$

O operador de quimiotaxia é resolvido da seguinte forma:

$$\nabla \cdot (\chi(M) \nabla O) \implies \nabla O \cdot \nabla \chi(M) + \chi(M) \Delta O, \quad (3.24)$$

onde

$$\nabla O = \left[\frac{\partial O}{\partial x}, \frac{\partial O}{\partial y} \right],$$

$$\nabla \chi(M) = \left[\frac{\partial \chi(M)}{\partial x}, \frac{\partial \chi(M)}{\partial y} \right].$$

O segundo termo da Equação (3.24) é formado pelo produto de $\chi \frac{M}{M+M}$ pelo operador difusivo (Laplaciano), explicado na Equação (3.23), quando aplicado aos oligodendrócitos destruídos. Por outro lado, para aproximar $\frac{\partial O}{\partial x}$ é necessário definir um polinômio de Taylor de grau 1. Tomando os pontos $(x_{i-1}, y_j), (x_i, y_j), (x_{i+1}, y_j) \in S$, onde $x_{i+1} - x_i = h$ e a variável y é fixada, definimos o polinômio no ponto (x_i, y_j) e o avaliamos nos pontos (x_{i-1}, y_j) e (x_{i+1}, y_j) sobre a função que descreve a concentração da micróglia:

$$P_1(x_{i+1}, y) = M(x_i, y) + \frac{\partial M(x_i, y)}{\partial x} \frac{h}{1!}, \quad (3.25)$$

$$P_1(x_{i-1}, y) = M(x_i, y) - \frac{\partial M(x_i, y)}{\partial x} \frac{h}{1!}. \quad (3.26)$$

Fazendo equação (3.25) - equação (3.26), chegamos em:

$$P_1(x_{i+1}, y) - P_1(x_{i-1}, y) = 2 \frac{\partial M(x_i, y)}{\partial x} \frac{h}{1!}.$$

Isolando o termo com a derivada de primeira ordem e substituindo a aproximação do polinômio pelo valor real $M(x, y)$, temos:

$$\frac{\partial M(x_i, y)}{\partial x} = \frac{1}{2h} (M(x_{i+1}, y) - M(x_{i-1}, y)). \quad (3.27)$$

Aplicando a equação 3.27 para a população de oligodendrócitos destruídos, encontramos a seguinte expressão para ∇O :

$$\nabla O = \left[\frac{\partial O}{\partial x}, \frac{\partial O}{\partial y} \right] = \left[\frac{O_{i+1,j} - O_{i-1,j}}{2h}, \frac{O_{i,j+1} - O_{i,j-1}}{2h} \right]. \quad (3.28)$$

Outra etapa fundamental para a quimiotaxia é aproximar o termo $\nabla \chi(M)$. Para aproximar usando o método de *down wind*, isolamos o termo com a derivada de primeira ordem da equação 3.25:

$$\frac{\partial \chi(M(x_i, y))}{\partial x} = \frac{1}{h} (\chi(M)_{i+1,y} - \chi(M)_{i,y}). \quad (3.29)$$

De forma análoga, isolando o termo com a derivada de primeira ordem da equação 3.26, temos a aproximação pelo método *up wind*:

$$\frac{\partial \chi(M(x_i, y))}{\partial x} = \frac{1}{h} (\chi(M)_{i,y} - \chi(M)_{i-1,y}). \quad (3.30)$$

De acordo com os valores das coordenadas de ∇O , descritas na Equação (3.28), empregam-se os métodos *up wind* ou *down wind* em $\nabla \chi(M)$ da seguinte forma:

$$\begin{aligned} \nabla \chi(M) &= \left[\frac{\partial \chi(M)}{\partial x}, \frac{\partial \chi(M)}{\partial y} \right], \quad (3.31) \\ \text{Se } \frac{\partial O}{\partial x} > 0 : \frac{\partial \chi(M)}{\partial x} &= \frac{\chi(M)_{i,j} - \chi(M)_{i-1,j}}{h}, \\ \text{Se } \frac{\partial O}{\partial x} < 0 : \frac{\partial \chi(M)}{\partial x} &= \frac{\chi(M)_{i+1,j} - \chi(M)_{i,j}}{h}, \\ \text{Se } \frac{\partial O}{\partial y} > 0 : \frac{\partial \chi(M)}{\partial y} &= \frac{\chi(M)_{i,j} - \chi(M)_{i,j-1}}{h}, \\ \text{Se } \frac{\partial O}{\partial y} < 0 : \frac{\partial \chi(M)}{\partial y} &= \frac{\chi(M)_{i,j+1} - \chi(M)_{i,j}}{h}. \end{aligned}$$

Para aproximar as derivadas em relação ao tempo nas equações referentes ao tecido e referentes ao linfonodo, foi utilizado o método de Euler explícito de primeira ordem. Portanto, temos a seguinte equação da micróglia, onde o super índice indica o passo de tempo:

$$M_{i,j}^{n+1} = M_{i,j}^n + h_t \left[\frac{1}{h^2} (M_{i+1,j} + M_{i-1,j} - 4M_{i,j} + M_{i,j+1} + M_{i,j-1}) + M(\bar{M} - M) \right. \\ \left. - \left(\frac{C_{i+1,j} - C_{i-1,j}}{2h}, \frac{C_{i,j+1} - C_{i,j-1}}{2h} \right) \cdot \left(\frac{\partial \chi(M)}{\partial x}, \frac{\partial \chi(M)}{\partial y} \right) \right. \\ \left. - \chi(M) \frac{1}{h^2} (O_{i+1,j} + O_{i-1,j} - 4O_{i,j} + O_{i,j+1} + O_{i,j-1}) \right]. \quad (3.32)$$

Para resolver os termos difusivos e advectivos na borda do domínio, é necessário conhecer os valores dos pontos adjacentes, porém ao menos um destes pontos é um ponto fora do domínio. Como indicado na figura 4, para encontrar o valor destes pontos, denominados pontos fantasmas, aproximamos a derivada da condição de Neumann ($\frac{\partial}{\partial x}$) utilizando diferença de primeira ordem. Dado que o fluxo é nulo nas bordas, $\nabla O = 0 \implies \left[\frac{\partial O}{\partial x}, \frac{\partial O}{\partial y} \right] = 0$ nas equações que envolvem quimiotaxia, a função $\frac{\partial O}{\partial x}$ foi aproximada como: $\frac{\partial O}{\partial x} = \frac{O_{i,j+1} - O_{i,j-1}}{2hx} = 0 \implies O_{i,j+1} = O_{i,j-1}$. Para as Equações (3.3), (3.5) e (3.8), o fluxo destas populações é descrito de forma generalizada usando a variável ξ como: $\Psi(\xi(\vec{x}, t)) \nabla O - d_\xi \nabla \xi(\vec{x}, t)$. Como $\nabla O = 0$ temos:

$$\nabla \xi(\vec{x}, t) = 0 \implies \frac{\partial \xi}{\partial x} = 0 \implies \frac{\xi_{i,j+1} - \xi_{i,j}}{hx} = 0 \implies \xi_{i,j+1} = \xi_{i,j}.$$

Nas equações (3.9) e (3.7), o fluxo destas populações é descrito de forma generalizada usando a variável ν como $d_\nu \nabla \nu(\vec{x}, t)$. Fazendo a aproximação da derivada de primeira ordem com polinômio de Taylor, temos: $\frac{\partial \nu}{\partial x} = \frac{\nu_{i,j+1} - \nu_{i,j}}{hx}$, onde os pontos do domínio estão definidos de 0 a j. Portanto, o ponto (i, j) é o ponto na borda do domínio e o ponto $(i, j + 1)$ é um ponto fantasma. Como estamos trabalhando com condição de contorno de Neumann homogêneo, temos que $\nu_{i,j+1} = \nu_{i,j}$ (HOLMES, 2007).

3.2 IMPLEMENTAÇÃO PARALELA

Visando reduzir o tempo de execução do modelo para tornar a análise de sensibilidade mais eficiente, foram implementadas três abordagens distintas de paralelismo: MPI, OpenMP e CUDA. O método das diferenças finitas explícito é paralelizado dividindo o domínio do problema em subdomínios e distribuindo-os entre os processadores, cada um responsável por calcular as soluções locais. Essas soluções locais são então combinadas em uma etapa de sincronização para formar a solução global.

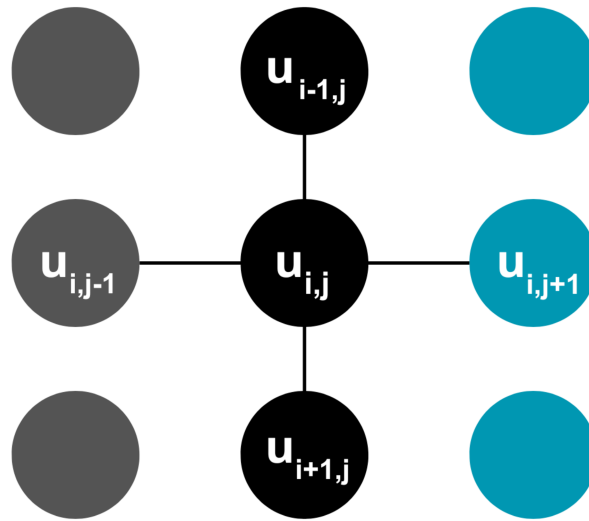


Figura 4 – Representação dos pontos necessários para calcular o operador de difusão no ponto $u_{i,j}$, tal que este ponto está na borda do domínio. Em cinza temos os pontos internos ao domínio espacial e os pontos pretos representam a borda do domínio. Os pontos em azul representam os pontos fantasmas que são calculados baseada na condição de Neumann.

No caso das equações ordinárias referentes ao linfonodo, é necessário primeiro resolver as equações (3.11), (3.13) e (3.18). Para garantir que as concentrações em todos os pontos do tecido sejam conhecidas no ponto do tempo que está sendo resolvido, devemos sincronizar todos os processos/*threads* antes de resolver essas equações. Feita a sincronização, o passo seguinte é realizar a redução das populações, com a operação de soma, entre todos os processos/*threads*.

