

Modelos Matemáticos para o vírus HIV/SIDA

Ana Carvalho

Faculdade de Ciências da Universidade do Porto

Orientadora: Prof. Doutora Carla Pinto

25 de Janeiro 2013

Introdução

- O HIV é um dos grandes problemas de saúde global do nosso tempo. O HIV é devastador nos países em desenvolvimento.
- O HIV é o vírus da imunodeficiência humana. O HIV provoca a destruição do sistema imunológico.
- As formas dominantes de transmissão são as relações sexuais (homossexual e heterossexual) e o intercâmbio entre toxicod dependentes de agulhas contaminadas.
- Modela-se o HIV considerando o desenvolvimento das células T CD4⁺, pois a infecção do HIV é consequência da depleção de células T CD4⁺.
- Em indivíduos saudáveis, o número de células T CD4⁺ é constante, cerca de 1000 células/ mm^3 .

- Perelson et al, 1993, [2], propõem um modelo simples, de quatro equações diferenciais ordinárias, para a dinâmica de populações de células T $CD4^+$, na presença e ausência do vírus HIV.
- Culshaw et al, 2000, [1], reduzem a dimensão do sistema proposto por Perelson *et al.* [2], assumindo que todas as células infectadas são capazes de produzir vírus.
- Wodarz et al, 2007, [3], estudam modelos matemáticos para simular o efeito da infecção de células T $CD4^+$ sobre a dinâmica do vírus HIV e sobre as respostas imunes.
- Roy et al, 2012, [4], desenvolvem o modelo proposto em [3], que passa a incluir a dinâmica de infecção pelo vírus HIV de dois clones.

Dinâmica das células T na presença do HIV

- Uma célula, uma vez infetada, permanece infetada para toda a vida.
- O vírus dentro de uma célula pode permanecer latente, sem dar qualquer sinal da sua presença durante meses ou anos.
- Dividem-se as células T $CD4^+$ em três estados: células não infetadas T, células latentemente infetadas T^* e células ativamente infetadas T^{**} . Consideram-se também as partículas de vírus livre V.

Dinâmica das células T na presença do HIV, [2]

$$\frac{dT}{dt} = s - \mu_T T + rT \left(1 - \frac{T+T^*+T^{**}}{T_{max}}\right) - k_1 VT \quad (1)$$

- s é a taxa de fornecimento de células T imunocompetentes a partir de precursores no timo;
- r é a taxa de crescimento médio intrínseco das células T, na ausência de limitação da população;
- T_{max} é o limite máximo do número de células T.
- μ_T é a taxa de mortalidade das células T não infetadas e latentemente infetadas;
- k_1 é a constante de conversão das células de vírus livre para células T infetadas;

Dinâmica das células T na presença do HIV, [2]

$$\begin{aligned}\frac{dT^*}{dt} &= k_1 VT - \mu_T T^* - k_2 T^* \\ \frac{dT^{**}}{dt} &= k_2 T^* - \mu_b T^{**} \\ \frac{dV}{dt} &= N\mu_b T^{**} - k_1 VT - \mu_v V\end{aligned}\tag{2}$$

- k_2 é a taxa de conversão das células T latentemente infetadas em ativamente infetadas;
- μ_b é a taxa de mortalidade das células T ativamente infetadas;
- μ_v é a taxa de mortalidade das partículas de vírus livre;
- N é o número total de partículas de vírus produzido por uma célula infetada durante a sua vida útil.

Análise do modelo: pontos de equilíbrio

- O ponto de equilíbrio livre de doença é dado por

$$(T, T^*, T^{**}, V) = (T_0, 0, 0, 0), \text{ onde } T_0 = \frac{p + \sqrt{p^2 + 4s\gamma}}{2\gamma},$$
$$p = r - \mu_T \text{ e } \gamma = \frac{r}{T_{max}};$$

- O ponto de equilíbrio endémico dado por:

$$(\bar{T}, \bar{T}^*, \bar{T}^{**}, \bar{V}) = \left(\frac{\mu_V}{\alpha}, \frac{\mu_V V}{Nk_2 - k_3}, \frac{k_2 \mu_V V}{\mu_b (Nk_2 - k_3)}, \frac{s\alpha^2 + p\alpha\mu_V - \gamma\mu_V^2}{k_1 \mu_V (\alpha + \beta\mu_V)} \right),$$

onde $k_3 = k_2 + \mu_T$ e $\beta = \frac{\gamma}{k_3} \left(1 + \frac{k_2}{\mu_b} \right)$

- Assume-se $N_{crit} = \frac{k_3(\mu_V + k_1 T_0)}{k_2 k_1 T_0}$.

