

Dinámica de enfermedades autoinmunes

TRABAJO DE FIN DE GRADO

Curso 2023/2024



UNIVERSIDAD COMPLUTENSE MADRID

FACULTAD DE CIENCIAS MATEMÁTICAS

Grado en ingeniería matemática

Nombre del estudiante: Elisa Cortés Sánchez

Nombre del tutor: Ana Carpio Rodríguez

Resumen

Se conoce como nefritis lúpica (NL) a la enfermedad que se produce cuando el lupus eritematoso sistémico (LES) afecta a los riñones, lo que provoca su inflamación y puede desembocar en una enfermedad renal crónica. En este estudio, basado en [1], se recoge el desarrollo de un modelo de inflamación renal usando biomarcadores de NL. El modelo consiste en un sistema de ecuaciones diferenciales, que muestra, de manera simplificada, las interacciones entre los biomarcadores y otras variables que afectan a la enfermedad. Usando este modelo, se consigue estimar parámetros específicos para reproducir la dinámica de la enfermedad, entender sus mecanismos y analizar los brotes renales. Se muestra que la combinación efectiva de datos clínicos y modelización matemática puede proporcionar una base para mejorar los cuidados y los tratamientos de los pacientes que padecen NL.

Palabras clave: Nefritis lúpica, complejos inmunes, biomarcadores, brotes renales, modelo matemático

Abstract

The disease that manifests when systemic lupus erythematosus (SLE) affects the kidneys is known as lupus nephritis (LN), which triggers kidney inflammation and can result in a chronic renal disease. This study, based on [1], reviews the development of a model of kidney inflammation, using human LN biomarkers. The model consists in a system of differential equations, that show, in a simplified way, interactions between biomarkers and other model variables that affect the disease. Using this model, it is possible to estimate specific parameters relevant to the disease dynamics, understand disease mechanisms and analyse renal flares. It is shown that the effective combination of clinical data and mathematical modelling can provide a basis for improving the treatment and care of patients suffering from LN.

Keywords: Lupus nephritis, immune complexes, biomarkers, renal flares, mathematical model.

Índice

Resumen	1
Abstract	1
1. Introducción	3
1.1. Definiciones previas	3
1.2. Antecedentes	4
1.3. Objetivo	5
2. Aspectos importantes en el estudio de NL	5
2.1. Autoinmunidad e inflamación	5
2.2. Terapia	6
2.3. Biomarcadores	7
2.4. Modelado de la dinámica de la nefritis lúpica	7
3. Métodos y materiales	8
3.1. Descripción del modelo	11
3.2. Variables del modelo	13
3.3. Ecuaciones del modelo	13
3.4. Validación del modelo	17
3.5. Parámetros	17
4. Resultados	18
4.1. Comparación de uMCP-1 y uP:C simulados con datos de pacientes	21
4.2. Estrategias terapéuticas	21
5. Conclusiones	26
5.1. Resumen	27
5.2. Utilidad del modelo	27
5.3. Extensiones del modelo	28
6. Anexo	30
6.1. Códigos de MATLAB	30

1. Introducción

Las enfermedades autoinmunes son procesos patológicos en los cuales el sistema inmunitario del cuerpo ataca por error a sus propios tejidos. En condiciones normales, el sistema inmunitario está diseñado para proteger al cuerpo contra invasores externos, como bacterias y virus. Sin embargo, en las enfermedades autoinmunes, este sistema se desregula y comienza a atacar células, tejidos y órganos sanos. Algunos estudios estiman que más del 10 % de la población padece alguna enfermedad autoinmune.

1.1. Definiciones previas

A continuación se dan algunas definiciones y conceptos básicos necesarios para el entendimiento del trabajo, basadas en [5] y [6].

- La *hematuria* es la presencia de sangre en la orina.
- La *proteinuria* es la presencia de proteínas en la orina.
- Los *complejos inmunes* son compuestos moleculares formados por el enlace de un anticuerpo a un antígeno soluble.
- El *sistema del complemento* es un conjunto de proteínas plasmáticas y enzimas que se encuentran normalmente inactivas que ayudan a defenderse de las infecciones.
- Una *remisión* es la atenuación temporal de los síntomas de una enfermedad, sea aguda o crónica.
- La *exacerbación* se refiere al empeoramiento o aumento de la gravedad de los síntomas de una enfermedad.
- La *necrosis* es un proceso patológico que implica la muerte prematura y no programada de las células en un tejido u órgano vivo.
- Los *glomérulos renales* son racimos pequeños y redondos de vasos sanguíneos en el interior de los riñones que filtran la sangre y extraen los desperdicios en forma de orina.
- Se llama *tratamiento inmunosupresor* a un régimen de medicamentos que debilitan el sistema inmunitario.

- Los *biomarcadores* son sustancias que indican la presencia de material biológico o de un proceso fisiológico, y que se emplea para diagnosticar una enfermedad.

1.2. Antecedentes

La nefritis lúpica es una de las complicaciones más frecuentes del lupus eritematoso sistémico y puede influir en el pronóstico de la enfermedad. La tasa de mortalidad de los pacientes con nefritis lúpica es considerablemente más alta que la de los que padecen únicamente LES.

La aparición de nefritis lúpica parece estar influenciada por factores genéticos y medioambientales. Algunos signos de nefritis lúpica son la hematuria, la proteinuria, el debilitamiento del riñón y la alta presión arterial. La acumulación de complejos inmunes en los glomérulos renales es una causa de origen de la nefritis lúpica, por lo que las investigaciones se han centrado mucho en desarrollar tratamientos que controlen la formación, la deposición y la eliminación de los complejos inmunes. El tratamiento de la nefritis lúpica varía en función de la gravedad de la enfermedad.

El objetivo del tratamiento es aliviar la inflamación causada por los complejos inmunes y mejorar el funcionamiento del riñón. Aunque la enfermedad no tiene cura, el debilitamiento del sistema inmunitario suele ser efectivo a la hora de controlar los brotes renales. Sin embargo, este tipo de tratamiento aumenta la mortalidad y la morbilidad.

Debido a la toxicidad de las terapias actuales, es importante usar los medicamentos inmunosupresores disponibles de forma efectiva. Para ello, se puede monitorizar la actividad de la enfermedad, controlando los periodos de exacerbación o empeoramiento de la nefritis, y así poder predecir de manera precisa cuando se puede producir un rebrote o la recaída de un paciente y con que intensidad, para adaptar el tratamiento. El objetivo principal es minimizar las dosis de los medicamentos inmunosupresores y conseguir una remisión rápida. Para ello es necesario determinar biomarcadores de la nefritis lúpica.

1.3. Objetivo

Este trabajo, cuya fuente principal es [1], se centrará en presentar un modelo matemático de la actividad de la enfermedad y los brotes renales. Dicho modelo mostrará los biomarcadores más significativos para predecir y reflejar el estado de la enfermedad. A continuación, se expone el modelo, que relaciona procesos fisiológicos significativos para la nefritis lúpica con perfiles de pacientes observados. Es un modelo de ecuaciones diferenciales basado en la dinámica de algunas componentes clave del sistema inmunológico y el daño que provocan en los tejidos. El modelo refleja la complejidad de la nefritis lúpica, representando de manera precisa los cambios y variaciones clínicas de los pacientes. Además, se usan biomarcadores de orina para estimar parámetros relevantes.

2. Aspectos importantes en el estudio de NL

2.1. Autoinmunidad e inflamación

Los linfocitos T_h2 , son células T auxiliares que producen citocinas que ayudan a las células B, un tipo de glóbulo blanco que elabora anticuerpos, a reproducirse y convertirse en células productoras de autoanticuerpos. Estos autoanticuerpos se liberan en la sangre y combinados con antígenos propios forman complejos inmunes. En circunstancias normales, estos complejos inmunes son rápidamente eliminados de la sangre y de los tejidos por mecanismos que involucran el sistema del complemento, receptores del complemento en células fagocíticas y eritrocitos y receptores Fc. Durante la autoinmunidad, la continua producción de autoanticuerpos en combinación con defectos en el sistema de eliminación, hace que los complejos inmunes se depositen en diferentes órganos, como por ejemplo los riñones en el caso de la nefritis lúpica. La localización de los complejos inmunes en los tejidos depende de la naturaleza de los antígenos, la clase del anticuerpo y el tamaño del complejo.

El sistema del complemento es parte del sistema inmunológico, se activa con la aparición de complejos inmunes y es esencial para la eliminación efectiva de estos. Sin embargo, cuando complejos inmunes localmente depositados activan el sistema del complemento, se desencadenan una serie de reacciones bioquímicas que resultan en la liberación de sustancias que promueven la inflamación en esa zona del cuerpo, y esto

puede provocar daños en los tejidos.

Los leucocitos también se activan por la interacción con anticuerpos en el complejo inmune a través de receptores Fc. Esta activación provoca aún más daño vascular y destrucción de tejidos mediante la liberación de citoquinas proinflamatorias, productos oxidantes tóxicos y enzimas proteolíticas lisosomales. A la vez que ocurren estos procesos inflamatorios, se activan mecanismos antiinflamatorios para ayudar a controlar la inflamación, aunque por lo general en NL estos son sobrepasados. Debido a que los tejidos se reparan mediante cicatrización, una inflamación prolongada puede ser perjudicial. El tejido cicatricial es en general menos flexible y funcional que el tejido original, lo que puede resultar en una pérdida parcial de la función de órgano o de la zona afectada.

2.2. Terapia

El tratamiento de la nefritis lúpica varía de un paciente a otro dependiendo del tipo y la gravedad del daño renal. Este tratamiento puede tener resultados positivos en la evolución de la enfermedad y en sus resultados finales. Actualmente, el tratamiento para pacientes con enfermedad renal severa generalmente utiliza altas dosis de corticosteroides, acompañados de fármacos citotóxicos, que son medicamentos que tienen la capacidad para dañar o destruir las células inmunitarias involucradas, ayudando a controlar la respuesta inmune hiperactiva y la inflamación. Esto permite al cuerpo mantener un equilibrio entre la capacidad del sistema inmunológico para combatir infecciones y enfermedades, y la capacidad de evitar reacciones inapropiadas o excesivas que podrían causar daños a los tejidos sanos del cuerpo.

El objetivo del tratamiento es conseguir la remisión sostenida, preservar el tejido funcional del riñón y estabilizar y mejorar el funcionamiento del riñón. El tiempo que se tarda en conseguir la remisión varía dependiendo del paciente, pero remisiones tempranas son señal de una buena prognosis. Sin embargo, a pesar del tratamiento, muchos pacientes tienen recaídas, lo cual nos lleva a cuestionar la efectividad de las terapias inmunosupresoras. La eficacia del tratamiento podría depender de la severidad del daño renal al comienzo del tratamiento, y también de la dosis y las combinaciones de medicamentos.