Para resolver as equações no tecido, também é necessário realizar uma operação de sincronização: após a resolução do linfonodo terminar, deve-se atualizar os valores das populações do linfonodo para garantir que os termos de migração presentes nas equações (3.5), (3.7) e (3.9) sejam resolvidos com os valores mais recentes computados pelas equações do linfonodo.

Como dito no início da seção 3.1.4, o linfonodo é resolvido com um passo de tempo maior do que o do tecido. O objetivo desta abordagem é reduzir o custo de comunicação entre os processos/*threads* para resolver as equações (3.11), (3.13) e (3.18), sem prejudicar o resultado final.

3.2.1 Message Passing Interface

No MPI, cada processo não tem acesso direto às variáveis dos outros processos. A cada passo de tempo no tecido, cada processo computa as EDPs nas linhas designadas para ele e, em seguida, comunica suas bordas locais aos processos que computam linhas

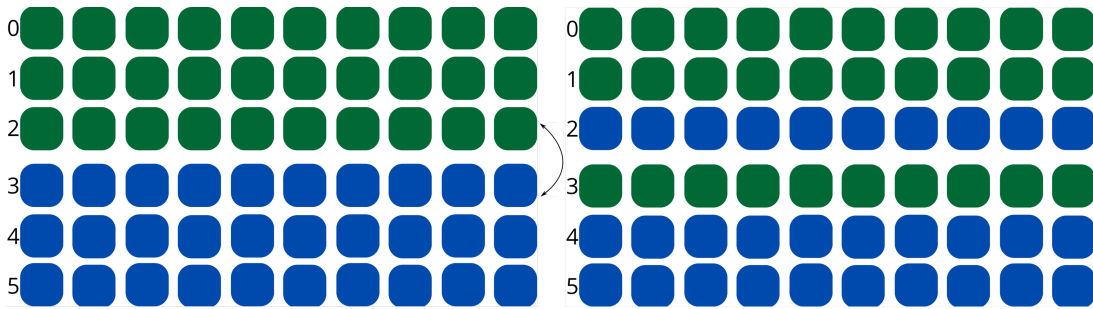


Figura 5 – Para avançar a simulação corretamente ao longo do tempo é necessário fazer uma troca das bordas presentes localmente entre os distintos processos. A figura acima ilustra esta troca. Na figura da esquerda temos a ilustração de dois processos, simbolizados por cores distintas. O processo 0 possui os valores dos quadrados em verde e precisa dos valores da linha 3 para realizar sua computação no próximo passo de tempo. Analogamente, o processo 1, que possui os valores dos quadrados em azul, precisa dos valores da linha 2. A figura da direita ilustra de forma conceitual que a linha 2 foi enviada pelo processo 0 para o processo 1, e analogamente a linha 3 do processo 1 foi enviada para o processo 0. Este processo de trocas deve ser feito a cada passo de tempo.

adjacentes às suas bordas, como mostrado na Figura 5. Utilizando funções bloqueantes do MPI (*MPI_Barrier* e *MPI_Bcast*), garantimos que todos os processos estejam resolvendo os termos espaciais das EDPs com os valores atualizados. Essas sincronizações e comunicações são necessárias devido à natureza do problema, que possui dependência de dados. Ou seja, é necessário computar o tecido inteiro no passo de tempo i para podermos resolver as equações para o passo de tempo $i + 1$.

Como apresentado no algoritmo 1, caso as equações do linfonodo também devam ser resolvidas no passo de tempo $i + 1$, a redução das equações (3.11), (3.13) e (3.18) é realizada junto com a troca de bordas entre os processos através da função *MPI_Allreduce*. Como todos os processos resolvem as equações do linfonodo de forma independente, essas reduções devem ser feitas de forma que todos os processos tenham acesso ao valor final da redução. O linfonodo é representado por seis EDOs, portanto, não teve suas equações paralelizadas e distribuídas entre os processos pois, a quantidade de dados necessários para a resolução das EDOs é muito pequena para justificar o paralelismo.

A implementação do MPI utilizada foi a MPICH (GROPP; LUSK; THAKUR, 1999). Para a compilação do código foi utilizado o comando *mpicc* com o parâmetro “-O3” e a execução do código foi feita com o comando *mpiexec*.

3.2.2 Open Multi-Processing

Para implementar o modelo usando OpenMP, primeiramente definimos as condições iniciais, posições dos vasos sanguíneos e espaços perivasculares, e os parâmetros do modelo. Em seguida, criamos um conjunto de *threads*. A cada passo de tempo do linfonodo, as equações (3.11), (3.13) e (3.18) são calculadas através de 3 reduções, somando, respecti-

Algoritmo 1: Versão paralela do modelo implementada em MPI

```

1 MPI_Init();
2 if numeroProcesso == 0 then
3   | Define_Condicao_Inicial();
4 end if
5 Separa_Malha_Entre_Processos();
6 tempo ← 0;
7 while tempo < tempo_Final do
8   | if tempo ∈  $I^{LN}$  then
9     |   Aplica_Reducacao();
10    |   Resolve_Equacoes_Linfonodo();
11   | end if
12   |   Resolve_Equacoes_Tecido();
13   |   Comunica_Bordas_Entre_Processos();
14   |   tempo + =  $h_t$ 
15 end while

```

vamente, as concentrações das células dendríticas, células $T\ CD8^+$ e anticorpos em todos os pontos do tecido. As equações do linfonodo são então resolvidas simultaneamente e de forma independente por todas as *threads*.

Por ser uma abordagem de memória compartilhada, a comunicação entre as *threads* associadas aos pontos do tecido não é necessária, pois as variáveis associadas a cada ponto são visíveis a todas as *threads*. No entanto, é necessário tomar precauções para evitar condições de corrida. Ao fim de cada passo de tempo é realizada uma sincronização entre todas as *threads*. Se as computações associadas ao linfonodo forem executadas no próximo passo de tempo, também será necessário realizar uma sincronização.

Para aplicar a redução e evitar condições de corrida, foi utilizada a diretiva `#pragma omp for reduction`. Essa diretiva permite a definição de variáveis privadas a cada *thread* que, ao final do escopo da diretiva, serão submetidas ao processo de redução. Essas reduções são utilizadas para a resolução das Equações (3.11), (3.13), (3.18). O processo completo está ilustrado no algoritmo 2.

3.2.3 Compute Unified Device Architecture

CUDA não possui ferramentas para sincronização entre *threads* de blocos distintos, mas permite a sincronização das *threads* de um mesmo bloco (SANDERS; KANDROT, 2010). Portanto, para realizar as reduções, é necessário primeiro realizar uma redução entre as *threads* de um mesmo bloco usando memória compartilhada. As reduções parciais são então escritas na memória global e, após o término da execução do *kernel*, as reduções finais são feitas utilizando a CPU.

Duas versões diferentes foram desenvolvidas para a computação usando CUDA. A

Algoritmo 2: Versão paralela do modelo implementada em OpenMP

```

1 if numThread == 0 then
2   | Define_Condicao_Inicial();
3 end if
4 tempo ← 0;
5 while tempo < tempo_Final do
6   | if  $tempo \in I^{LN}$  e numThread == 0 then
7     | Resolve_Equacoes_Linfonodo();
8   | end if
9     Resolve_Equacoes_Tecido();
10    Aplica_Reducacao();
11    tempo + =  $h_t$ 
12 end while

```

primeira utiliza o passo de tempo fixo definido na seção 3.1.4, enquanto a segunda calcula a cada passo de tempo o maior h_t que pode ser utilizado. Esse cálculo só é possível porque nas equações (3.19) e (3.20), o termo (∇O) varia de um passo de tempo para outro. Em outras palavras, a análise de convergência permitirá um h_t diferente para cada passo de tempo. Estas diferentes versões são descritas nas seções que se seguem.

3.2.4 Versão com passo de tempo fixo (PTF)

A primeira versão de código CUDA é apresentada no Algoritmo 3. Neste pseudocódigo observamos que, a cada passo de tempo do tecido, verifica-se inicialmente se o sistema do linfonodo também precisa ser resolvido, já que estes possuem passos de tempo distintos. Se necessário, as equações do linfonodo são resolvidas e as concentrações das populações do linfonodo são gravadas na memória global da GPU. Em seguida, o *kernel* que resolve as equações do tecido é executado. Se o próximo passo de tempo for um passo em que as equações do linfonodo serão resolvidas, é realizada a redução das populações envolvidas no processo de migração, que serão utilizadas na resolução do termo migratório no linfonodo.

3.2.5 Versão com passo de tempo dinâmico (PTD)

Diferentemente da versão com PTF, na versão com PTD o termo $Max(\nabla O)$ é calculado a cada passo de tempo. A partir desse valor máximo, é calculado o maior valor de h_t , que respeita as condições de CFL descritas nas equações (3.19) e (3.20).

Ao final da computação de um ponto por parte de uma *thread*, ela calcula o ∇O do ponto em questão e o salva na memória compartilhada do bloco a que pertence. O último passo realizado pelo *kernel* é uma redução parcial em cada bloco. Essa redução visa encontrar o maior valor de ∇O de cada bloco e escrever este valor na memória global da GPU.

Algoritmo 3: Versão PTF paralela do modelo implementada em CUDA.

```

1 Define_Condicao_Inicial();
2 tempo ← 0;
3 while tempo < tempo_Final do
4   if tempo ∈  $I^{LN}$  then
5     CPU : Resolve_Equacoes_Linfonodo();
6     Copia_Dados_CPU_Para_GPU()
7   end if
8   GPU kernel : Resolve_Equacoes_Tecido();
9   GPU kernel : Aplica_Reducacao_Parcial();
10  if tempo + 1 ∈  $I^{LN}$  then
11    Copia_Dados_GPU_Para_CPU() CPU : Aplica_Reducacao_Final();
12  end if
13  tempo + =  $h_t$ 
14 end while

```

Esses valores parciais escritos na memória global da GPU são então copiados para a memória principal, onde são avaliados pela CPU, e o maior ∇O é encontrado. Este valor encontrado substitui $Max(\nabla O)$ nas equações (3.19) e (3.20) para definir o valor de h_t .