Análise do modelo: estabilidade dos pontos de equilíbrio

- Se $N < N_{crit}$ então o ponto de equilíbrio livre de doença é assintoticamente estável;
- Se $N = N_{crit}$, existe um valor próprio igual a zero e dois valores próprios com parte real negativa. Então o ponto de equilíbrio livre de doença é neutro estável;
- Se $N > N_{crit}$ então o coeficiente $C < 0$. Pela regra dos sinais de Descartes conclui-se que existe um valor próprio positivo, logo o ponto de equilíbrio livre de doença é instável;
- Para o ponto de equilíbrio endémico ser estável, é necessário que $N > N_{crit}$, $Nk_2 > k_3$, $c, d > 0$ e $\frac{bc-d}{db^2} > e$. Conclui-se que o ponto de equilíbrio endémico pode ou não ser estável, dependendo do valor dos parâmetros.

Simulações numéricas do modelo

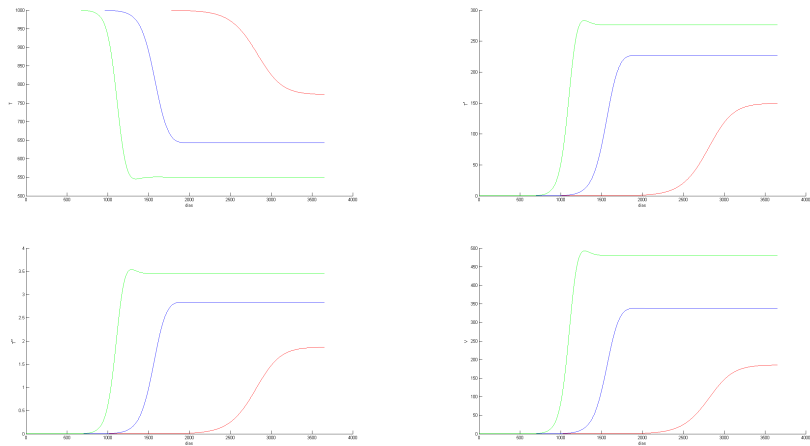


Figura : A dinâmica do HIV converge para o equilíbrio endêmico, dado $N_{crit} = 774$, $N = 1000$ (vermelho), $N = 1200$ (azul) e $N = 1400$ (verde).

Simulações numéricas do modelo

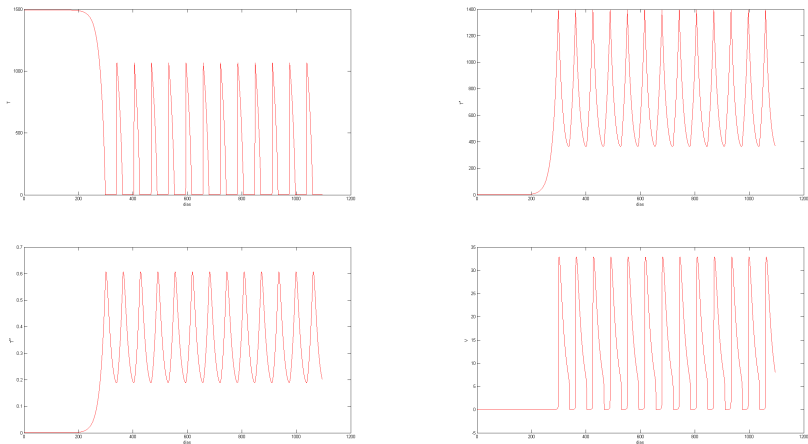


Figura : Soluções periódicas do modelo

Análise do comportamento oscilatório

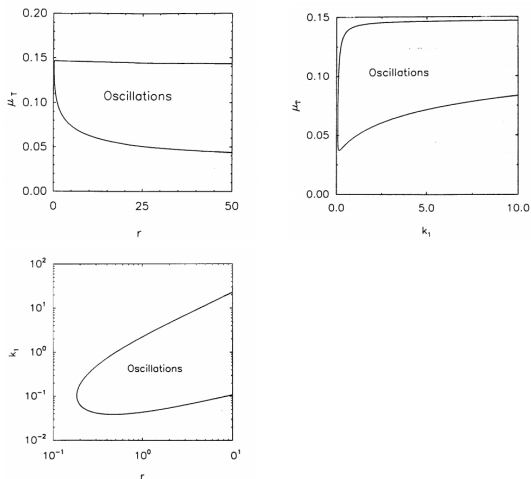


Figura : Estudo do comportamento dinâmico do sistema para variação dos parâmetros μ_T , r e k_1 .