2.3. Biomarcadores

En los últimos años se han buscado biomarcadores que reflejen las diferentes fases del ciclo de exacerbación de la nefritis lúpica, para mejorar los protocolos de tratamiento clínico. Se consideran fases del ciclo de exacerbación a los momentos clave: justo antes del brote, durante el brote y justo después del brote. La mayoría de estos supuestos biomarcadores son factores urinarios y séricos, estos factores están altamente relacionados con las fases del ciclo de exacerbación. Uno de estos grupos de biomarcadores son las proteínas del complemento y sus fragmentos activados, aunque aún no está claro lo útiles que son. Otro posible grupo de biomarcadores son las quimiocinas de la orina, ya que su cantidad aumenta o disminuye en función de la fase de la enfermedad en la que se encuentre el paciente. Se cree que estos factores quimiotácticos son inducidos localmente en el riñón por la acumulación de complejos inmunes, y parecen ser responsables del aumento de la inflamación, ya que atraen más leucocitos al riñón, provocando daño tisular y disfunción renal. La quimiocina más vigilada en este aspecto ha sido la proteína quimioatrayente de monocitos (MCP-1).

2.4. Modelado de la dinámica de la nefritis lúpica

La prueba más frecuente que se pide para evaluar la nefritis lúpica es el nivel de proteína en la orina. Aunque la proteinuria es un biomarcador aceptado de la nefritis lúpica, esta no predice con exactitud el ciclo de exacerbación de NL. Además, a pesar de que la MCP-1, la adiponectina y la hepcidina han sido propuestos como biomarcadores de este ciclo, actualmente se sigue investigando como usarlos para dar un diagnóstico o proporcionar información valiosa sobre el estado de la enfermedad de forma que se mejore significativamente el tratamiento.

Las dinámicas de los rebotes de la nefritis lúpica son complejas, para describirlas de forma precisa es necesario construir modelos que incorporen estos biomarcadores y que reflejen de forma efectiva las múltiples interacciones, dependientes del tiempo, entre biomarcadores y otras variables involucradas en la enfermedad. Los modelos estadísticos que han sido aplicados a estudios clínicos en grandes poblaciones no han sido capaces de proporcionar modelos fiables.

Otra manera de abordar el problema de interacción entre complejos biológicos y sus efectos es mediante modelos matemáticos. Aquí se va a exponer un modelo matemático, obtenido de [1], que refleja las dinámicas de NL basado en un conjunto de interacciones biológicas conocidas e investigaciones experimentales. El modelo reproduce cambios temporales en la actividad de la enfermedad, incluyendo algunos perfiles de biomarcadores de orina de NL. Se sugiere que este modelo, en conjunto con más investigaciones experimentales, proporcionará una base para mejorar los cuidados clínicos de los pacientes con NL.

3. Métodos y materiales

Los datos que se van a examinar son los de los 4 pacientes que aparecen en [1]. Estos tienen LES actualmente activo, han sufrido dos o más rebotes de LES en los 3 últimos años, que requirieron aumentar la terapia, o tienen LES persistentemente activo, esto quiere decir que han tenido más de 4 meses de actividad de la enfermedad a pesar de la terapia. La mayoría de los pacientes estaban recibiendo terapia inmunosupresora de mantenimiento antes del brote. A todos los pacientes se les ha hecho una evaluación clínica, así como pruebas de laboratorio cada dos meses independientemente de la actividad de la enfermedad. También proporcionaron una muestras de orina. Se identificaron brotes renales y no renales y se midió la uMCP-1 (proteína Quimiotáctica de Monocitos-1 en orina), y la relación entre la cantidad de proteína en la orina frente a la creatinina en la orina (índice uP:C).

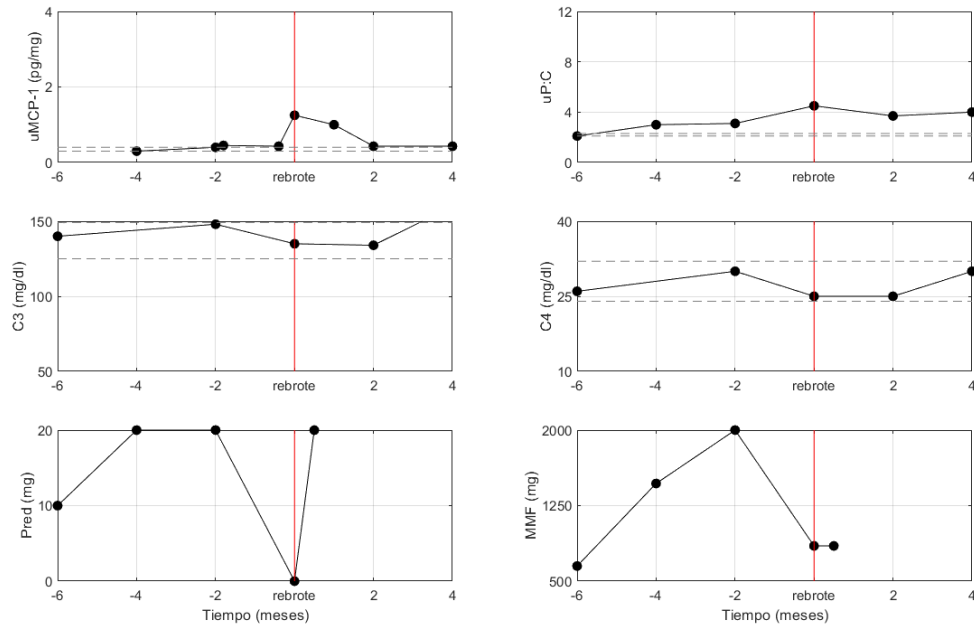


Figura 1: Paciente 416. Gráficos adaptados de [1]

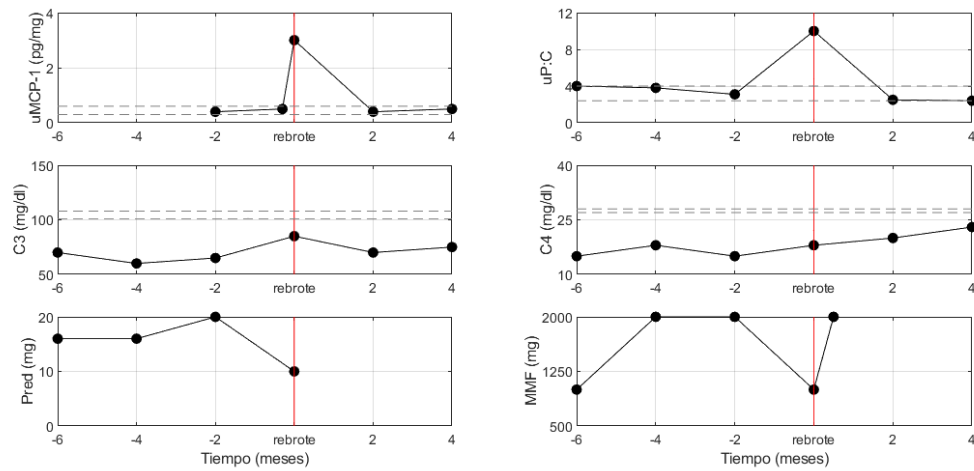


Figura 2: Paciente 444. Gráficos adaptados de [1]

En las figuras 1, 2, 3 y 4, sacadas del artículo [1], observamos datos experimentales de 4 pacientes inscritos en el estudio de LES de Ohio. Se muestran mediciones clínicas de C3, C4, orina MCP-1 y orina uP:C recogidas cada dos meses, y la tera-

pia de acompañamiento usando micofenolato mofetil y corticosteroides (Pred y MMF), que son fármacos inmunosupresores. Las líneas discontinuas horizontales representan valores determinados en dos momentos diferentes, que estaban al menos a 6 meses de distancia de algún brote. La línea roja vertical marca el momento de la recaída. Las mediciones son tomadas durante un intervalo de tiempo de 6 meses antes de la recaída y 4 meses después de haberla sufrido.

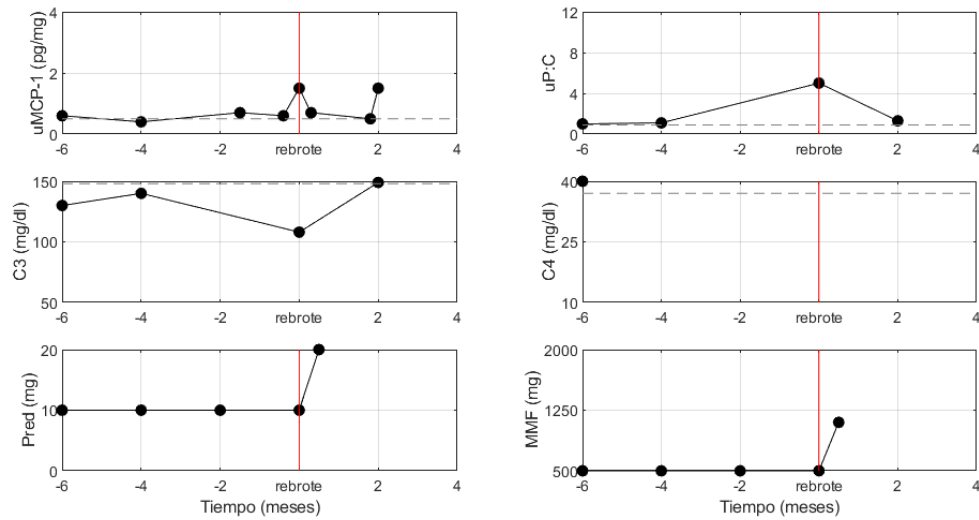


Figura 3: Paciente 448. Gráficos adaptados de [1]

Para este último paciente se empleó la terapia de acompañamiento AZA, que es otro tipo de tratamiento inmunosupresor que disminuye las defensas del organismo usando azatioprina.

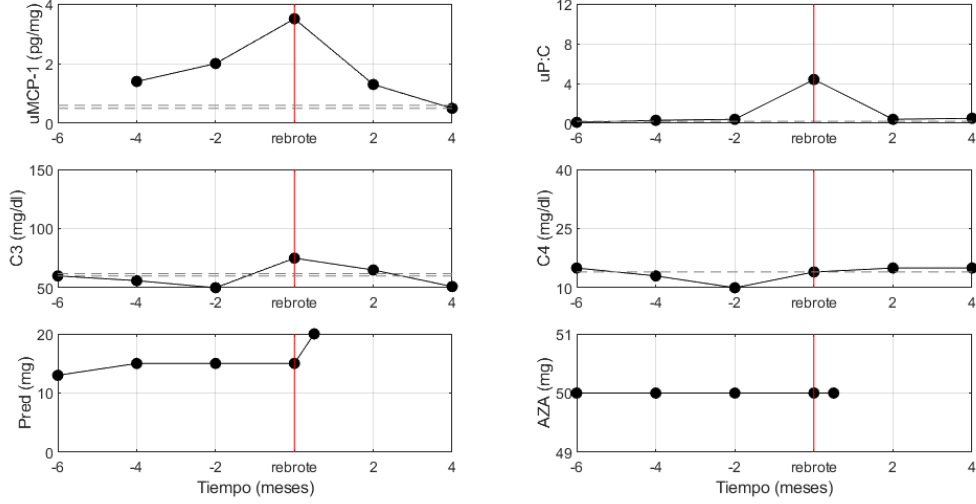


Figura 4: Paciente 491. Gráficos adaptados de [1]

3.1. Descripción del modelo

Se introduce aquí un modelo de inflamación renal, sostenida por autoinmunidad y daño tisular. Suponiendo de que la nefritis lúpica se debe mayoritariamente a la acumulación de complejos inmunes y la inflamación que estos provocan en el riñón, este modelo captura el comportamiento temporal de mediciones seriadas de biomarcadores candidatos de pacientes con actividad de la enfermedad inestable.