O valor de h_t encontrado é então utilizado na próxima iteração durante a resolução das equações do linfonodo e o sistema de equações referente ao tecido. Este processo é ilustrado no algoritmo 4.

Algoritmo 4: Versão PTD paralela do modelo implementada em CUDA.

```

1 Define_Condicao_Inicial();
2 tempo ← 0;
3 while tempo < tempo_Final do
4   CPU : Resolve_Equacoes_Linfonodo();
5   Copia_Dados_CPU_Para_GPU()
6   GPU kernel : Resolve_Equacoes_Tecido();
7   GPU kernel : Aplica_Reducacao_Parcial();
8   Copia_Dados_GPU_Para_CPU() CPU : Aplica_Reducacao_Final();
9   ht_dinamico = Calcula_ht_maximo();
10  tempo + = ht_dinamico
11 end while

```

3.3 IMPLEMENTAÇÃO DA ANÁLISE DE SENSIBILIDADE

A análise de sensibilidade foi implementada utilizando a biblioteca Python **SALib** executada em conjunto com Python 3.8.10. A sequência de Sobol estendida por Saltelli foi utilizada para gerar 143.360 combinações diferentes de parâmetros que foram execu-

tadas apenas na versão CUDA com PTF devido aos resultados de desempenho que serão descritos na seção 4.5.

Para determinar o número de combinações, foram considerados o número de parâmetros a serem avaliados (D), o cálculo do índice Sobol de segunda ordem e o número de amostras a serem geradas (N). Aplicando os valores $D = 34$ e $N = 2048$ na equação que representa os índices Sobol de segunda ordem, $N \cdot (2D + 2)$, temos que o modelo deve ser executado 143.360 vezes.

Após a execução do modelo, a biblioteca Python foi utilizada para analisar as saídas e calcular os índices Sobol de primeira e segunda ordem (HERMAN; USHER, 2017; IWANAGA; USHER; HERMAN, 2022).

Como medida de saída do modelo para a análise de sensibilidade, utilizamos a concentração total de oligodendrócitos destruídos ao final da quarta semana de simulação de danos.

Algoritmo 5: AS feita com o modelo em CUDA a partir de uma biblioteca Python.

```

1 Python : Gera_Entradas();
2 Python : Escreve_Entradas_Em_Arquivo();
3 while Houver_entradas do
4   |   CUDA : Le_Entrada();
5   |   CUDA : Resolve_Modelo();
6   |   CUDA : Salva_GdI_Saida();
7 end while
8 Python : Le_GdI_Saidas();
9 Python : Gera_Indices_Sobol();

```

4 RESULTADOS

As seções a seguir descrevem os resultados do modelo, o ganho de desempenho através das diferentes abordagens de programação paralela e, por fim, os resultados obtidos com a análise de sensibilidade.

4.1 AMBIENTE COMPUTACIONAL

Para as simulações neste trabalho, foram utilizados dois computadores com as mesmas características. Cada um possui duas CPUs AMD EPYC 7713, cada uma com 128 núcleos físicos totalizando 256 núcleos físicos. As simulações em OpenMP e CUDA fizeram uso de apenas um computador. Nas simulações em MPI, foram alocados processos em ambas as máquinas e assim, temos até 256 núcleos físicos disponíveis. O *hyperthreading* foi mantido desabilitado para evitar que múltiplas *threads* ocupem o mesmo núcleo físico. Para fazer melhor uso das memória *cache*, a afinidade de processadores foi mantida ligada, ou seja, ao longo de toda a execução do programa cada *thread* é preferencialmente alocada no mesmo núcleo pelo Sistema Operacional. Além disso, o computador possui ainda 2 GPUS NVIDIA A100, sendo que apenas uma foi utilizada durante os experimentos executados nesse trabalho. O sistema executa Rocky Linux 8.6 (*kernel* 4.18.0 – 477.15.1). O compilador utilizado para compilar o código C foi o `gcc` versão 12.3.0 e o compilador para CUDA foi o `nvcc` versão 12.3. Em todos os cenários a *flag* de otimização `-O3` foi utilizada, e, além disso, nos programas CUDA utilizou-se a *flag* `-use_fast_math`. Notou-se que a utilização desta *flag* não trouxe prejuízo para a precisão dos resultados.

Para execução dos códigos sequenciais e paralelos, foram consideradas as mesmas condições iniciais e constantes utilizadas no artigo que descreve o modelo (DE PAULA; QUINTELA; LOBOSCO, 2023), exceto pelos valores das discretizações temporais e espaciais: adotou-se $h_t = 2 \times 10^{-4}$ e $h_x = 5 \times 10^{-2}$. Todas as versões foram executadas 10 vezes, e, com base nessas simulações foi feito o intervalo de confiança dos tempos de execução de 95%. O tempo médio de execução sequencial foi de 1.396 segundos em uma malha $20mm \times 20mm$; 4.098 segundos em uma malha $30mm \times 30mm$ e 5.266 segundos em uma malha $40mm \times 40mm$.

4.2 REPRESENTAÇÃO DO DANO

O local onde a micróglia se ativa inicialmente foi determinante para definir o centro da lesão, ou destruição dos oligodendrócitos (Figura 6). A proliferação e a difusão das micróglias foram determinantes para aumentar o tamanho da lesão. Isto pode ser observado com a progressão da lesão (Figura 6.F) acompanhando a progressão das micróglias (Figura 6.A) ao longo do tempo no tecido. Além disso, é possível notar que a destruição dos oligodendrócitos possui algumas irregularidades. Este formato irregular é causado

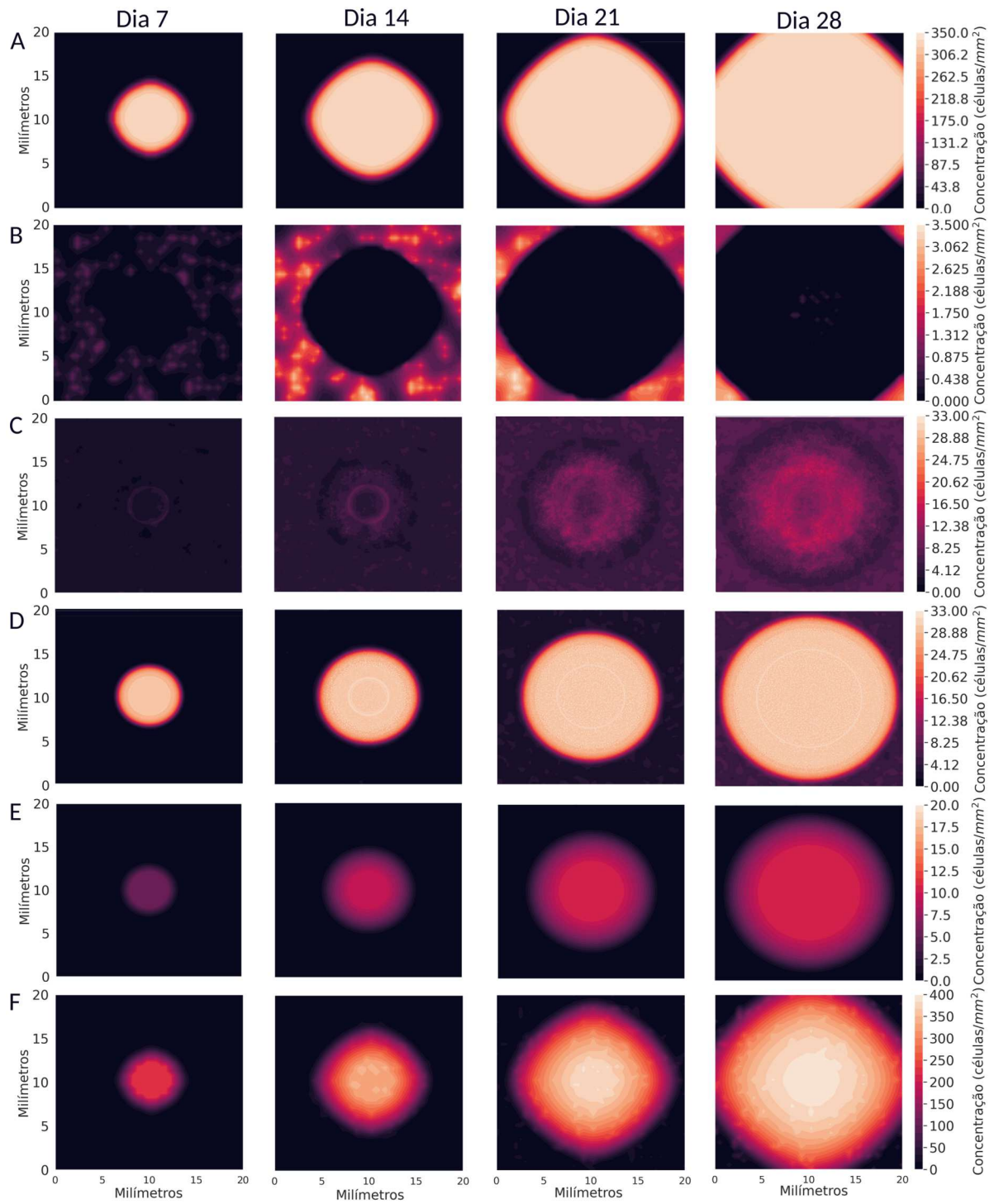


Figura 6 – Simulação representando o período de avanço na destruição das células da glia, chamado de fase de relapso (GIOVANNONI et al., 2016). Concentração espacial ($\text{células}/\text{mm}^2$) de Micróglia (A), de Anticorpos (B), T citotóxicas (C), células dendríticas convencionais (D), células dendríticas ativadas (E) e oligodendrócitos destruídos (F) ao longo dos tempos nos dias 7, 14, 21 e 28.

pelas células T citotóxicas e anticorpos que migram para o tecido pelos vasos sanguíneos distribuídos de forma aleatória no tecido.