$$\frac{dT}{dt} = s - \mu_T T + rT \left(1 - \frac{T+I}{T_{max}}\right) - k_1 VT \quad (3)$$

- $T(t)$ a concentração de células T CD4⁺ saudáveis;
- s é a fonte de precursores das células T CD4⁺;
- μ_T é a taxa de mortalidade natural das células T CD4⁺;
- r é a taxa de crescimento médio intrínseca das células T CD4⁺, na ausência de limitação da população;
- T_{max} é o limite máximo do número de células T CD4⁺;
- k_1 é a taxa de infecção de células T CD4⁺ com o vírus livre;

$$\begin{aligned}\frac{dI}{dt} &= k_1' VT - \mu_I I \\ \frac{dV}{dt} &= N\mu_b I - k_1 VT - \mu_V V\end{aligned}\tag{4}$$

- $I(t)$ a concentração de células T CD4⁺ infetadas;
- $V(t)$ a concentração de HIV livre;
- k_1' é a velocidade a que as células infetadas se tornam ativamente infetadas;
- μ_I é a taxa de mortalidade das células infetadas;
- μ_b é a taxa de morte lítica para as células infetadas;
- N é o número de partículas de vírus libertadas quando se dá a lise da célula;
- μ_V é a taxa de mortalidade das partículas de vírus.

Análise do Modelo: Pontos de Equilíbrio

- Na ausência de vírus, a população de células T tem um equilíbrio dado por:

$$T_0 = \frac{r - \mu_T + [(r - \mu_T)^2 + 4rsT_{max}^{-1}]^{1/2}}{2rT_{max}^{-1}} \quad (5)$$

- O sistema tem dois pontos de equilíbrio: o ponto de equilíbrio livre de doença, $E_0 = (T_0, 0, 0)$ e o ponto de equilíbrio endémico $\bar{E} = (\bar{T}, \bar{I}, \bar{V})$, onde

$$\begin{aligned} \bar{T} &= \frac{\mu_V \mu_I}{k_1' N \mu_b - k_1 \mu_I} \\ \bar{I} &= \frac{k_1' \bar{T} \bar{V}}{\mu_I} \\ \bar{V} &= \frac{\mu_I [(s + (r - \mu_T) \bar{T}) T_{max} - r \bar{T}^2]}{\bar{T} [k_1' r \bar{T} + k_1 \mu_I T_{max}]} \end{aligned} \quad (6)$$

Análise da Estabilidade dos Pontos de Equilíbrio

- Pela análise do artigo apresentado anteriormente, sabe-se que N é um parâmetro de bifurcação.
- Quando $N < N_{crit} = \frac{\mu_l(\mu_V + k_1 T_0)}{k_1' \mu_b T_0}$, o equilíbrio livre de doença E_0 é estável e o equilíbrio endêmico \bar{E} não existe.
- Quando $N = N_{crit}$, os equilíbrios livre de doença e endêmico colidem e existe uma bifurcação transcritical.
- Quando $N > N_{crit}$, E_0 torna-se instável e \bar{E} existe.
- O ponto de equilíbrio endêmico \bar{E} é assintoticamente estável se $a_1 > 0$, $a_3 + a_5 > 0$ e $a_1(a_2 + a_4) - (a_3 + a_5) > 0$ forem satisfeitas.

Simulação do Modelo

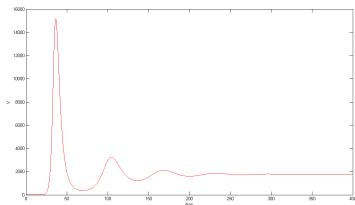
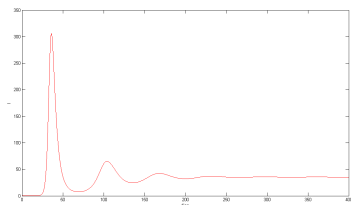
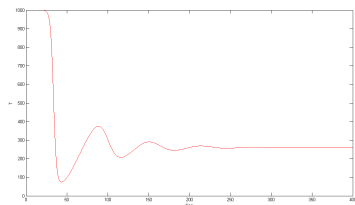