La figura 5, tomada de [1], resume los mecanismos en los que se basa el modelo, donde I denota los complejos inmunes, P son los mediadores proinflamatorios, A son los mediadores antiinflamatorios y D es el daño causado. El diagrama representa la red de interacciones que contribuyen al daño renal en NL. Las células T naive (no se muestran) liberan citoquinas y varias señales químicas que estimulan la actividad de otras células inmunitarias como las células NK (células *natural killer*), células T auxiliares, células B y macrófagos. Cada una de estas vías de activación puede desembocar en destrucción del tejido. A menudo, las células T auxiliares pueden causar inflamación local y daño tisular reclutando macrófagos a través de citocinas y quimiocinas. El daño tisular también puede ocurrir directamente por la actividad de células NK citotóxicas. Sin embargo, el daño tisular más significativo se debe a los autoanticuerpos, producidos por las células B. Estos autoanticuerpos forman complejos inmunes en la

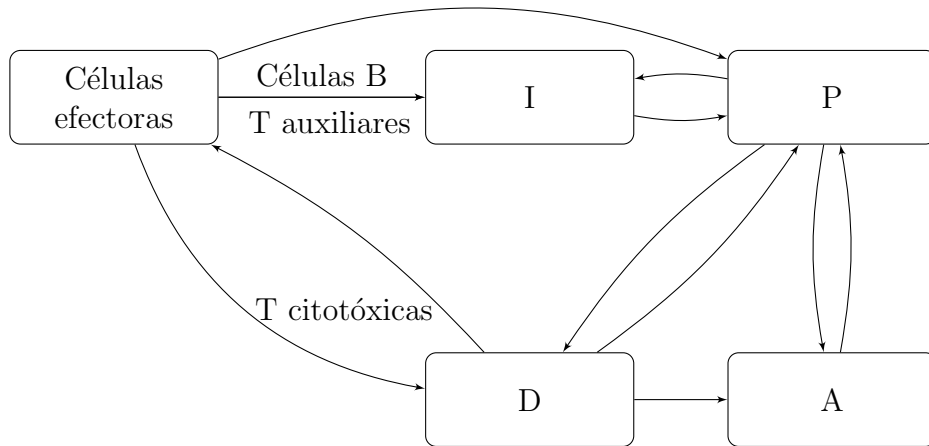


Figura 5: Red de interacciones que median el daño renal en la nefritis lúpica. Tomado de [1]

circulación que se depositan en el riñón. Los complejos inmunes activan el sistema del complemento (no aparece en la figura), y este recluta y activa leucocitos efectores, por ejemplo, macrófagos y neutrófilos. Estos leucocitos activados proinflamatorios producen productos tóxicos que dañan el tejido. La producción concurrente de células antiinflamatorias y químicos, contrarrestan la acción de mediadores proinflamatorios. El proceso de exacerbación tiene resultados positivos porque los residuos de las células dañadas por necrosis estimulan aún más la respuesta autoinmune. A medida que el brote es tratado, se reduce el número de células efectoras activadas, la producción de autoanticuerpos se interrumpe, la deposición de complejos inmunes se reduce, la inflamación baja y los tejidos que no han sido dañados de manera irreversible se reparan o regeneran.

Como la nefritis lúpica se desarrolla en paralelo con la enfermedad sistémica SLE, es difícil diferenciar las manifestaciones clínicas que son únicamente relevantes para la nefritis lúpica. No podemos ignorar la contribución de SLE a los cambios temporales de los biomarcadores de NL, pero algunos de estos biomarcadores, como el uMCP-1, parecen ser específicos y no reflejan la actividad de SLE. Se asume que de todos los caminos que llevan a la disfunción renal en SLE, el daño causado por los complejos inmunes es el más relevante para NL.

3.2. Variables del modelo

El modelo matemático presenta 4 variables temporales:

- *Complejos inmunes (I)*: variable relacionada implícitamente con el resto de las componentes del sistema inmune que contribuyen a la formación de complejos inmunes (antígenos, células T, células B)
- *Mediadores proinflamatorios (P)*: representan el efecto combinado de las células inmunitarias, como los macrófagos y los linfocitos, y los mediadores proinflamatorios, como MCP-1, THF- α , IL-1- β .
- *Tejido dañado (D)*: tejido sano que ha sido dañado por las células o los complejos inmunes y está sufriendo apoptosis o necrosis.
- *Mediadores antiinflamatorios (A)*: representan el efecto combinado de las células antiinflamatorias, citocinas antiinflamatorias, como IL10, TFG- β y terapéutica.

3.3. Ecuaciones del modelo

A continuación se presentan las ecuaciones del modelo matemático, obtenidas de [1]

Ecuación para los complejos inmunes (I)

Se denota por s_i a la tasa con la que los complejos inmunes se depositan en el riñón. Este término también es un valor base para la actividad del sistema del complemento. El sistema del complemento se puede activar en tres circunstancias diferentes, la primera cuando se forman complejos inmunes, (I), en la circulación, la segunda cuando I se deposita en el tejido, y por último, cuando se daña el tejido, en este modelo se promedian las tres por simplicidad. Una función razonable para la inducción de I es la función sigmoide. Por lo tanto, tomamos una respuesta funcional de cinética de Hill de grado 2, asumiendo que unos pocos antígenos no provocarán una fuerte respuesta inmune, pero a medida que los residuos se acumulan la respuesta inmune aumenta gradualmente y se llega a la saturación, s_{id} , para una cantidad suficientemente grande de autoantígenos. La acumulación de complejos inmunes activa la llamada cascada del complemento, que son una serie de reacciones bioquímicas en el sistema inmunológico,

lo que genera péptidos y factores quimiotácticos que activan la respuesta inflamatoria, con la activación de varios mediadores y reclutando células, con tasa k_{pi} , para eliminar los complejos inmunes del sistema, con tasa k_{ip} .

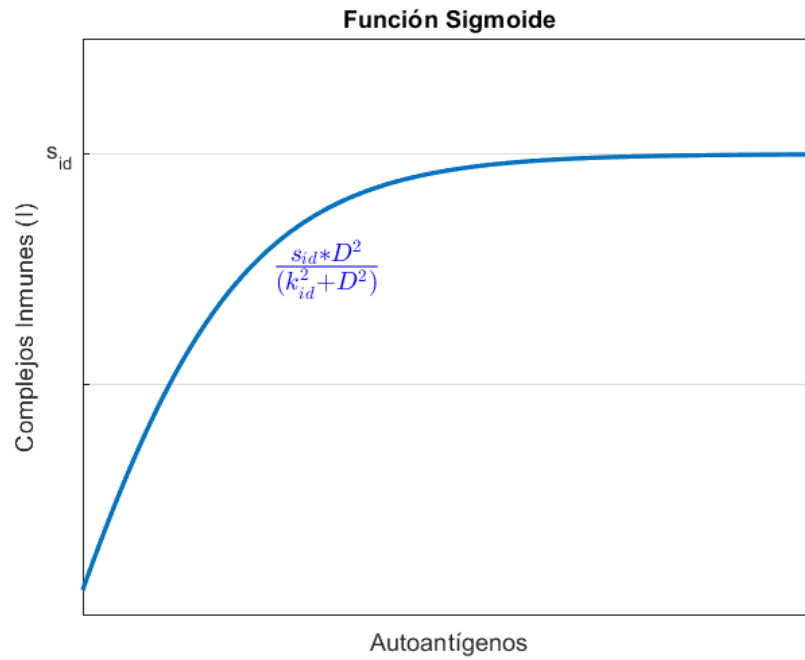


Figura 6: Función de Hill de orden 2. Basada en el artículo [1]

En resumen, la ecuación diferencial para los complejos inmunes toma la siguiente forma:

$$\frac{dI}{dt} = \underbrace{f(s_i)}_{\text{deposición}} + \underbrace{f(s_{id}) \cdot \frac{D^2}{k_{id}^2 + D^2}}_{\text{producción renal}} - \underbrace{k_{ip} \cdot f(P) \cdot I}_{\text{fagocitosis}} \quad (1)$$

La inmunosupresión disminuye directamente s_i y s_{id} , pero estas además están controladas por los mediadores antiinflamatorios. Todas estas inhibiciones se incorporan al modelo con la función f :

$$f(x) = \frac{x}{1 + (A/A_{inf})^2} \quad (2)$$

Todas las funciones f a partir de ahora serán de esta manera por simplicidad.

Ecuación para los mediadores proinflamatorios (P)

La presencia prolongada de los complejos inmunes en el riñón facilita la aparición de procesos inflamatorios perjudiciales. La respuesta inmune aumenta por la existencia de células inmunitarias y mediadores proinflamatorios, con tasa k_{pi} y k_{pp} respectivamente. A estas respuestas inmunes les añadimos un término que explica la activación de agentes proinflamatorios como resultado de las citocinas liberadas o inducidas por el tejido dañado, con tasa k_{pd} . Este término explica el aumento del número de células inmunitarias en el riñón debido a la infiltración de leucocitos circulantes. El término de infiltración depende de la concentración de células dañadas, por lo que podemos asegurar que en ausencia de células dañadas no se produce infiltración. Por último, si denotamos por μ_p a la tasa con la que disminuyen los mediadores proinflamatorios, se tiene la siguiente ecuación:

$$\frac{dP}{dt} = \underbrace{f(k_{pi} \cdot I + k_{pp} \cdot P)}_{\text{proinflamación}} + \underbrace{f(k_{pd} \cdot D)}_{\text{infiltración}} - \underbrace{\mu_p \cdot P}_{\text{decaída}} \quad (3)$$

Ecuación para el tejido dañado (D)

El tejido dañado libera citocinas proinflamatorias, a un ritmo k_{pd} , que provoca la activación de más células del sistema inmunológico. Además, los fagocitos de los complejos inmunes pueden provocar que se liberen citocinas y toxinas que conducen al daño tisular, esto se representa en la ecuación 4 mediante su primer término. La interacción entre las células inmunitarias y el daño existe incluso cuando no hay complejos inmunes y puede ser provocada por otros estímulos como el trauma tisular. Se llama k_{dp} a tasa con la que se produce el daño colateral por los mediadores proinflamatorios. La decaída del daño, μ_d , es una combinación de reparación, resolución y regeneración del tejido. Por lo tanto, se tiene la siguiente ecuación:

$$\frac{dD}{dt} = \underbrace{k_{dip} \cdot f(P) \cdot I}_{\text{fagocitosis}} + \underbrace{k_{dp} \cdot f(P)}_{\text{daño colateral}} - \underbrace{\mu_d \cdot D}_{\text{decaída}} \quad (4)$$

Ecuación para los mediadores antiinflamatorios (A)