Pode-se notar uma redução elevada na concentração de anticorpos no centro do

tecido (Figura 6.B). Esta redução está relacionada à opsonização dos oligodendrócitos e posterior fagocitose destes oligodendrócitos por parte da micróglia.

Nota-se uma maior concentração de células T citotóxicas próxima à borda da lesão (Figura 6.C). Esse fenômeno é resultado de dois fatores: a) a atração das células T citotóxicas pelos oligodendrócitos destruídos, que se concentram no centro da lesão; e b) a difusão das células T citotóxicas em direção ao local com menor concentração das mesmas.

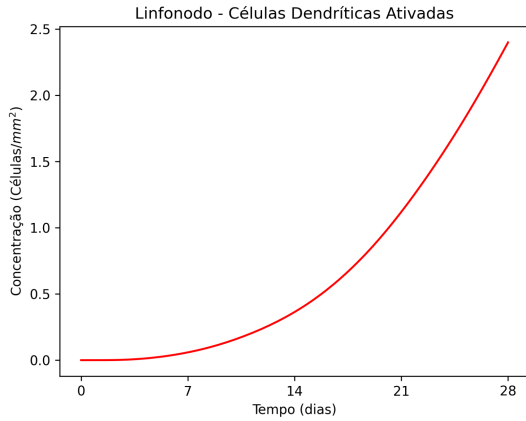
Por sua vez, as células dendríticas convencionais (Figura 6.D) são recrutadas para os locais onde ocorre a maior destruição de oligodendrócitos, e, ao coletar os restos dos oligodendrócitos destruídos, se ativam e começam a migrar para o linfonodo. A Figura 6.E mostra a ativação das células dendríticas. Ao chegar no linfonodo, as células dendríticas agem como APCs, ou seja, expressam os oligodendrócitos destruídos para realizar a ativação do sistema imune adaptativo.

Comparando os resultados apresentados com imagens de ressonância magnética disponíveis em Meier, Weiner e Guttmann (2007), nota-se uma semelhança qualitativa em tamanho, formato e evolução ao longo do tempo da formação da lesão na fase aguda da EM e, portanto, indicam a capacidade do modelo de representar a formação da lesão (MEIER; WEINER; GUTTMANN, 2007).

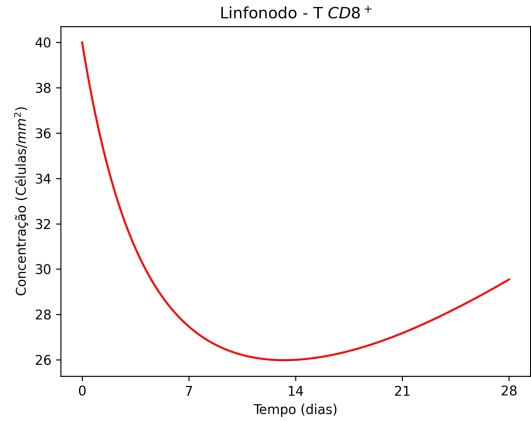
4.3 ATIVAÇÃO NO LINFONODO

As dinâmicas da ativação no linfonodo podem ser observadas com o crescimento da concentração de células dendríticas (Figura 7a) e posterior ativação das células T e B (Figuras 7b-7d). As células B ativadas se diferenciam em plasmócitos (Figura 7e) que produzem anticorpos (Figura 7f). Nota-se que, com a migração de células dendríticas para o linfonodo, inicia-se a ativação das células T e B. A ativação das células B, que é dependente das células T *helper*, leva ao alto consumo de células T *helper*. As células B, por sua vez, são diferenciadas em plasmócitos o que leva a redução da concentração de células B e ao aumento da concentração de plasmócitos no linfonodo. Os plasmócitos são os responsáveis pela produção de anticorpos e, por isso, vemos uma relação direta entre a concentração de plasmócitos e de anticorpos. Nota-se que após o pico de concentração de plasmócitos temos um pico de concentração de anticorpos, e, após a estabilização de plasmócitos, a concentração de anticorpos tende a estabilizar entre a taxa de sua produção e de migração para o tecido. As células T citotóxicas iniciam sua migração para o tecido e após o dia 15 a ativação das mesmas por partes das células dendríticas, juntamente com o termo de homeostase, aumentam a sua concentração no linfonodo. Para validação destes resultados foi feita a comparação com resultados de exames em um conjunto de pacientes com Esclerose Múltipla. Como estes pacientes estavam recebendo diferentes tratamentos e o modelo não representa os efeitos de medicamentos, optou-se por utilizar

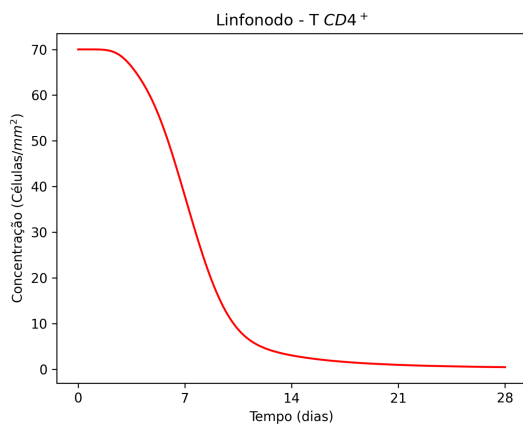
apenas as concentrações extraídas antes do início do tratamento (SONG et al., 2015; ELLRICHMANN et al., 2019).



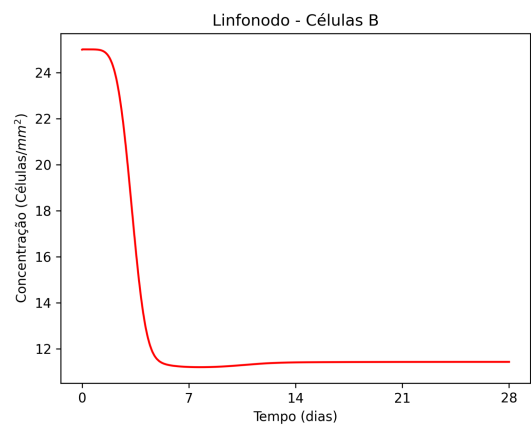
(a) Células Dendríticas



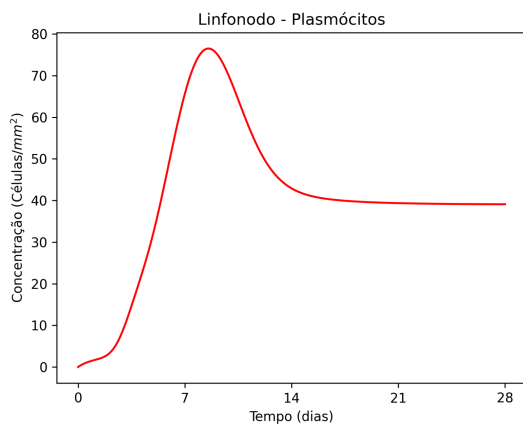
(b) Células T Citotóxicas



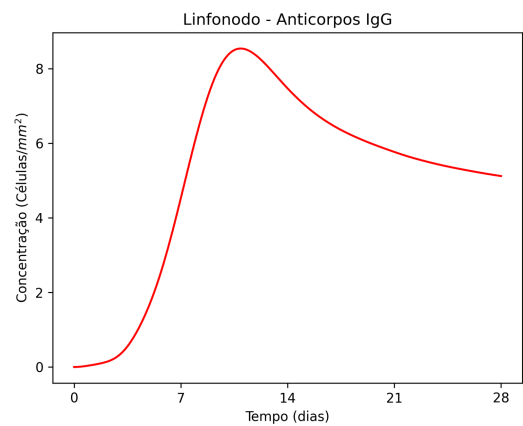
(c) Células T *Helper*



(d) Células B



(e) Plasmócitos



(f) Anticorpos IgG

Figura 7 – Evolução da concentração das populações do linfonodo ao longo do tempo.

4.4 AVALIAÇÃO DAS IMPLEMENTAÇÕES PARALELAS

Esta seção apresenta os tempos de execução e avalia os ganhos de desempenho das distintas implementações paralelas descritas ao longo do capítulo anterior. As avaliações consideraram o emprego de distintas quantidades de *threads* e processos para as implementações com OpenMP e MPI. Também foram consideradas malhas de diferentes dimensões, $20mm \times 20mm$, $30mm \times 30mm$ e $40mm \times 40mm$ para avaliação da escalabilidade das implementações.

Tabela 5 – Número de *cores*, tempo de execução, *speedup* e eficiência da implementação em OpenMP e MPI em uma malha $20mm \times 20mm$. O tempo médio de execução sequencial nesta malha foi de aproximadamente 1.396 segundos.

# de <i>cores</i>	Tempo de Execução		<i>Speedup</i>		Eficiência	
	OpenMP	MPI	OpenMP	MPI	OpenMP	MPI
2	697	557	2,0	2,5	1,00	1,25
4	367,4	295	3,8	4,7	0,95	1,18
8	196,3	158	7,1	8,8	0,89	1,10
16	116,2	83	12,0	16,8	0,75	1,05
32	70,3	84	19,9	16,8	0,62	0,53
64	51,8	67	26,9	20,8	0,42	0,33
128	35,5	66	39,3	21,2	0,31	0,17
256	-	483	-	2,9	-	0,01

Tabela 6 – Número de *cores*, tempo de execução, *speedup* e eficiência da implementação em OpenMP e MPI em uma malha $30mm \times 30mm$. O tempo médio de execução sequencial nesta malha foi de aproximadamente 4.098 segundos

# de <i>cores</i>	Tempo de Execução		<i>Speedup</i>		Eficiência	
	OpenMP	MPI	OpenMP	MPI	OpenMP	MPI
2	2549	1703	1,6	2,4	0,80	1,20
4	1330	1012	3,1	4,1	0,78	1,02
8	671	508	6,1	8,0	0,76	1,00
16	326	273	12,6	15,0	0,79	0,94
32	176	244	23,3	16,8	0,73	0,53
64	99	193	41,4	21,2	0,65	0,33
128	53	661	77,3	6,2	0,60	0,05
256	-	618	-	6,6	-	0,03

As Tabelas 5, 6 e 7 apresentam os resultados da execução de OpenMP e MPI para as malhas de tamanho $20mm \times 20mm$, $30mm \times 30mm$ e $40mm \times 40mm$, respectivamente. São apresentados nas tabelas os tempos de execução, *speedups* e eficiências para as configurações com distintas quantidades de *cores*.