Figura : Células T Suscetíveis (A), Células T Infetadas (B), Vírus (C) - $N=500$

Simulação do Modelo

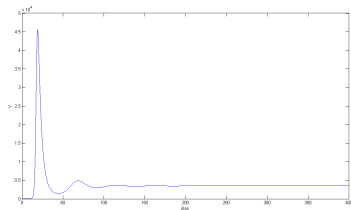
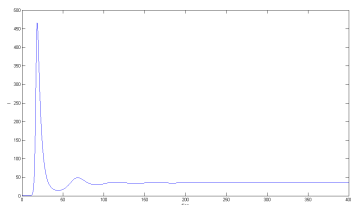
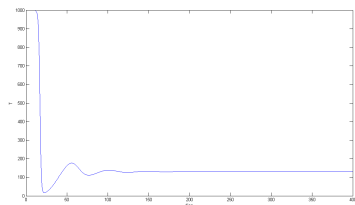


Figura : Células T Suscetíveis (A), Células T Infetadas (B), Vírus (C) - $N=1000$

Modelo da dinâmica das células T com delay, [1]

$$\begin{aligned}\frac{dT}{dt} &= s - \mu_T T(t) + rT(t) \left(1 - \frac{T(t)+I(t)}{T_{max}}\right) - k_1 T(t)V(t) \\ \frac{dI}{dt} &= k'_1 T(t - \tau)V(t - \tau) - \mu_I I(t) \\ \frac{dV}{dt} &= N\mu_b I(t) - k_1 T(t)V(t) - \mu_V V(t)\end{aligned}\tag{7}$$

- Todos os parâmetros têm o mesmo significado do que no sistema anterior, exceto a constante positiva τ que representa o atraso em dias.
- Condições iniciais: $T(\theta) = T_0$, $I(0) = 0$ e $V(\theta) = V_0$ com $\theta \in [-\tau, 0]$.

Estabilidade do ponto de equilíbrio endêmico

- A análise pode ser resumida na seguinte proposição:
Suponha-se que

1 $a_1 > 0$, $a_3 + a_5 > 0$ e $a_1(a_2 + a_4) - (a_3 + a_5) > 0$

Se

2 $\gamma < 0$

ou

3 $\gamma \geq 0$ e $\beta < 0$

Então o ponto \bar{E} do modelo (7) é assintoticamente estável quando $\tau < \tau_0$ e instável quando $\tau > \tau_0$, onde

$$\tau_0 = \frac{1}{\omega_0} \arccos \left(\frac{a_4 \omega_0^4 + (a_1 a_3 - a_2 a_4) \omega_0^2 - a_3 a_5}{a_3^2 + a_4^2 \omega_0^2} \right) \quad (8)$$

Quando $\tau = \tau_0$, ocorre uma bifurcação de Hopf, como tal, uma família de soluções periódicas bifurca a partir de \bar{E} .

Simulação do Modelo com atraso

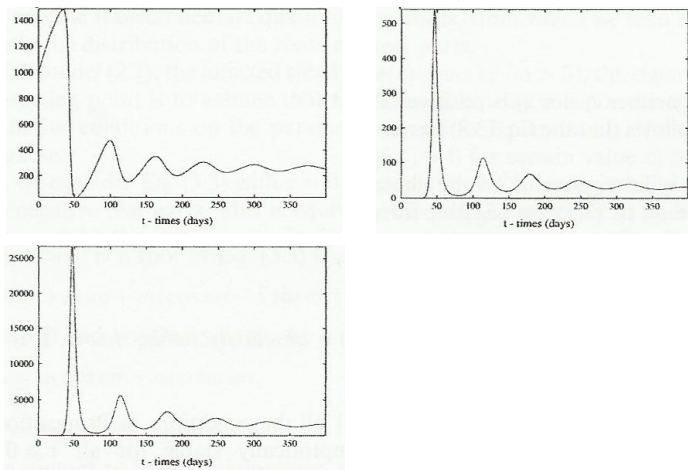


Figura : Células T Suscetíveis (A), Células T Infetadas (B), Vírus (C) - $N=500$

Simulação do Modelo com atraso

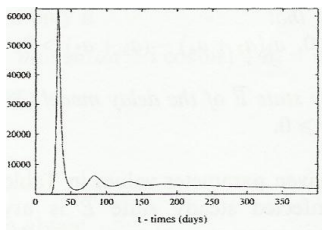
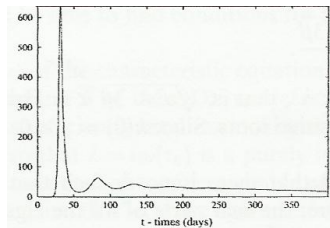
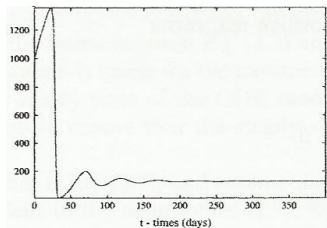