A la mayoría de los pacientes con NL se les recetan regularmente medicamentos antiinflamatorios para mantener la inflamación bajo control. Esta terapia antiinflamatoria es modelada matemáticamente añadiendo el termino s_a a la ecuación 5. El propio riñón también produce mediadores antiinflamatorios, esto es una producción correlacionada al nivel de inflamación y el daño, con tasas k_{ap} y k_{ad} respectivamente. Una vez activados, los químicos antiinflamatorios impiden la producción de más mediadores proinflamatorios, reducen el daño provocado por la inflamación y disminuyen la capacidad de los químicos proinflamatorios y de las células de luchar contra las células inmunes. Desafortunadamente, las citocinas antiinflamatorias contrarrestan los efectos de los mediadores proinflamatorios, perdiendo así la batalla. El uso de medicamentos inmunosupresores reduce en cierta medida la inflamación, lo que quiere decir que la antiinflamación natural puede ser efectiva. Finalmente, los agentes antiinflamatorios se reducen con una tasa μ_a . En resumen:

$$\frac{dA}{dt} = \underbrace{s_a}_{\text{terapia}} + \underbrace{f(k_{ap} \cdot P + k_{ad} \cdot D)}_{\text{producción intrarrenal}} - \underbrace{\mu_a \cdot A}_{\text{decaída}} \quad (5)$$

3.4. Validación del modelo

Para poder evaluar si el modelo que se ha desarrollado puede ser usado para estudiar en profundidad la dinámica de la enfermedad, vamos a comparar las simulaciones del modelo con los datos clínicos de las figuras 1 y 2. Al hacer esto, el marcador sustituto para P será el factor quimiotáctico MCP-1, representado por $uMCP-1$, el cual se piensa que está inducido principalmente por la presencia de complejos inmunes. MCP-1 es la quimiocina responsable de reclutar células inflamatorias en el riñón y activar estas células.

Una señal de daño renal es la sangre o las proteínas en la orina, la mayor parte de las proteínas son demasiado grandes para atravesar la barrera de filtración renal hacia la orina a no ser que los glomérulos estén dañados. Generalmente, el empeoramiento de la proteinuria se refleja en el alcance del daño renal. Consecuentemente, la proteinuria, representada como $uP:C$, se toma como el marcador sustituto de D.

Además de usar datos de biomarcadores de orina a la hora de evaluar la eficacia del modelo, cuando los protocolos de terapia están disponibles también se tienen en cuenta. En el modelo, la inmunosupresión se mejora debido a cualquier medicamento o evento que conlleve un decrecimiento de la producción de complejos inmunes. Por ello, en términos de los parámetros del modelo, la terapia inmunosupresora significa disminuir la tasa de deposición de complejos inmunes en el riñón s_i , y/o disminuir la tasa de producción intra renal de complejos inmunes $s_i d$. En la nefritis lúpica tanto los esteroides como los inmunosupresores pueden desencadenar estos efectos saludables. Por último, la terapia antiinflamatoria se simula como cualquier droga o evento que lleve a un aumento de mediadores antiinflamatorios, modelado por el término s_a .

3.5. Parámetros

Para explorar el modelo computacionalmente, las ecuaciones diferenciales ordinales (1)-(4) se resuelven en Matlab. Se eligen las condiciones iniciales de forma que coincidan con los datos clínicos, cuando estos estén disponibles (P_0, D_0), y de forma que se representen algunas condiciones preexistentes que derivan de fases más tempranas de la enfermedad ($I_0 > 0, A_0 > 0$).

Se hace coincidir P_0 y D_0 con las mediciones de uMCP-1 y uP:C de 6 meses antes del brote en cada paciente, y también se estiman parámetros específicos para cada paciente que produzcan resultados consistentes con las observaciones biológicas de estos en los biomarcadores de orina. En ese sentido, las soluciones de las ecuaciones diferenciales para P y D se ajustan a los conjuntos de datos de uMCP-1 y uP:C, respectivamente, para cada uno de los pacientes considerados.

Para ajustar el modelo a los datos clínicos, se fija μ_a a un valor biológicamente realista. Tomando los valores paramétricos usados en [3], se calcula la tasa de decaída de los mediadores antiinflamatorios usando una vida media promedio de 7.5h (≈ 0.31 días).

Como las variables del modelo representan varios tipos de células y citocinas concurrentemente, las unidades para las variables del modelo no son fijas, sino que se representan como unidades genéricas (I ud, P ud, D ud y A ud). Sin embargo, como el interés está en posibles aplicaciones biológicas y médicas del modelo matemático, se comparan algunas de las variables generalizadas con variables clínicamente tomadas (como uMCP-1 y uP:C), y se calibra el modelo con estos datos clínicos disponibles.

4. Resultados

Se incorporan al modelo matemático mediciones clínicas de uMCP-1 y uP:C de estudios de descubrimiento de biomarcadores de NL, para encontrar los conjuntos de parámetros que mejor describen los datos y la dinámica de la enfermedad. Después, los valores paramétricos estimados se usan para realizar experimentos computacionales que evalúan la utilidad del modelo. Se muestra como combinaciones efectivas de datos clínicos y modelización matemática pueden ser usados para entender mejor por qué ocurren fracasos con la forma en la que se trata actualmente la nefritis lúpica.

Como la evolución de la enfermedad y la respuesta al tratamiento varía para cada paciente, se ha decidido calibrar de forma separada el modelo matemático con los datos clínicos de cada paciente mostrados en las figuras 1 y 2. Específicamente, se ajustan los conjuntos de datos de los biomarcadores clínicos de orina uMCP-1 y uP:C a las

soluciones de las ecuaciones diferenciales de P y D respectivamente, para derivar las estimaciones de parámetros específicos del paciente que aparecen en las tablas 1 y 2, obtenidas de [1]

Los parámetros s_i , s_{id} y s_a varían en función del tiempo, ya que reflejan cambios en el tratamiento o efectos de este, s_i por ejemplo, puede variar extremadamente durante el ciclo de exacerbación y también varía significativamente entre pacientes. En la figura 7 se muestran las gráficas de las tres funciones a trozos que representan los valores que toman los parámetros s_i , s_{id} y s_a en función del tiempo para el paciente 416.

	Paciente 416	Paciente 444	Paciente 448	Paciente 491	Unidades
I_0	0.1	0.1	0.1	0.1	I-unidades
P_0	0.4	0.5	0.58	0.5	P-unidades
D_0	1.7	3.59	0.85	0.38	D-unidades
A_0	0.1	0.1	0.1	0.1	A-unidades
s_i	0.001-0.005	0.5-6	0.02-4.5	0.1-0.5	I-unidades· $día^{-1}$
s_{id}	0.002-0.015	0.5-2	0.02-3.8	0.1-0.6	I-unidades· $día^{-1}$
k_{id}	1	1	1	1	D-unidades
k_{ip}	0.025	0.015	0.01	0.003	P-unidades $^{-1}$ · $día^{-1}$
k_{pi}	0.13	0.01	0.006	0.05	P-unidades·C-unidades $^{-1}$ · $día^{-1}$
k_{pp}	0.02	0.015	0.02	0.12	$día^{-1}$
k_{pd}	0.001	0.001	0.001	0.01	P-unidades·D-unidades $^{-1}$ · $día^{-1}$
μ_p	0.06	0.06	0.13	0.33	$día^{-1}$
k_{di}	0.025	0.015	0.01	0.003	P-unidades $^{-1}$ · $día^{-1}$
k_{dp}	0.27	0.01	0.03	0.015	D-unidades·P-unidades $^{-1}$ · $día^{-1}$
μ_d	0.04	0.015	0.03	0.035	$día^{-1}$
s_a	0.05-0.3	2-7	0.4-10	1-4	A-unidades· $día^{-1}$
k_{ap}	0.022	0.006	0.035	0.001	A-unidades·P-unidades $^{-1}$ · $día^{-1}$
k_{ad}	0.22	0.06	0.35	0.01	A-unidades·D-unidades $^{-1}$ · $día^{-1}$
μ_a	2.2	2.2	2.2	2.2	$día^{-1}$
A_{inf}	0.45	0.45	0.45	0.45	A-unidades

Cuadro 1: Condiciones iniciales y parámetros estimados obtenidos del artículo [1]

Periodo temporal	Paciente 416			Paciente 444			Paciente 448			Paciente 491		
	s_i	s_{id}	s_a	s_i	s_{id}	s_a	s_i	s_{id}	s_a	s_i	s_{id}	s_a
$[-6m, -4m]$	0.002	0.005	0.05	6	1	3	0.2	0.26	0.4	0.5	0.6	1
$[-4m, -2m]$	0.001	0.003	0.1	2	0.5	4	0.2	0.26	0.4	0.5	0.6	1.2
$[-2m, -2w]$	0.005	0.015	0.05	2	0.5	2	0.02	0.06	0.4	0.5	0.6	1.2
$[-2w, \text{Recaída}]$	0.005	0.015	0.05	5	2	2	4.5	3.8	0.4	0.5	0.6	1.2
$[\text{Recaída}, +2w]$	0.001	0.002	0.3	0.5	0.5	7	0.06	0.02	5	0.1	0.1	2.4
$[+2w, +6w]$	0.001	0.002	0.3	0.5	0.5	7	0.06	0.02	10	0.1	0.1	2.4
$[+6w, +2m]$	0.001	0.002	0.3	0.5	0.5	7	0.06	0.02	2	0.1	0.1	2.4
$[+2m, +4m]$	0.005	0.012	0.1	1.5	0.5	7	0.06	0.02	2	0.1	0.1	4

Cuadro 2: Parámetros estimados s_i , s_{id} y s_a obtenidos del artículo [1]

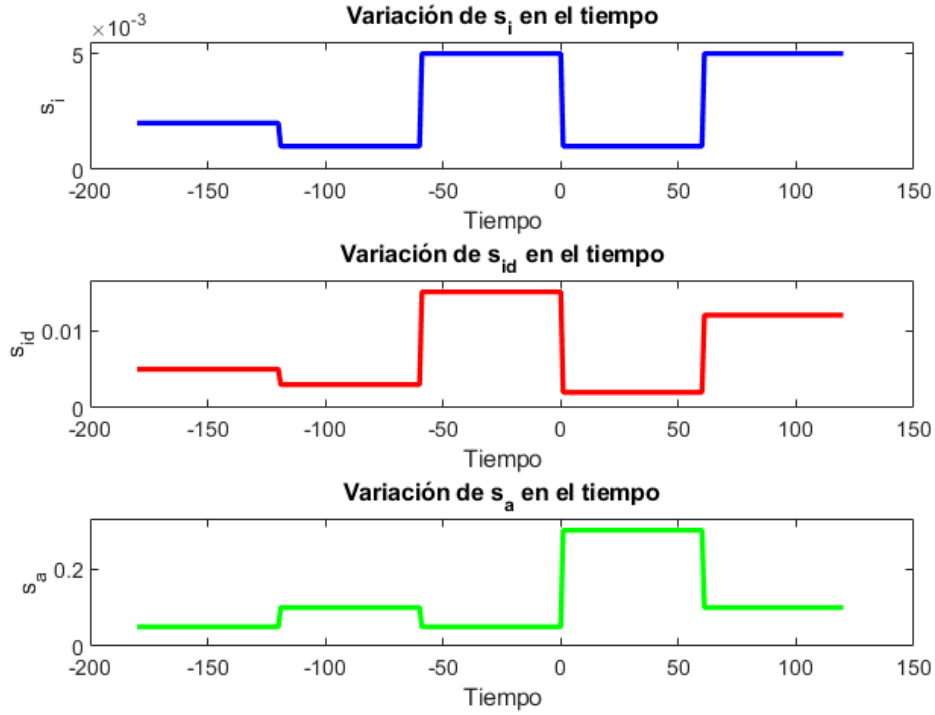


Figura 7: Gráficas de los parámetros s_i , s_{id} y s_a en función del tiempo para el paciente 416