Como pode ser observado na Tabela 5, a versão MPI apresenta uma aceleração superlinear para as configurações com 2, 4, 8 e 16 *cores* para uma malha de $20mm \times 20mm$, superando largamente o desempenho observado pela versão OpenMP para as mesmas

Tabela 7 – Número de *cores*, tempo de execução, *speedup* e eficiência da implementação em OpenMP e MPI em uma malha $40mm \times 40mm$. O tempo médio de execução sequencial nesta malha foi de aproximadamente 5.266 segundos

# de <i>cores</i>	Tempo de Execução		<i>Speedup</i>		Eficiência	
	OpenMP	MPI	OpenMP	MPI	OpenMP	MPI
2	2686	2890	2,0	1,8	1,00	0,90
4	1340	1576	3,9	3,3	0,98	0,83
8	715	796	7,4	6,6	0,93	0,83
16	340	409	15,5	12,9	0,97	0,81
32	195	205	27,0	25,7	0,84	0,80
64	115	298	45,8	17,7	0,72	0,28
128	78	315	67,5	16,7	0,53	0,13
256	-	273	-	19,3	-	0,08

Tabela 8 – Tempo médio, em segundos, de execução de cada versão desenvolvida em CUDA, kernel, linfonodo, cópias de dados e reduções na CPU.

Dimensões da Malha	Versão CUDA	Tempo Médio	<i>Kernel</i>	Linfonodo	Cópias	Reduções
$20mm \times 20mm$	PTF	5,4	3,7	0,0003	0,07	0,001
	PTD	7,4	2,1	0,015	3,83	0,05
$30mm \times 30mm$	PTF	7,6	5,9	0,0004	0,07	0,001
	PTD	8,8	3,5	0,015	3,84	0,048
$40mm \times 40mm$	PTF	12,8	11,5	0,0003	0,07	0,001
	PTD	12,5	7,1	0,015	3,91	0,051

configurações. Entretanto, o cenário se inverte a partir de 32 *cores*, quando a versão OpenMP passa a ter melhor desempenho que a versão MPI.

A Tabela 6 mostra que a aceleração superlinear também é obtida pela versão MPI executando em 2 e 4 *cores* para uma malha de $30mm \times 30mm$. A implementação em MPI continua apresentando boa escalabilidade até 16 *cores*. A partir de 32 *cores*, a eficiência cai drasticamente, indicando que os custos de comunicação entre os processos começam a superar os benefícios da paralelização. Já a implementação em OpenMP apresenta boa escalabilidade até 16 *threads*, com *speedup* próximo a 13 e eficiência sempre muito próxima de 80%. A partir de 32 *cores*, a eficiência começa a cair lentamente, indicando que possíveis *overheads* relacionados a comunicação e sincronização entre *threads* começam a aumentar. Ainda assim observa-se que a versão OpenMP conseguiu a melhor aceleração, de cerca de 77 vezes, para este tamanho de malha quando executada em 128 *cores*.

A Tabela 7 apresenta os resultados para a malha $40mm \times 40mm$. Observa-se que MPI não conseguiu obter desempenho superlinear como nos casos anteriores, mas por outro lado a degradação de desempenho ocorreu a partir de uma configuração com uma quantidade maior de *cores*, 64. Para este tamanho de malha, a versão OpenMP teve desempenho superior em todas as quantidades de *cores* utilizada, o que não foi observado

nos casos anteriores.

Apesar dos tamanhos das malhas não permitirem uma verificação direta dos aspectos de escalabilidade (a quantidade de pontos é de 160 mil, 360 mil e 640 mil respectivamente para as malhas $20mm \times 20mm$, $30mm \times 30mm$ e $40mm \times 40mm$), os resultados das Tabelas 5, 6 e 7 parecem apontar que a versão OpenMP é fracamente escalável, enquanto a versão MPI não parece escalar.

A versão MPI provavelmente não apresentou boa escalabilidade devido à utilização de malhas com poucos pontos para serem divididos por um grande número de processos, o que eleva consideravelmente o tempo de comunicação e sincronização. Tal incremento no tempo de comunicação não se justifica diante do ganho computacional proporcionado pela resolução das equações diferenciais parciais, especialmente nas configurações com mais de 32 processos. Observa-se ao comparar os resultados da versão MPI com mais de 32 processos que, conforme utilizamos malhas maiores, melhores *speedups* são obtidos, indicando que o ganho no tempo de computação começa a superar os custos de comunicação e sincronização.

Em relação à versão OpenMP, observa-se ao analisar as Tabelas 6 e 7 que ocorre uma diminuição no *speedup* da versão com 128 *threads* com malha $30mm \times 30mm$ (77, 3) para a versão $40mm \times 40mm$ (67, 5). Este resultado distoa do apresentado no restante dos cenários e configurações e exige futuros estudos para melhor compreender suas causas.

A Tabela 8 apresenta os resultados das duas versões implementadas em CUDA. Nota-se que a versão PTF teve melhor desempenho nos testes realizados, exceto para a malha com dimensões $40mm \times 40mm$, onde a versão PTD teve um desempenho ligeiramente superior. Na versão PTF, o modelo do linfonodo é resolvido uma vez a cada 100 execuções do modelo do tecido. Portanto, o maior tempo de execução é gasto para resolver as equações do tecido no *kernel*, visto que as cópias e as reduções são feitas apenas quando as equações do linfonodo são resolvidas.

Ao analisarmos apenas a execução do *kernel*, observa-se que a versão PTD possui um tempo de execução inferior à versão PTF. Isso se deve ao fato do h_t utilizado no tecido ser maior, durante a maior parte da simulação, do que o h_t utilizado na versão PTF. Como consequência, o *kernel* é chamado menos vezes. Por outro lado, nesta versão, as equações do linfonodo são resolvidas sempre que o *kernel* é chamado e, portanto, as cópias de dados da CPU para a GPU, e vice-versa, são feitas a cada passo de tempo. Estas cópias de dados são onerosas para a execução do código e afetam negativamente o tempo de execução do modelo.

No entanto, como se pode observar na coluna referente ao tempo para as cópias de dados, estas não se tornam mais onerosas ao aumentar o tamanho da malha. Isso ocorre porque o número de elementos copiados depende unicamente do número de blocos instanciados para a execução do *kernel*. Em cada bloco, como última etapa dentro do

kernel, realiza-se a redução parcial das populações necessárias.

Os resultados parecem indicar que, para malhas cada vez maiores, a utilização da versão PTD é a mais adequada, enquanto para malhas de tamanho menor, a versão PTF é mais indicada.

4.5 ANÁLISE DE SENSIBILIDADE

A análise de sensibilidade foi realizada considerando todos os 34 parâmetros do modelo. Com base nos resultados apresentados anteriormente, a versão PTF do CUDA foi escolhida para resolver cada amostra gerada pelo método de Sobol. Os limites usados para cada parâmetro pelo método de Sobol foram de $\pm 10\%$ dos valores de referência apresentados em DE PAULA, QUINTELA e Lobosco (2023). A grandeza de interesse foi a concentração total de oligodendrócitos destruídos 28 dias após o início do ataque da microglia.

A Figura 8 apresenta os resultados da análise de sensibilidade de primeira ordem. Os parâmetros com maior impacto na destruição das células cerebrais estão diretamente relacionados à microglia: a) taxa de proliferação (μ_m), que influencia o crescimento da população de microglia, b) taxa de difusão (d_M), que influencia a migração da microglia para o local da lesão, e c) quimiotaxia (χ), que influencia a atração da microglia para os oligodendrócitos destruídos. A taxa de decaimento da microglia (c_M) tem um impacto menor quando comparada aos outros termos da microglia, mas também é relevante para prevenir ou aumentar a destruição de oligodendrócitos. Isso está de acordo com o esperado, uma vez que, a microglia é a principal responsável por eliminar os oligodendrócitos na fase aguda da doença segundo as hipóteses do modelo.

A Figura 9 apresenta a covariância dos parâmetros obtidos usando o método de Sobol de segunda ordem. Observa-se que a maior covariância ocorre entre μ_m e d_M . Além disso, a taxa de decaimento da microglia (c_M) também se mostra relevante quando combinada com os parâmetros das equações do linfonodo. No entanto, estas covariâncias possuem índices Sobol muito inferiores em relação aos índices de primeira ordem e, consequentemente, indicam um impacto muito menor do que os parâmetros associados às dinâmicas da microglia analisados isoladamente.

Os índices de Sobol de primeira e segunda ordem indicam uma correlação bastante expressiva entre a destruição de oligodendrócitos e as dinâmicas que envolvem a microglia. A configuração atual do nosso modelo indica um impacto limitado de outras células do sistema imunológico na dinâmica da doença, em relação à concentração de oligodendrócitos destruídos. Estes resultados são corroborados por trabalhos com estudos em humanos que sugerem uma participação intensa da microglia no desenvolvimento da doença (ABSINTA; SATI; REICH, 2016; BAECHER-ALLAN; KASKOW; WEINER, 2018; ANDRAVIZOU et al., 2019; GARG; SMITH, 2015).

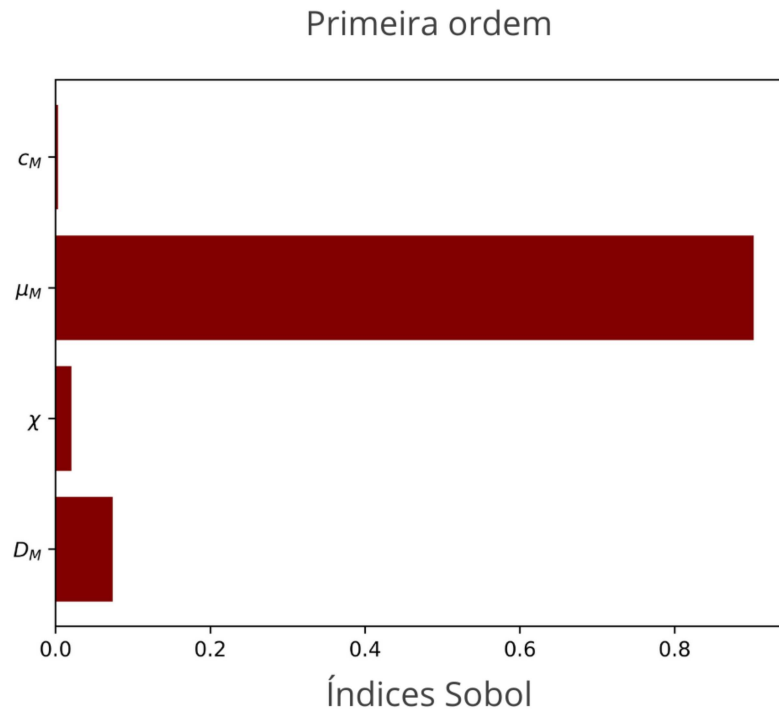


Figura 8 – Índices Sobol de primeira ordem dos parâmetros com maior impacto. Os parâmetros mais impactantes estão diretamente relacionados à micróglia.

Apesar dos resultados encontrados serem satisfatórios, esperava-se observar um maior impacto das células T $CD8^+$. Isso pode estar ocorrendo devido a presença da micróglia estar muito alta e destruir grande parte do tecido antes que as células T $CD8^+$ possam exercer seu papel inflamatório. Portanto mais experimentos são necessários, como por exemplo, simulações de diferentes cenários considerando outras condições iniciais para microglia, ajustes de parâmetros para difusão e migração e comparação com resultados experimentais.

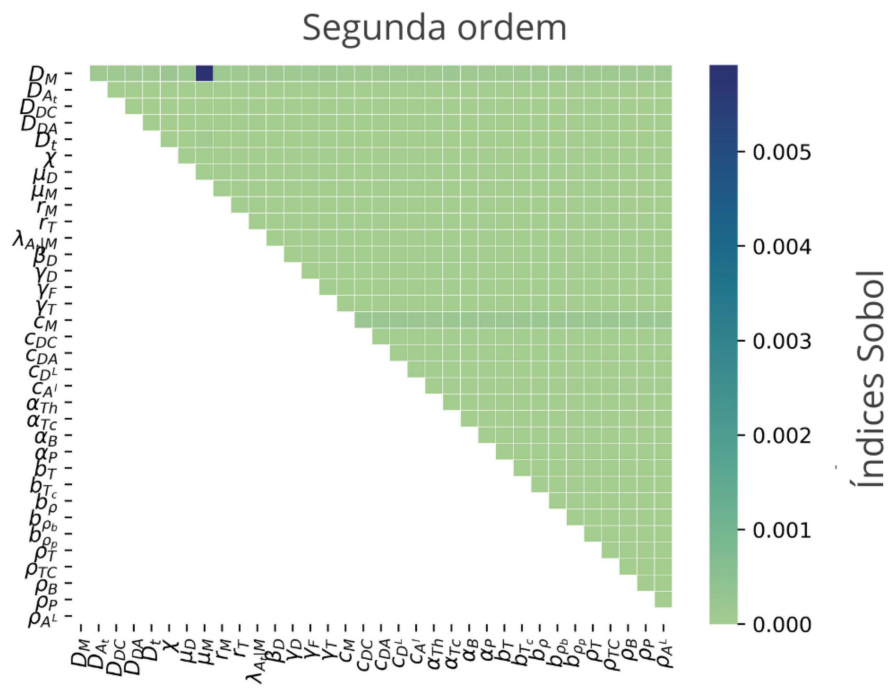


Figura 9 – Índices Sobol de segunda ordem de todos parâmetros do modelo.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A Esclerose Múltipla (EM) é uma doença autoimune que afetou aproximadamente 2,8 milhões de pessoas em todo o mundo em 2020. Sua causa ainda não é totalmente estabelecida, mas diversos fatores documentados podem influenciar o início da doença, como fatores genéticos, infecções por vírus e níveis de vitamina D. A EM se desenvolve de diferentes formas, sendo a mais comum a EMRR, caracterizada por momentos de fase aguda, com surgimento de placas e piora dos sintomas, intercalados por fases de remissão da doença.

Este trabalho demonstra que o modelo matemático proposto é capaz de representar a formação da placa desmielinizante durante a fase aguda da EM a partir da ativação da resposta imune. O modelo foi validado qualitativamente com dados de imagem de ressonância magnética da literatura, referentes à formação da lesão.

Utilizando ferramentas de programação paralela, foi possível reduzir significativamente o tempo de execução do modelo, viabilizando a realização de análises de sensibilidade. Essas análises indicaram que as dinâmicas que envolvem a microglia são fatores importantes na cadeia de eventos que leva ao desenvolvimento da lesão, em conformidade com a literatura.

Como trabalhos futuros, sugere-se incluir termos que representam os efeitos de diferentes tratamentos para EM, ajustando o modelo a dados de pacientes em tratamento. De posse de uma implementação mais eficiente a partir desse trabalho, permite-se explorar mais hipóteses sobre as causas da EM e buscar novos alvos para tratamentos. Outras melhorias planejadas são a resolução implícita do modelo para evitar problemas de convergência e a investigação mais detalhada do desempenho do OpenMP e do MPI nos testes apresentados. Além disso, planeja-se realizar a análise de sensibilidade variável no tempo. Neste tipo de análise, avalia-se o impacto de mudanças nos parâmetros de um sistema ao longo do tempo, o que pode levar a resultados mais claros sobre quais parâmetros são mais influentes em cada momento da doença.

REFERÊNCIAS

ABSINTA, M.; SATI, P.; REICH, D. S. Advanced MRI and staging of multiple sclerosis lesions. *Nature Reviews Neurology*, v. 12, n. 6, p. 358–368, jun. 2016. ISSN 1759-4758, 1759-4766.

ALEXANDER, H. K.; WAHL, L. M. Self-tolerance and Autoimmunity in a Regulatory T Cell Model. *Bulletin of Mathematical Biology*, v. 73, n. 1, p. 33–71, jan. 2011. ISSN 0092-8240, 1522-9602.

ALVES, J. et al. Simulation of cardiac perfusion by contrast in the myocardium using a formulation of flow in porous media. *Journal of Computational and Applied Mathematics*, v. 295, p. 13–24, 2016. ISSN 0377-0427. VIII Pan-American Workshop in Applied and Computational Mathematics.

ANDRAVIZOU, A. et al. Brain atrophy in multiple sclerosis: mechanisms, clinical relevance and treatment options. *Autoimmunity Highlights*, v. 10, n. 1, p. 7, dez. 2019. ISSN 2038-0305, 2038-3274.

ANELONE, A. J. N.; ORLOV, Y.; SPURGEON, S. K. Modelling the self-tolerance mechanisms of T cells: An adaptive sliding mode control approach. In: *2014 UKACC International Conference on Control (CONTROL)*. Loughborough, UK: IEEE, 2014. p. 573–578. ISBN 978-1-4799-5011-9.

ARNETH, B. Contributions of T cells in multiple sclerosis: what do we currently know? *Journal of Neurology*, v. 268, n. 12, p. 4587–4593, dez. 2021. ISSN 0340-5354, 1432-1459.

AUGUSTO-OLIVEIRA, M. et al. What Do Microglia Really Do in Healthy Adult Brain? *Cells*, v. 8, n. 10, p. 1293, out. 2019. ISSN 2073-4409.

BAECHER-ALLAN, C.; KASKOW, B. J.; WEINER, H. L. Multiple Sclerosis: Mechanisms and Immunotherapy. *Neuron*, v. 97, n. 4, p. 742–768, fev. 2018. ISSN 08966273.

BATOULIS, H.; ADDICKS, K.; KUERTEN, S. Emerging concepts in autoimmune encephalomyelitis beyond the CD4/TH1 paradigm. *Annals of Anatomy - Anatomischer Anzeiger*, v. 192, n. 4, p. 179–193, ago. 2010. ISSN 09409602.

BEJARGAFSHE, M. J. et al. Safety and efficacy of stem cell therapy for treatment of neural damage in patients with multiple sclerosis. *Stem Cell Investigation*, v. 6, p. 44–44, dez. 2019. ISSN 23130792.

BELLO-MORALES, R.; ANDREU, S.; LÓPEZ-GUERRERO, J. A. The Role of Herpes Simplex Virus Type 1 Infection in Demyelination of the Central Nervous System. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 21, n. 14, p. 5026, jan. 2020. Number: 14 Publisher: Multidisciplinary Digital Publishing Institute.

BJORNEVIK, K. et al. Longitudinal analysis reveals high prevalence of Epstein-Barr virus associated with multiple sclerosis. *Science*, v. 375, n. 6578, p. 296–301, jan. 2022. ISSN 0036-8075, 1095-9203.