Los valores de los parámetros que mejor describen los datos pueden ser de gran utilidad para entender la dinámica de las vías pro y antiinflamatorias. Por ejemplo, los niveles de de complejos inmunes en el riñón se pueden modelar incrementando s_i , que como se ha mencionado anteriormente, es la tasa con la que los complejos inmunes se

depositan en el riñón. Otra forma, sería incrementar la respuesta inmune provocada por la acumulación de células dañadas, s_{id} . Para los 4 pacientes considerados en el estudio, los cambios mas significativos en la dinámica de la enfermedad se deben a un aumento del nivel de los complejos inmunes intrarenales, desde 2 meses a 2 semanas antes de la recaída. Además los valores de s_a indican que el nivel de complejos inmunes aumenta cuando la terapia no es suficientemente fuerte (pacientes 448 y 419) o cuando no se realiza en el momento correcto (pacientes 416 y 444). Otra posible razón para el aumento repentino de s_i y s_{id} durante la terapia podría ser que durante la inmunosupresión, se necesita más cantidad de autoantígenos para activar las células inmunes y que se produzcan autoanticuerpos. Una terapia no efectiva puede deberse a que la vida media de los factores antiinflamatorios sea menor que la de los mediadores proinflamatorios y el tejido dañado.

4.1. Comparación de uMCP-1 y uP:C simulados con datos de pacientes

Las comparaciones de las simulaciones del modelo con los datos clínicos se muestran en la figura 8 mediante las curvas verdes y azules para las variables P y D respectivamente. Los cuadrados conectados mediante las curvas discontinuas representan medidas clínicas del uMCP-1 y uP:C, tomadas con dos meses de diferencia aproximadamente. El ciclo de exacerbación dura un tiempo total de 10 meses, 6 meses antes del brote y 4 meses después. Se observa que el modelo reproduce, hasta cierto punto, cualitativamente y cuantitativamente las medidas experimentales alrededor del rebrote. Dado que se han hecho simplificaciones en el modelo se espera cierta variación del modelo a los datos. Por ejemplo, en el modelo, P representa la actividad total de los mediadores proinflamatorios en vez de la dinámica de uMCP-1 unicamente.

4.2. Estrategias terapéuticas

Además de comparar las simulaciones del modelo a los datos clínicos, es interesante también investigar las implicaciones terapéuticas de estos resultados. Se realizan experimentos computacionales, variando algunos parámetros, para ver como responde el modelo a ciertas intervenciones clínicas e identificar estrategias que lleven a los mejores

resultados. A continuación se van a analizar estas estrategias para cada paciente de manera individual, aunque este método puede aplicarse a cualquier grupo de pacientes con síntomas similares.

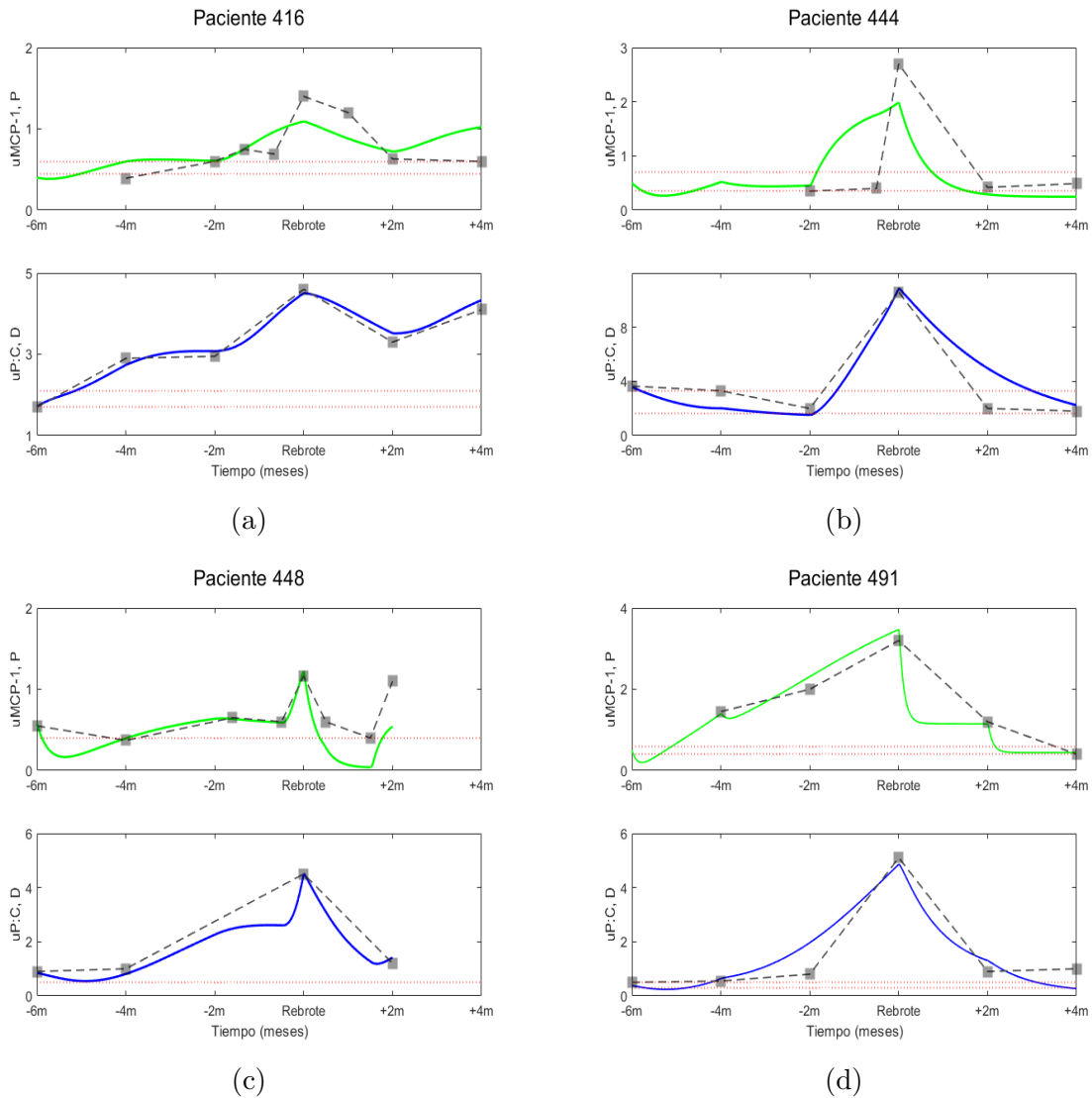


Figura 8: Comparación del modelo (curvas azules y verdes) con los datos experimentales (cuadrados).

Paciente 416

A pesar de los niveles normales de las componentes del complemento y un aumento en la inmunosupresión, se produce un empeoramiento de los síntomas que conduce al

rebrote. Se puede argumentar que el rebrote se produce debido al manejo desacertado de la inmunosupresión 2 meses antes del rebrote, o debido a los bajos niveles de mediadores antiinflamatorios ($s_a = 0.05$ A-unidades/día). En la figura 9a se observa que la proinflamación y la disfunción renal se pueden disminuir significativamente manteniendo los niveles de terapia de 4 meses antes del brote (curvas discontinuas), es decir, manteniendo $s_i = 0.001$ I-unidades/día, $s_{id} = 0.003$ I-unidades/día y $s_a = 0.1$ A-unidades/día. Para gestionar los bajos niveles de mediadores antiinflamatorios, se puede aumentar la terapia antiinflamatoria en cualquier momento antes de la recaída, aumentando s_a (no se muestra en las figuras). Alternativamente, los métodos que aumentan la vida media de los mediadores antiinflamatorios, de 0.3 días a 0.6 días, también pueden reducir la inflamación y el daño renal, para ello se disminuye μ_a de 2.2/día a 1.1/día. (Figura 9b, curvas discontinuas).

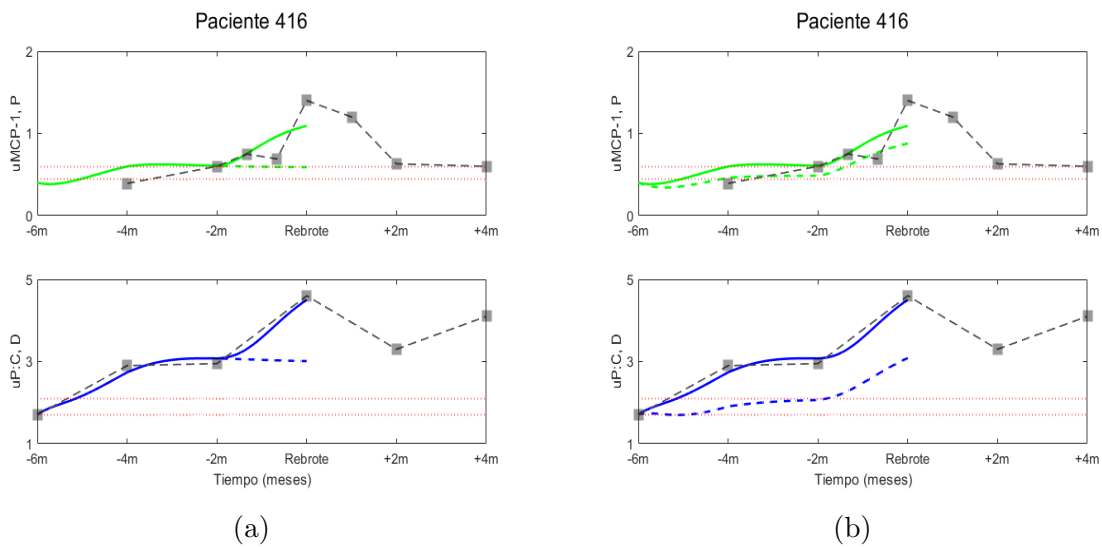


Figura 9: Intervenciones antes del brote para el paciente 416.

Paciente 444

Los bajos niveles de las componentes del complemento apuntan a un aumento significativo de los complejos inmunes del riñón, incluso cuando se aumenta la dosis inmunosupresora 4 meses antes de la recaída. Además, los altos niveles de agentes proinflamatorios explicarían la recaída; sin embargo, la reducción de la terapia 2 meses antes del rebrote también podría ser la causante. Si se hubiese mantenido una terapia antiinfla-

matoria más fuerte, $s_a = 4$, 2 meses antes del brote (Figura 10a, curvas discontinuas), los resultados hubiesen mejorado considerablemente. Por otra parte, si los fármacos antiinflamatorios hubiesen sido inhibidores inmunológicos más potentes y hubiesen reducido aun más s_i y s_{id} , hasta 3 I-unidades/día y 0.5 I-unidades/día respectivamente, no habría sido necesario ningún cambio en la antiinflamación para mejorar la dinámica de la enfermedad (Figura 10b, curvas discontinuas).