- BOUKHVALOVA, M. S. et al. Herpes Simplex Virus 1 Induces Brain Inflammation and Multifocal Demyelination in the Cotton Rat *Sigmodon hispidus*. *Journal of Virology*, v. 94, n. 1, dez. 2019. ISSN 0022-538X, 1098-5514. Publisher: American Society for Microbiology Journals Section: Pathogenesis and Immunity.
- BOWER, N. I.; HOGAN, B. M. Brain drains: new insights into brain clearance pathways from lymphatic biology. *Journal of Molecular Medicine*, v. 96, n. 5, p. 383–390, maio 2018. ISSN 0946-2716, 1432-1440.
- CALVEZ, V.; KHONSARI, R. Mathematical description of concentric demyelination in the human brain: Self-organization models, from Liesegang rings to chemotaxis. *Mathematical and Computer Modelling*, v. 47, n. 7-8, p. 726–742, abr. 2008. ISSN 08957177.
- CARIDADE, M.; GRACA, L.; RIBEIRO, R. M. Mechanisms Underlying CD4+ Treg Immune Regulation in the Adult: From Experiments to Models. *Frontiers in Immunology*, v. 4, 2013. ISSN 1664-3224.
- CARNEIRO, J. et al. Immunological self-tolerance: Lessons from mathematical modeling. *Journal of Computational and Applied Mathematics*, v. 184, n. 1, p. 77–100, dez. 2005. ISSN 03770427.
- CHAPMAN, B.; JOST, G.; PAS, R. V. D. *Using OpenMP: portable shared memory parallel programming*. [S.l.]: MIT press, 2007.
- CHARABATI, M. et al. Multiple sclerosis: Neuroimmune crosstalk and therapeutic targeting. *Cell*, v. 186, n. 7, p. 1309–1327, mar. 2023. ISSN 00928674.
- CORREALE, J.; MARRODAN, M.; YSRRAELIT, M. Mechanisms of Neurodegeneration and Axonal Dysfunction in Progressive Multiple Sclerosis. *Biomedicines*, v. 7, n. 1, p. 14, fev. 2019. ISSN 2227-9059.
- CORREALE, J.; VILLA, A. The blood–brain-barrier in multiple sclerosis: Functional roles and therapeutic targeting. *Autoimmunity*, v. 40, n. 2, p. 148–160, jan. 2007. ISSN 0891-6934, 1607-842X.
- CUKIER, R. I. et al. Study of the sensitivity of coupled reaction systems to uncertainties in rate coefficients. i theory. *The Journal of Chemical Physics*, AIP Publishing, v. 59, n. 8, p. 3873–3878, out. 1973.
- DE PAULA, M. A. M.; QUINTELA, B. de M.; LOBOSCO, M. On the use of a coupled mathematical model for understanding the dynamics of multiple sclerosis. *Journal of Computational and Applied Mathematics*, v. 428, p. 115163, 2023. ISSN 0377-0427.
- ELETTREBY, M.; AHMED, E. A simple mathematical model for relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS). *Medical Hypotheses*, v. 135, p. 109478, fev. 2020. ISSN 03069877.
- ELLRICHMANN, G. et al. Peripheral CD19+ B-cell counts and infusion intervals as a surrogate for long-term B-cell depleting therapy in multiple sclerosis and neuromyelitis optica/neuromyelitis optica spectrum disorders. *J. Neurol.*, v. 266, n. 1, p. 57–67, jan. 2019. ISSN 0340-5354, 1432-1459.

- ERIC, K. et al. *Princípios de Neurociências*. [S.l.]: Grupo A, 2014.
- ETEMAD, S. et al. A novel in vitro human microglia model: Characterization of human monocyte-derived microglia. *Journal of Neuroscience Methods*, v. 209, n. 1, p. 79–89, jul. 2012. ISSN 01650270.
- FEIGE, J. et al. Vitamin D Supplementation in Multiple Sclerosis: A Critical Analysis of Potentials and Threats. *Nutrients*, v. 12, n. 3, p. 783, mar. 2020. ISSN 2072-6643.
- GARG, N.; SMITH, T. W. An update on immunopathogenesis, diagnosis, and treatment of multiple sclerosis. *Brain and Behavior*, v. 5, n. 9, set. 2015. ISSN 2162-3279, 2162-3279.
- GIOVANNONI, G. et al. Brain health: time matters in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, v. 9, p. S5–S48, set. 2016. ISSN 22110348.
- GOODIN, D. S. The Causal Cascade to Multiple Sclerosis: A Model for MS Pathogenesis. *PLoS ONE*, v. 4, n. 2, p. e4565, fev. 2009. ISSN 1932-6203.
- GOODIN, D. S. The nature of genetic susceptibility to multiple sclerosis: constraining the possibilities. *BMC Neurology*, v. 16, n. 1, p. 56, dez. 2016. ISSN 1471-2377.
- GOURRAUD, P.-A. et al. A genome-wide association study of brain lesion distribution in multiple sclerosis. Oxford University Press (OUP), v. 136, n. 4, p. 1012–1024, fev. 2013.
- GROPP, W.; LUSK, E.; THAKUR, R. *Using MPI-2: Advanced Features of the Message-Passing Interface*. [S.l.]: The MIT Press, 1999. ISBN 9780262288040.
- HENNESSY, J.; PATTERSON, D. *Organização e Projeto de Computadores: A Interface Hardware/Software*. [S.l.]: Elsevier Brasil, 2017. ISBN 9788535287943.
- HERMAN, J.; USHER, W. SALib: An open-source python library for sensitivity analysis. *The Journal of Open Source Software*, The Open Journal, v. 2, n. 9, jan 2017.
- HERZ, J. et al. Myeloid Cells in the Central Nervous System. *Immunity*, v. 46, n. 6, p. 943–956, jun. 2017. ISSN 10747613.
- HODGKIN, A. L.; HUXLEY, A. F. A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. Wiley, v. 117, n. 4, p. 500–544, ago. 1952.
- Initial value problems. In: HOLMES, M. H. (Ed.). *Introduction to Numerical Methods in Differential Equations*. New York, NY: Springer New York, 2007. ISBN 978-0-387-30891-3.
- IMAN, R. L. Uncertainty and sensitivity analysis for computer modeling applications. *ASME AEROSP DIV PUBL AD.*, ASME, NEW YORK, NY(USA), 1992., v. 28, p. 153–168, 1992.
- IWAMI, S. et al. Dynamical properties of autoimmune disease models: Tolerance, flare-up, dormancy. *Journal of Theoretical Biology*, v. 246, n. 4, p. 646–659, jun. 2007. ISSN 00225193.

- IWANAGA, T.; USHER, W.; HERMAN, J. Toward SALib 2.0: Advancing the accessibility and interpretability of global sensitivity analyses. *Socio-Environmental Systems Modelling*, v. 4, p. 18155, maio 2022.
- JESSEN, N. A. et al. The Glymphatic System: A Beginner's Guide. *Neurochemical Research*, v. 40, n. 12, p. 2583–2599, dez. 2015. ISSN 0364-3190, 1573-6903.
- KAKALACHEVA, K.; MÜNz, C.; LÜNEMANN, J. D. Viral triggers of multiple sclerosis. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*, v. 1812, n. 2, p. 132–140, fev. 2011. ISSN 09254439.
- KERBRAT, A. et al. Multiple sclerosis lesions in motor tracts from brain to cervical cord: spatial distribution and correlation with disability. *Brain*, v. 143, n. 7, p. 2089–2105, jul. 2020. ISSN 0006-8950, 1460-2156.
- KHONSARI, R. H.; CALVEZ, V. The Origins of Concentric Demyelination: Self-Organization in the Human Brain. *PLoS ONE*, v. 2, n. 1, p. e150, jan. 2007. ISSN 1932-6203.
- KIM, M. K.; KIM, J. Properties of immature and mature dendritic cells: phenotype, morphology, phagocytosis, and migration. *RSC Advances*, v. 9, n. 20, p. 11230–11238, 2019. ISSN 2046-2069.
- KINZEL, S.; WEBER, M. S. B Cell-Directed Therapeutics in Multiple Sclerosis: Rationale and Clinical Evidence. *CNS Drugs*, v. 30, n. 12, p. 1137–1148, dez. 2016. ISSN 1172-7047, 1179-1934.
- KURTZKE, J. F. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: An expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*, v. 33, n. 11, p. 1444–1444, nov. 1983. ISSN 0028-3878, 1526-632X.
- LAERE, M. D.; BERNEMAN, Z. N.; COOLS, N. To the Brain and Back: Migratory Paths of Dendritic Cells in Multiple Sclerosis. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*, v. 77, n. 3, p. 178–192, mar. 2018. ISSN 0022-3069, 1554-6578.
- LASSMANN, H. Multiple Sclerosis Pathology. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, v. 8, n. 3, p. a028936, mar. 2018. ISSN 2157-1422.
- LEHMANN-HORN, K.; KINZEL, S.; WEBER, M. Deciphering the Role of B Cells in Multiple Sclerosis—Towards Specific Targeting of Pathogenic Function. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 18, n. 10, p. 2048, set. 2017. ISSN 1422-0067.
- LEVEQUE, R. J. *Finite Difference Methods for Ordinary and Partial Differential Equations*. [S.l.]: Society for Industrial and Applied Mathematics, 2007.
- LIU, C. et al. Impact of disease-modifying therapy on dendritic cells and exploring their immunotherapeutic potential in multiple sclerosis. *Journal of Neuroinflammation*, v. 19, n. 1, p. 298, dez. 2022. ISSN 1742-2094.
- LOMBARDO, M. C. et al. Demyelination patterns in a mathematical model of multiple sclerosis. *Journal of Mathematical Biology*, v. 75, n. 2, p. 373–417, ago. 2017. ISSN 0303-6812, 1432-1416.