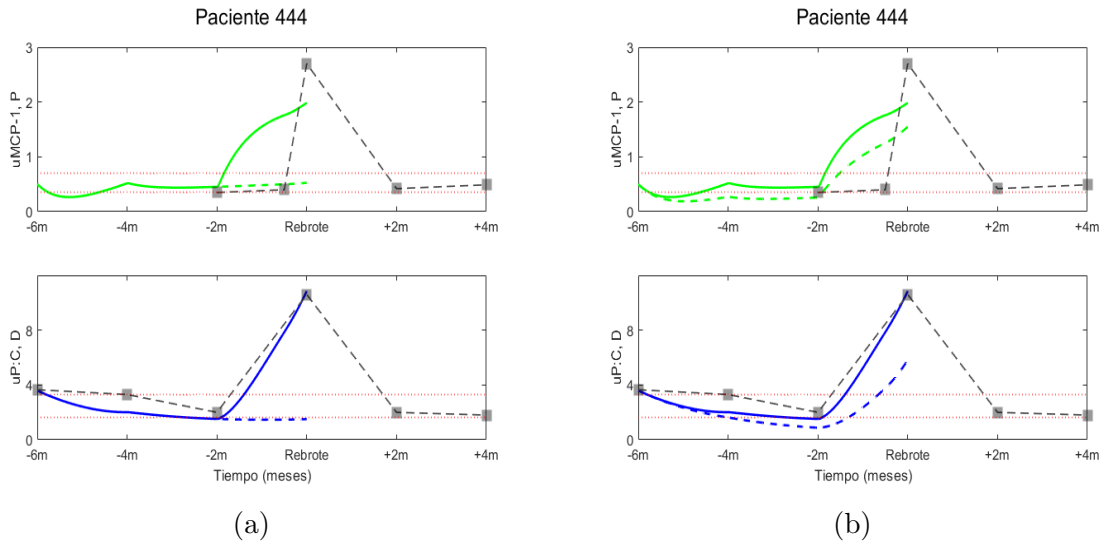


Figura 10: Intervenciones antes del brote para el paciente 444.

Paciente 448

La terapia de mantenimiento en el paciente 448 no consigue evitar los síntomas de la nefritis lúpica. Por ello se van a comparar los resultados obtenidos con los de una terapia más potente, aumentando la dosis de fármacos antiinflamatorios 2 meses antes de la recaída. Se aumenta el parámetro s_a de 0.4 A-unidades/día a 1.5 A-unidades/día (figura 11a, curvas discontinuas). Como resultado, la disfunción tisular y la inflamación tienden a mejorar rápidamente. Aunque la proinflamación es baja con o sin intervención, el momento de la intervención afecta a la disminución del daño. La ineficacia en la eliminación de las células apoptóticas explica el alto nivel del daño frente a los bajos niveles de proinflamación. Las curvas discontinuas de la figura 11b muestran como un aumento más tardío de los corticosteroides, 2 semanas antes del rebrote ($s_a = 1,5$), provoca menos daño y disfunción renal, cuando la tasa de eliminación de células dañadas

se aumenta ($\mu_d = 0,1$). Es razonable pensar que las estrategias que reducen la formación de células apoptóticas podrían ser de gran ayuda para reducir la intensidad de los síntomas de la nefritis lúpica.

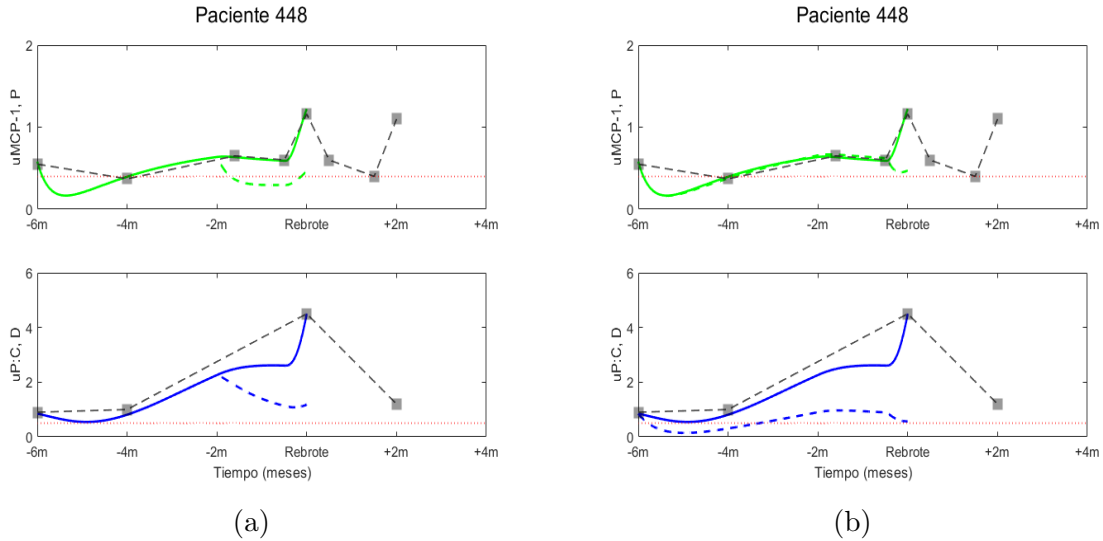


Figura 11: Intervenciones antes del brote para el paciente 448.

Paciente 491

Este paciente tiene los niveles de uMCP-1 y uP:C por encima de la línea base durante todo el ciclo. Como se muestra en la figura 12a (curvas discontinuas), si se aumenta la dosis de los corticosteroides de $s_a = 1,2$ A-unidades/día a $s_a = 2$ A-unidades/día, 4 meses antes de rebrote, se puede controlar la inflamación y evitar manifestaciones clínicas del brote renal. También se podría atribuir el gran aumento de la inflamación a la diferencia entre las vidas medias de los mediadores antiinflamatorios y los proinflamatorios, ya que estos últimos tienen una vida media mucho más corta. La terapia antiinflamatoria inicial tendría mejores resultados si los métodos para reducir la vida media de los mediadores proinflamatorios, μ_d , se implementaran también, como se muestra en las curvas discontinuas de la figura 12b, donde μ_d toma ahora el valor 0.66.

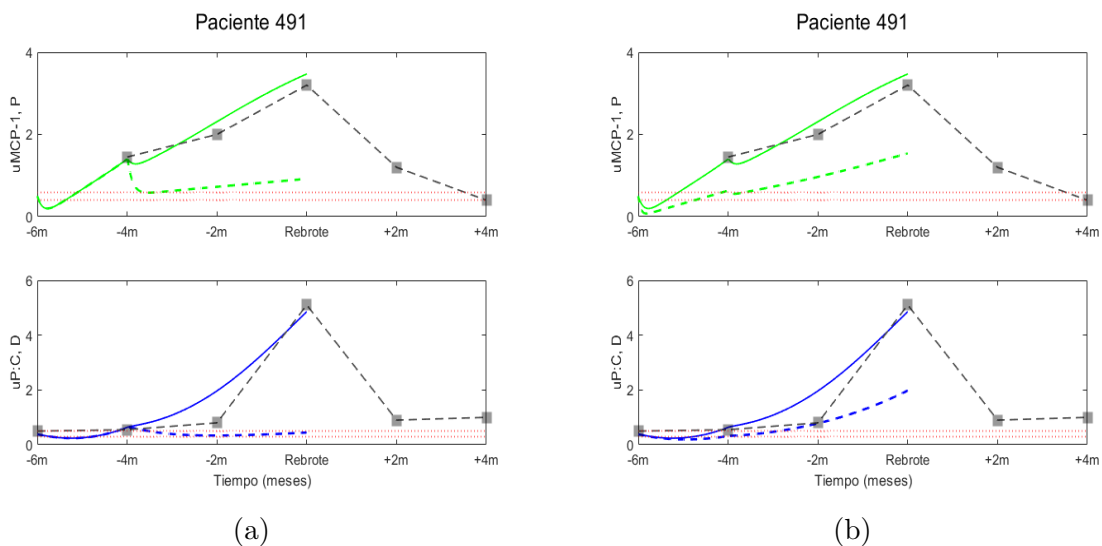


Figura 12: Intervenciones antes del brote para el paciente 491.

5. Conclusiones

La nefritis lúpica es una enfermedad autoinmune crónica, que afecta al riñón. Esta causada por la acumulación de complejos inmunes en los riñones, lo que provoca la inflamación de estos. Si no se trata, la nefritis lúpica desemboca en insuficiencia renal y los enfermos pueden llegar a necesitar diálisis o un transplante de riñón. A los pacientes que tienen nefritis lúpica severa se les trata con altas dosis de medicamentos inmunosupresores y esteroides. Desafortunadamente, a pesar de esta terapia tan agresiva, solo un 50% de los pacientes que sufren nefritis lúpica experimentan una respuesta completa o parcial a los 6 meses.

Existen varias razones por las que puede fallar un tratamiento, por ejemplo, la complejidad de la enfermedad, la falta de medidas fiables, el curso impredecible de la enfermedad para cada paciente o la falta de biomarcadores fiables. Por ello, para mejorar los resultados de la nefritis lúpica es necesario identificar biomarcadores que sean clínicamente relevantes y que puedan proporcionar un diagnóstico sobre el estado de la enfermedad, en cada fase del ciclo de exacerbación. Además, para saber exactamente como la enfermedad va progresando y poder alterar sus resultados, estos biomarcadores deben incorporarse a los modelos globales de nefritis lúpica de autoinmunidad e inflamación. Estos modelos pueden mostrar varios posibles desenlaces y facilitar el en-

tendimiento de las interacciones tan complejas que son relevantes para la enfermedad.

5.1. Resumen

Este modelo matemático, obtenido de [1] es el primero en describir la enfermedad crónica de la nefritis lúpica en términos de un sistema dinámico. Basado en ecuaciones diferenciales que describen la dinámica de las células inmunes, los mediadores pro y antiinflamatorios y el daño renal, este modelo representa, de manera simplificada, la complejidad de las interacciones subyacentes a la actividad de la enfermedad. A pesar de su simplicidad, cuando se calibra con datos de pacientes individuales, el modelo reproduce cualitativamente el comportamiento observado clínicamente para cada paciente, y puede ser usado para entender mejor los mecanismos de la enfermedad específicos para cada paciente. Además, mediante experimentos computacionales en los que se varían ciertos parámetros, el modelo puede ser usado para evaluar estrategias en el tratamiento de los pacientes, tanto pacientes individuales como un grupo de pacientes que presenten patrones similares.