- LOUVEAU, A. et al. Structural and functional features of central nervous system lymphatic vessels. *Nature*, v. 523, n. 7560, p. 337–341, jul. 2015. ISSN 0028-0836, 1476-4687.
- LUCA, M. et al. Chemotactic Signaling, Microglia, and Alzheimer's Disease Senile Plaques: Is There a Connection? *Bulletin of Mathematical Biology*, v. 65, n. 4, p. 693–730, jul. 2003. ISSN 00928240.
- LUCCHINETTI, C. F.; PARISI, J.; BRUCK, W. The pathology of multiple sclerosis. *Neurologic Clinics*, v. 23, n. 1, p. 77–105, fev. 2005. ISSN 07338619.
- LUDEWIG, P. et al. Dendritic cells in brain diseases. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*, v. 1862, n. 3, p. 352–367, mar. 2016. ISSN 09254439.
- LUDWIN, S. K. The Pathogenesis of Multiple Sclerosis: Relating Human Pathology to Experimental Studies. *J Neuropathol Exp Neurol*, v. 65, n. 4, p. 14, 2006.
- MACHADO-SANTOS, J. et al. The compartmentalized inflammatory response in the multiple sclerosis brain is composed of tissue-resident CD8+ T lymphocytes and B cells. *Brain*, v. 141, n. 7, p. 2066–2082, jul. 2018. ISSN 0006-8950, 1460-2156.
- MARRODAN, M. et al. The role of infections in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, v. 25, n. 7, p. 891–901, jun. 2019. ISSN 1352-4585, 1477-0970.
- MEIER, D.; WEINER, H.; GUTTMANN, C. MR Imaging Intensity Modeling of Damage and Repair In Multiple Sclerosis: Relationship of Short-Term Lesion Recovery to Progression and Disability. *American Journal of Neuroradiology*, v. 28, n. 10, p. 1956–1963, nov. 2007. ISSN 0195-6108, 1936-959X.
- MOGHE, P. V.; NELSON, R. D.; TRANQUILLO, R. T. Cytokine-stimulated chemotaxis of human neutrophils in a 3-d conjoined fibrin gel assay. *Journal of Immunological Methods*, Elsevier BV, v. 180, n. 2, p. 193–211, 1995. ISSN 0022-1759.
- MOISE, N.; FRIEDMAN, A. A mathematical model of the multiple sclerosis plaque. *Journal of Theoretical Biology*, v. 512, p. 110532, mar. 2021. ISSN 00225193.
- MONTEIRO, M. et al. Regulatory T Cells. In: *Translational Immunology*. [S.l.]: Elsevier, 2016. p. 205–246. ISBN 978-0-12-801577-3.
- MONTOLÍO, A. et al. A mathematical model to predict the evolution of retinal nerve fiber layer thinning in multiple sclerosis patients. *Computers in Biology and Medicine*, v. 111, p. 103357, ago. 2019. ISSN 00104825.
- MURÚA, S. R.; FAREZ, M. F.; QUINTANA, F. J. The Immune Response in Multiple Sclerosis. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*, v. 17, n. 1, p. 121–139, 2022. eprint: <https://doi.org/10.1146/annurev-pathol-052920-040318>.
- NGUYEN, R. H.; KUBES, P. Bespoke brain immunity. *Science*, v. 373, n. 6553, p. 396–397, jul. 2021. ISSN 0036-8075, 1095-9203.
- In praise of an introduction to parallel programming. In: PACHECO, P. S. (Ed.). *An Introduction to Parallel Programming*. Boston: Morgan Kaufmann, 2011. p. i. ISBN 978-0-12-374260-5.

- PAPPALARDO, F. et al. The Potential of Computational Modeling to Predict Disease Course and Treatment Response in Patients with Relapsing Multiple Sclerosis. *Cells*, v. 9, n. 3, p. 586, mar. 2020. ISSN 2073-4409.
- PATRIKIOS, P. et al. Remyelination is extensive in a subset of multiple sclerosis patients. *Brain*, v. 129, n. 12, p. 3165–3172, jun. 2006. ISSN 0006-8950, 1460-2156.
- PERELSON, A. S.; RIBEIRO, R. M. Modeling the within-host dynamics of HIV infection. *BMC Biology*, v. 11, n. 1, p. 96, dez. 2013. ISSN 1741-7007.
- PERNICE, S. et al. Computational modeling of the immune response in multiple sclerosis using epimod framework. *BMC Bioinformatics*, v. 21, n. S17, p. 550, dez. 2020. ISSN 1471-2105.
- PROCACCINI, C. et al. Animal models of Multiple Sclerosis. *European Journal of Pharmacology*, v. 759, p. 182–191, jul. 2015. ISSN 00142999.
- QUINTELA, B. d. M.; SANTOS, R. W. dos; LOBOSCO, M. On the Coupling of Two Models of the Human Immune Response to an Antigen. *BioMed Research International*, v. 2014, p. 1–19, 2014. ISSN 2314-6133, 2314-6141.
- REIS, R. F. et al. Characterization of the covid-19 pandemic and the impact of uncertainties, mitigation strategies, and underreporting of cases in south korea, italy, and brazil. *Chaos, Solitons & Fractals*, v. 136, p. 109888, 2020. ISSN 0960-0779.
- REIS, R. F.; LOUREIRO, F. S.; LOBOSCO, M. A parallel 2d numerical simulation of tumor cells necrosis by local hyperthermia. *Journal of Physics: Conference Series*, IOP Publishing, v. 490, p. 012138, mar 2014.
- SAKAGUCHI, S. et al. Immunologic self-tolerance maintained by activated t cells expressing il-2 receptor alpha-chains (cd25). breakdown of a single mechanism of self-tolerance causes various autoimmune diseases. *The Journal of Immunology*, American Association of Immunologists, v. 155, n. 3, p. 1151–1164, 1995. ISSN 0022-1767.
- SALOU, M. et al. Involvement of CD8+ T Cells in Multiple Sclerosis. *Frontiers in Immunology*, v. 6, nov. 2015. ISSN 1664-3224.
- SALTELLI, A. Making best use of model evaluations to compute sensitivity indices. *Computer Physics Communications*, v. 145, n. 2, p. 280–297, 2002. ISSN 0010-4655.
- SALTELLI, A. et al. *Global Sensitivity Analysis. The Primer*. [S.l.]: Wiley, 2007.
- SALTELLI, A. et al. *Sensitivity analysis in practice: a guide to assessing scientific models*. [S.l.]: Wiley Online Library, 2004. v. 1.
- SANDERS, J.; KANDROT, E. *CUDA by Example: An Introduction to General-Purpose GPU Programming*. [S.l.]: Pearson Education, 2010. ISBN 9780132180139.
- SCAZZONE, C. et al. Vitamin D and Genetic Susceptibility to Multiple Sclerosis. *Biochemical Genetics*, v. 59, n. 1, p. 1–30, fev. 2021. ISSN 0006-2928, 1573-4927.
- SCOTT, A.; FONG, E. *Estruturas e funções do corpo*. Tradução da 13^a ed. norte-americana. [S.l.]: Cengage Learning Brasil, 2017.

- SILVERTHORN, U. D. *Fisiologia Humana*. [S.l.]: Grupo A, 2017.
- SINHA, S. et al. CD8+ T-Cells as Immune Regulators of Multiple Sclerosis. *Frontiers in Immunology*, v. 6, dez. 2015. ISSN 1664-3224.
- SOBOL, I. Global sensitivity indices for nonlinear mathematical models and their Monte Carlo estimates. *Mathematics and Computers in Simulation*, v. 55, n. 1-3, p. 271–280, fev. 2001. ISSN 03784754.
- SOFRONIEW, M. V.; VINTERS, H. V. Astrocytes: biology and pathology. *Acta Neuropathologica*, v. 119, n. 1, p. 7–35, jan. 2010. ISSN 0001-6322, 1432-0533.
- SOMPAYRAC, L. M. *How the immune system works*. [S.l.]: John Wiley & Sons, 2019.
- SONG, Z.-Y. et al. Peripheral Blood T Cell Dynamics Predict Relapse in Multiple Sclerosis Patients on Fingolimod. *PLOS ONE*, v. 10, n. 4, p. e0124923, abr. 2015. ISSN 1932-6203.
- TARLINTON, R. E. et al. Role of Viruses in the Pathogenesis of Multiple Sclerosis. *Viruses*, v. 12, n. 6, p. 643, jun. 2020. ISSN 1999-4915.
- TESTA, V. et al. Corneal epithelial dendritic cells in patients with multiple sclerosis: An in vivo confocal microscopy study. *Journal of Clinical Neuroscience*, v. 81, p. 139–143, nov. 2020. ISSN 09675868.
- TRELA, M.; NELSON, P. N.; RYLANCE, P. B. The role of molecular mimicry and other factors in the association of Human Endogenous Retroviruses and autoimmunity. *APMIS*, v. 124, n. 1-2, p. 88–104, jan. 2016. ISSN 09034641.
- VANDERLUGT, C. L.; MILLER, S. D. Epitope spreading in immune-mediated diseases: implications for immunotherapy. *Nature Reviews Immunology*, v. 2, n. 2, p. 85–95, fev. 2002. ISSN 1474-1733, 1474-1741.
- VERONI, C.; ALOISI, F. The CD8 T Cell-Epstein-Barr Virus-B Cell Dialogue: A Central Issue in Multiple Sclerosis Pathogenesis. *Frontiers in Immunology*, v. 12, p. 665718, jul. 2021. ISSN 1664-3224.
- WALSH, J. T.; KIPNIS, J. Regulatory T cells in CNS injury: the simple, the complex and the confused. *Trends in Molecular Medicine*, v. 17, n. 10, p. 541–547, out. 2011. ISSN 14714914.
- WALTER, L.; NEUMANN, H. Role of microglia in neuronal degeneration and regeneration. *Seminars in Immunopathology*, v. 31, n. 4, p. 513–525, nov. 2009. ISSN 1863-2297, 1863-2300.
- WALTON, C.; et al. Rising prevalence of multiple sclerosis worldwide: Insights from the Atlas of MS, third edition. *Mult. Scler. J.*, v. 26, n. 14, p. 1816–1821, dez. 2020. ISSN 1352-4585, 1477-0970.
- WOODBURN, S. C.; BOLLINGER, J. L.; WOHLEB, E. S. The semantics of microglia activation: neuroinflammation, homeostasis, and stress. *Journal of Neuroinflammation*, v. 18, n. 1, p. 258, nov. 2021. ISSN 1742-2094.

YAMAGUCHI, T. et al. Theoretical modeling reveals that regulatory T cells increase T-cell interaction with antigen-presenting cells for stable immune tolerance. *International Immunology*, v. 31, n. 11, p. 743–753, out. 2019. ISSN 1460-2377.

ZHANG, J. et al. Modeling the Acute and Chronic Phases of Theiler Murine Encephalomyelitis Virus Infection. *Journal of Virology*, v. 87, n. 7, p. 4052–4059, abr. 2013. ISSN 0022-538X.