5.2. Utilidad del modelo

El experimento computacional reproduce muchas observaciones características de la progresión de la nefritis lúpica, y respalda la hipótesis de que la inflamación juega un papel fundamental en la dinámica de la enfermedad y la gravedad de la recaída. En vista de las simulaciones realizadas, es razonable asumir que las terapias que pretenden controlar la inflamación y/o equilibrar la actividad de los mediadores anti y proinflamatorios podrían mejorar los resultados del tratamiento de la nefritis lúpica. Asimismo, se podrían utilizar variantes más avanzadas del modelo para probar computacionalmente el resultado de manipular la red de quimiocinas en modelos murinos experimentales de la nefritis lúpica [4], y las simulaciones también pueden ayudar a descubrir nuevos biomarcadores potenciales para evaluar los mecanismos de la enfermedad y la respuesta a la terapia.

En este modelo se muestra también, en varios casos clínicos, como la deposición continua de complejos inmunes en el riñón puede llevar a la inflamación persistente

y consecuentemente al daño tisular. Esto indica que una terapia exitosa podría conseguirse controlando tanto la formación de complejos inmunes como su deposición y controlando también la respuesta proinflamatoria. También es importante elegir bien el momento y la combinación de varias terapias, y modelos como este son formas rentables de probar diferentes protocolos.

Se piensa que un seguimiento estricto de biomarcadores como el uMCP-1 y uP:C, junto con el modelo matemático, puede proporcionar información terapéutica, como la respuesta al tratamiento, y patológica, por ejemplo como evoluciona la enfermedad. Esta información puede ser usada, más que para predecir cuando se va a producir un rebrote, para orientar aun más las intervenciones para disminuir la inflamación y el daño tisular antes de que se provoque más daño. Así, en caso de que el rebrote sea inevitable, el modelo calibrado con los datos del paciente previos a la recaída puede ser utilizado para aprender particularidades de la dinámica de la enfermedad, señalar causas y soluciones, probar posibles terapias y comparar resultados, mejorar y reducir el proceso de toma de decisiones. Como cada rebrote es diferente, la información de brotes previos puede no ser de gran utilidad para los rebrotes futuros. Por suerte, este modelo es bastante útil en estos casos, ya que las ecuaciones del modelo (interacciones) no cambian, solo varían los parámetros (fuerza de las interacciones) para reflejar la evolución de la enfermedad y la terapia. Además, la manera en la que se estiman los parámetros (eligiendo un conjunto de parámetros para los que las simulaciones sean lo más cercanas posibles a los datos clínicos), hace que el modelo sea aplicable tanto para analizar datos de pacientes individuales como para analizar datos recolectados de una muestra más amplia de la población. A pesar de que el objetivo es identificar estrategias para obtener mejores resultados en cada paciente individual, optimizar el diseño de ensayos clínicos, por ejemplo identificando estrategias para un grupo entero o ayudar con la selección de pacientes dado un tratamiento, es también otra aplicación potencial de las simulaciones.

5.3. Extensiones del modelo

Aunque no se han captado todos los parámetros de manera precisa, las suposiciones en las que se basa el modelo son razonables, y los resultados encajan con los datos clínicos. Sin embargo, en este modelo simplificado no se incluyen algunas componentes relevantes del sistema inmune, como los antígenos, las células T o las células B, ni

de sistema inflamatorio. Una propuesta para estudios futuros sería hacer una extensión del modelo que incluya detalles sobre la activación de las células T y la activación y regulación del sistema del complemento. Futuras mejoras del modelo también podrían considerar relaciones que equilibren los mediadores antiinflamatorios y proinflamatorios (células, citoquinas) y la importancia de estas interacciones al definir la dinámica de la enfermedad (recaídas, remisiones). También se podrían añadir nuevos fármacos al modelo como variables separadas y se podrían explorar protocolos dependientes del tiempo para administrar los medicamentos.

6. Anexo

6.1. Códigos de MATLAB

A continuación se presenta el código relativo al sistema de ecuaciones diferenciales del paciente 416.

```
1 function dydt = ecs416(t,y)
2
3     k_id = 1;
4     k_ip = 0.025;
5     k_pi = 0.13;
6     k_pp = 0.02;
7     k_pd = 0.001;
8     mu_p = 0.06;
9     k_dip = 0.025;
10    k_dp = 0.27;
11    mu_d = 0.04;
12    k_ap = 0.022;
13    k_ad = 0.22;
14    mu_a = 2.2;
15
16    if t >=-180 && t<=-120
17        s_i = 0.002;
18        s_id = 0.005;
19        s_a = 0.05;
20    elseif t> -120 && t<=-60
21        s_i = 0.001;
22        s_id = 0.003;
23        s_a = 0.1;
24    elseif t>-60 && t<=0
25        s_i = 0.005;
26        s_id = 0.015;
27        s_a = 0.05;
28    elseif t>0 && t<=60
29        s_i = 0.001;
30        s_id = 0.002;
31        s_a = 0.3;
32    elseif t>60 && t<=120
33        s_i = 0.005;
```

```

34     s_id = 0.012;
35     s_a = 0.1;
36     else
37         s_i = 0;
38         s_id = 0;
39         s_a = 0;
40     end
41
42     I = y(1);
43     P = y(2);
44     D = y(3);
45     A = y(4);
46
47     dydt = zeros(4,1);
48     dydt(1) = f(s_i) + (f(s_id)*D^2)/(k_id^2 + D^2) - k_ip*f(P)*I;
49     dydt(2) = f(k_pi*I + k_pp*P) + f(k_pd*D) - mu_p*P;
50     dydt(3) = k_dip*f(P)*I + k_dp*f(P) - mu_d*D;
51     dydt(4) = s_a + f(k_ap*P + k_ad*D) - mu_a*A;
52
53     function result = f(x)
54         result = x / (1+ (A/0.45)^2);
55     end
56 end

```

Listing 1: Paciente 416

El siguiente código corresponde a la resolución del sistema y la representación en la gráfica 8a de la soluciones obtenidas.

```

1  tspan = [-180,120];
2  y0 = [0.1;0.4;1.7;0.1];
3  puntosX_P = [-120 -60 -40 -20 0 30 60 120];
4  puntosY_P = [0.392 0.6 0.75 0.69 1.4 1.2 0.63 0.6];
5
6  puntosX_D = [-180 -120 -60 0 60 120];
7  puntosY_D = [1.7 2.9 2.95 4.6 3.3 4.1];
8
9  [t,y] = ode45(@ecs416, tspan, y0);
10 figure;
11
12 gris_oscuero = [0.3, 0.3, 0.3];
13

```

```

14 subplot(2,1,1);
15 plot(t, y(:,2), 'g', 'LineWidth', 1.5);
16 hold on;
17 plot(puntosX_P, puntosY_P, '--', 'Color', gris_oscuro, 'LineWidth',
18      1);
19 scatter(puntosX_P, puntosY_P, 100, 'black', 's', 'filled',
20         'MarkerFaceAlpha', 0.4, 'MarkerEdgeAlpha', 1);
21 yline(0.45, ':r', 'LineWidth', 1)
22 yline(0.6, ':r', 'LineWidth', 1)
23
24 ylabel('uMCP-1, P');
25
26 xticks([-180 -120 -60 0 60 120]);
27 xticklabels({'-6m', '-4m', '-2m', 'Rebrote', '+2m', '+4m'});
28 yticks([0 1 2]);
29
30 ylim([0 2])
31 xlim([-180 120])
32 hold off;
33
34 subplot(2,1,2);
35 plot(t, y(:,3), 'b', 'LineWidth', 1.5);
36 hold on;
37 plot(puntosX_D, puntosY_D, '--', 'Color', gris_oscuro, 'LineWidth',
38      1);
39 scatter(puntosX_D, puntosY_D, 100, 'black', 's', 'filled',
40         'MarkerFaceAlpha', 0.4, 'MarkerEdgeAlpha', 1);
41 yline(1.7, ':r', 'LineWidth', 1)
42 yline(2.1, ':r', 'LineWidth', 1)
43
44 xlabel('Tiempo (meses)');
45 ylabel('uP:C, D');
46
47 xticks([-180 -120 -60 0 60 120]);
48 xticklabels({'-6m', '-4m', '-2m', 'Rebrote', '+2m', '+4m'});
49 yticks([1 3 5]);
50
51 ylim([1 5])
52 xlim([-180 120])

```

```

52 hold off;
53 sgttitle('Paciente 416')
54
55 final_values = y(end, :);

```

Ahora resolvemos el mismo sistema con los datos del paciente 444.

```

1 function dydt = ecs444(t,y)
2
3     k_id = 1;
4     k_ip = 0.015;
5     k_pi = 0.01;
6     k_pp = 0.015;
7     k_pd = 0.001;
8     mu_p = 0.06;
9     k_dip = 0.015;
10    k_dp = 0.01;
11    mu_d = 0.015;
12    k_ap = 0.006;
13    k_ad = 0.06;
14    mu_a = 2.2;
15
16    if t >=-180 && t <=-120
17        s_i = 6;
18        s_id = 1;
19        s_a = 3;
20    elseif t > -120 && t <=-60
21        s_i = 2;
22        s_id = 0.5;
23        s_a = 4;
24    elseif t > -60 && t <=-14
25        s_i = 2;
26        s_id = 0.5;
27        s_a = 2;
28    elseif t > -14 && t <=0
29        s_i = 5;
30        s_id = 2;
31        s_a = 2;
32    elseif t >0 && t <=60
33        s_i = 0.5;
34        s_id = 0.5;

```

```

35     s_a = 7;
36     elseif t>60 && t<=120
37         s_i = 1.5;
38         s_id = 0.5;
39         s_a = 7;
40     else
41         s_i = 0;
42         s_id = 0;
43         s_a = 0;
44     end
45
46     I = y(1);
47     P = y(2);
48     D = y(3);
49     A = y(4);
50
51     dydt = zeros(4,1);
52     dydt(1) = f(s_i) + (f(s_id)*D^2)/(k_id^2 + D^2) - k_ip*f(P)*I;
53     dydt(2) = f(k_pi*I + k_pp*P) + f(k_pd*D) - mu_p*P;
54     dydt(3) = k_dip*f(P)*I + k_dp*f(P) - mu_d*D;
55     dydt(4) = s_a + f(k_ap*P + k_ad*D) - mu_a*A;
56
57     function result = f(x)
58         result = x / (1+ (A/0.45)^2);
59     end
60 end

```

Listing 2: Paciente 444

El código que se presenta a continuación es el usado para generar la figura 8b.

```

1  tspan = [-180,120];
2  y0 = [0.1;0.5;3.59;0.1];
3
4  puntosX_P = [-60 -15 0 60 120];
5  puntosY_P = [0.35 0.4 2.7 0.42 0.49];
6  puntosX_D = [-180 -120 -60 0 60 120];
7  puntosY_D = [3.65 3.3 2 10.6 2 1.8];
8
9  [t,y] = ode45(@ecs444, tspan, y0);
10 figure;
11

```

```

12 gris_oscuero = [0.3, 0.3, 0.3];
13 subplot(2,1,1);
14
15 plot(t, y(:,2), 'g', 'LineWidth', 1.5);
16 hold on;
17 plot(puntosX_P, puntosY_P, '--', 'Color', gris_oscuero, 'LineWidth',
18      1);
19 scatter(puntosX_P, puntosY_P, 100, 'black', 's', 'filled',
20         'MarkerFaceAlpha', 0.4, 'MarkerEdgeAlpha', 1);
21 yline(0.35, ':r', 'LineWidth', 1)
22 yline(0.7, ':r', 'LineWidth', 1)
23 ylabel('uMCP-1, P');
24
25 xticks([-180 -120 -60 0 60 120]);
26 xticklabels({'-6m', '-4m', '-2m', 'Rebrote', '+2m', '+4m'});
27 xlim([-180 120])
28 ylim([0 3])
29
30 hold off;
31
32 subplot(2,1,2);
33 plot(t, y(:,3), 'b', 'LineWidth', 1.5);
34 hold on;
35 plot(puntosX_D, puntosY_D, '--', 'Color', gris_oscuero, 'LineWidth',
36      1);
37 scatter(puntosX_D, puntosY_D, 100, 'black', 's', 'filled',
38         'MarkerFaceAlpha', 0.4, 'MarkerEdgeAlpha', 1);
39 yline(1.65, ':r', 'LineWidth', 1)
40 yline(3.3, ':r', 'LineWidth', 1)
41
42 xlabel('Tiempo (meses)');
43 ylabel('uP:C, D');
44 xlim([-180 120])
45 ylim([0 12])
46 xticks([-180 -120 -60 0 60 120]);
47 xticklabels({'-6m', '-4m', '-2m', 'Rebrote', '+2m', '+4m'});
48
49 yticks([0 4 8]);
50 hold off;

```

```
50 sgttitle('Paciente 444')
51
52 final_values = y(end, :);
```

```
1 function dydt = ecs448(t,y)
2
3     k_id = 1;
4     k_ip = 0.01;
5     k_pi = 0.006;
6     k_pp = 0.02;
7     k_pd = 0.001;
8     mu_p = 0.13;
9     k_dip = 0.01;
10    k_dp = 0.03;
11    mu_d = 0.03;
12    k_ap = 0.035;
13    k_ad = 0.35;
14    mu_a = 2.2;
15
16    if t >=-180 && t<-60
17        s_i = 0.2;
18        s_id = 0.26;
19        s_a = 0.4;
20    elseif t>= -60 && t<-14
21        s_i = 0.02;
22        s_id = 0.06;
23        s_a = 0.4;
24    elseif t>=-14 && t<0
25        s_i = 4.5;
26        s_id = 3.8;
27        s_a = 0.4;
28    elseif t>=0 && t<14
29        s_i = 0.06;
30        s_id = 0.02;
31        s_a = 5;
32    elseif t>=14 && t<45
33        s_i = 0.06;
34        s_id = 0.02;
35        s_a = 10;
36    elseif t>=45 && t<=120
37        s_i = 0.06;
38        s_id = 0.02;
```

```

39     s_a = 2;
40     else
41         s_i = 0;
42         s_id = 0;
43         s_a = 0;
44     end
45
46     I = y(1);
47     P = y(2);
48     D = y(3);
49     A = y(4);
50
51     dydt = zeros(4,1);
52     dydt(1) = f(s_i) + (f(s_id)*D^2)/(k_id^2 + D^2) - k_ip*f(P)*I;
53     dydt(2) = f(k_pi*I + k_pp*P) + f(k_pd*D) - mu_p*P;
54     dydt(3) = k_dip*f(P)*I + k_dp*f(P) - mu_d*D;
55     dydt(4) = s_a + f(k_ap*P + k_ad*D) - mu_a*A;
56
57     function result = f(x)
58         result = x / (1+ (A/0.45)^2);
59     end
60 end

```

Listing 3: Paciente 448

```

1  tspan = [-180,60];
2  y0 = [0.1;0.58;0.85;0.1];
3
4  puntosX_P = [-180 -120 -48 -15 0 15 45 60];
5  puntosY_P = [0.55 0.37 0.65 0.6 1.16 0.6 0.4 1.1];
6
7  puntosX_D = [-180 -120 0 60];
8  puntosY_D = [0.9 1 4.5 1.2];
9
10 [t,y] = ode45(@ecs448, tspan, y0);
11 figure;
12
13 gris_oscuro = [0.3, 0.3, 0.3];
14
15 subplot(2,1,1);
16 plot(t, y(:,2), 'g', 'LineWidth', 1.5);
17

```

```

18 hold on;
19 plot(puntosX_P, puntosY_P, '--', 'Color', gris_oscuro, 'LineWidth',
      1);
20 scatter(puntosX_P, puntosY_P, 100, 'black', 's', 'filled',
      'MarkerFaceAlpha', 0.4, 'MarkerEdgeAlpha', 1);
21 yline(0.4, ':r', 'LineWidth', 1)
22
23 ylabel('uMCP-1, P');
24 xlim([-180 120])
25 ylim([0 2])
26 xticks([-180 -120 -60 0 60 120]);
27 xticklabels({'-6m', '-4m', '-2m', 'Rebrote', '+2m', '+4m'});
28 yticks([0 1 2]);
29
30 hold off;
31
32 subplot(2,1,2);
33 plot(t, y(:,3), 'b', 'LineWidth', 1.5);
34
35 hold on;
36 plot(puntosX_D, puntosY_D, '--', 'Color', gris_oscuro, 'LineWidth',
      1);
37
38 scatter(puntosX_D, puntosY_D, 100, 'black', 's', 'filled',
      'MarkerFaceAlpha', 0.4, 'MarkerEdgeAlpha', 1);
39 yline(0.5, ':r', 'LineWidth', 1)
40
41 xlabel('Tiempo (meses)');
42 ylabel('uP:C, D');
43 xlim([-180 120])
44
45 ylim([0 6])
46 xticks([-180 -120 -60 0 60 120]);
47 xticklabels({'-6m', '-4m', '-2m', 'Rebrote', '+2m', '+4m'});
48
49 hold off;
50
51 sgtitle('Paciente 448')
52
53 final_values = y(end, :);

```

Listing 4: Paciente 448

```

1 function dydt = ecs491(t,y)
2
3     k_id = 1;
4     k_ip = 0.003;
5     k_pi = 0.05;
6     k_pp = 0.12;
7     k_pd = 0.01;
8     mu_p = 0.33;
9     k_dip = 0.003;
10    k_dp = 0.015;
11    mu_d = 0.035;
12    k_ap = 0.001;
13    k_ad = 0.01;
14    mu_a = 2.2;
15
16    if t >=-180 && t<-120
17        s_i = 0.5;
18        s_id = 0.6;
19        s_a = 1;
20    elseif t>= -120 && t<0
21        s_i = 0.5;
22        s_id = 0.6;
23        s_a = 1.2;
24    elseif t>=0 && t<60
25        s_i = 0.1;
26        s_id = 0.1;
27        s_a = 2.4;
28    elseif t>=60 && t<=120
29        s_i = 0.1;
30        s_id = 0.1;
31        s_a = 4;
32    else
33        s_i = 0;
34        s_id = 0;
35        s_a = 0;
36    end
37
38    I = y(1);
39    P = y(2);
40    D = y(3);
41    A = y(4);

```

```

42
43     dydt = zeros(4,1);
44     dydt(1) = f(s_i) + (f(s_id)*D^2)/(k_id^2 + D^2) - k_ip*f(P)*I;
45     dydt(2) = f(k_pi*I + k_pp*P) + f(k_pd*D) - mu_p*P;
46     dydt(3) = k_dip*f(P)*I + k_dp*f(P) - mu_d*D;
47     dydt(4) = s_a + f(k_ap*P + k_ad*D) - mu_a*A;
48
49     function result = f(x)
50         result = x / (1+ (A/0.45)^2);
51     end
52 end

```

Listing 5: Paciente 491

```

1  tspan = [-180,120];
2  y0 = [0.1;0.5;0.38;0.1];
3
4  puntosX_P = [-120 -60 0 60 120];
5  puntosY_P = [1.45 2 3.2 1.2 0.4];
6
7  puntosX_D = [-180 -120 -60 0 60 120];
8  puntosY_D = [0.5 0.55 0.8 5.1 0.9 1];
9
10 [t,y] = ode45(@ecs491, tspan, y0);
11 figure;
12
13 gris_oscuro = [0.3, 0.3, 0.3];
14
15 subplot(2,1,1);
16 plot(t, y(:,2), 'g', 'LineWidth', 1);hold on;
17 plot(puntosX_P, puntosY_P, '--', 'Color', gris_oscuro, 'LineWidth',
18      1);
19 scatter(puntosX_P, puntosY_P, 100, 'black', 's', 'filled',
20        'MarkerFaceAlpha', 0.4, 'MarkerEdgeAlpha', 1);
21
22 yline(0.6, ':r', 'LineWidth', 1)
23 yline(0.4, ':r', 'LineWidth', 1)
24
25 ylabel('uMCP-1, P');
26 xlim([-180 120])
27
28 xticks([-180 -120 -60 0 60 120]);
29 xticklabels({'-6m', '-4m', '-2m', 'Rebrote', '+2m', '+4m'});

```

```

27 yticks([0 2 4]);
28
29 hold off;
30
31 subplot(2,1,2);
32 plot(t, y(:,3), 'b', 'LineWidth', 1);
33
34 hold on;
35 plot(puntosX_D, puntosY_D, '--', 'Color', gris_oscuro, 'LineWidth',
      1);
36
37 scatter(puntosX_D, puntosY_D, 100, 'black', 's', 'filled',
      'MarkerFaceAlpha', 0.4, 'MarkerEdgeAlpha', 1);
38 yline(0.3, ':r', 'LineWidth', 1)
39 yline(0.5, ':r', 'LineWidth', 1)
40
41 xlabel('Tiempo (meses)');
42 ylabel('uP:C, D');
43 xlim([-180 120])
44
45 xticks([-180 -120 -60 0 60 120]);
46 xticklabels({'-6m', '-4m', '-2m', 'Rebrote', '+2m', '+4m'});
47
48 sgtitle('Paciente 491')
49
50 final_values = y(end, :);

```

Referencias

- [1] Budu-Grajdeanu et al., Mathematical framework for human SLE Nephritis: disease dynamics and urine biomarkers *Theoretical Biology and Medical Modelling*, 2010, 7:14
- [2] Moroni G, Quaglini S, Maccario M, Banfi G, Ponticelli C: Nephritic flares are predictors of bad long-term renal outcome in lupus nephritis. *Kidney Int* 1996, 50:2047-2053.
- [3] Reynolds A, Rubin J, Clermont J, Day J, Vodovotz Y, Ermentrout B: A reduced mathematical model of the acute inflammatory response: I. derivation of model and analysis of anti-inflammation. *J Theor Biol* 2006, 242:220-236.
- [4] Rovin BH: The chemokine network in systemic lupus erythematosus nephritis. *Front Biosci* 2008, 1(13):904-922.
- [5] Buenaventura J. Medicopedia.
https://www.portalesmedicos.com/diccionario_medico/index.php?title=Remision. Accedido el 22 de abril de 2024.
- [6] Clínica Universidad de Navarra. Diccionario médico.
<https://www.cun.es/diccionario-medico>. Accedido el 22 de abril de 2024.