Figura : Células T Suscetíveis (A), Células T Infetadas (B), Vírus (C) - $N=1000$

Modelo para a replicação do HIV com células específicas e não específicas, [3]

$$\frac{dT}{dt} = \lambda - \delta T - \gamma T v$$

$$\frac{dI}{dt} = \gamma T v - \alpha I$$

$$\frac{dx}{dt} = rxv \left(1 - \frac{x+y}{k}\right) - dx - \beta xv \quad (9)$$

$$\frac{dy}{dt} = \beta xv + ryv \left(1 - \frac{x+y}{k}\right) - ay$$

$$\frac{dv}{dt} = \eta(y + I) - uv$$

- T representa as células alvo suscetíveis não específicas
- I representa as células alvo infetadas não específicas
- x representa as células T CD4⁺ suscetíveis específicas
- y representa as células T CD4⁺ infetadas específicas
- v representa as partículas de vírus livre

Modelo para a replicação do HIV com células específicas e não específicas, [3]

$$\begin{aligned}\frac{dT}{dt} &= \lambda - \delta T - \gamma T v \\ \frac{dI}{dt} &= \gamma T v - \alpha I\end{aligned}\tag{10}$$

- λ é a taxa de produção de células alvo suscetíveis não específicas;
- δ é a taxa de mortalidade de células alvo suscetíveis não específicas;
- γ é a taxa de infeção de células alvo suscetíveis não específicas;
- α é a taxa de mortalidade de células alvo infetadas não específicas.

Modelo para a replicação do HIV com células específicas e não específicas, [3]

$$\begin{aligned}\frac{dx}{dt} &= rxv\left(1 - \frac{x+y}{k}\right) - dx - \beta xv \\ \frac{dy}{dt} &= \beta xv + ryv\left(1 - \frac{x+y}{k}\right) - ay \\ \frac{dv}{dt} &= \eta(y + I) - uv\end{aligned}\tag{11}$$

- rxv é a taxa de proliferação de células T não infetadas
- k é o limite máximo do número de células T infetadas específicas do HIV
- dx é a taxa de mortalidade de células T não infetadas
- βxv é a taxa de infeção de células T não infetadas
- ryv é a taxa de proliferação das células T infetadas
- a é a taxa de mortalidade de células T infetadas
- ηy é a taxa de produção de partículas de vírus livre
- u é a taxa de mortalidade de partículas de vírus livre

Simulação do Modelo

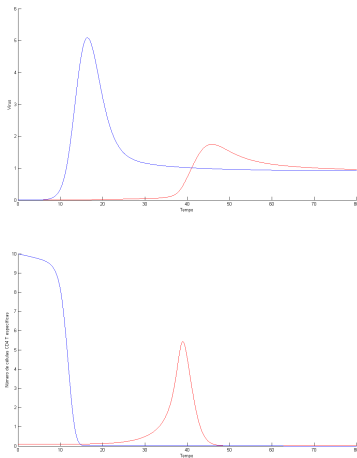


Figura : A dinâmica das células T CD4⁺ específicas e do vírus

Modelo para respostas efetoras, [3]

$$\begin{aligned}\frac{dw}{dt} &= 2\rho m_{n-1} - \xi w - \varphi w \\ \frac{dm_{n-1}}{dt} &= 2\rho m_{n-2} - \rho m_{n-1} \\ &\dots \\ \frac{dm_1}{dt} &= 2\rho m_0 - \rho m_1 \\ \frac{dm_0}{dt} &= -\rho m_0\end{aligned}\tag{12}$$

- m_0 é a pequena população de células CTL ativada por antigénio;
- As células CTL proliferam n vezes;
- m_i são as células CTL que foram submetidas a i divisões ($i = 1, \dots, n - 1$);
- $2\rho m_i$ é a taxa de proliferação;
- w são as células efetoras originadas pela n ésima divisão;
- φw é a taxa de mortalidade das células efetoras;
- ξw é a taxa de diferenciação em células T CD4⁺ de memória.

Modelo para respostas efetoras, [3]

$$\frac{dz}{dt} = \xi w + \frac{cx(y+l)z}{\epsilon x + 1} - bz \quad (13)$$

- z é a população de células efetoras de memória e de ação durante a infeção crónica;
- ξ é a taxa de produção de células de memória durante a infeção aguda;
- $\frac{cx(y+l)z}{\epsilon x + 1}$ é a taxa de crescimento da população z ;
- bz é a taxa de mortalidade das células CTLs durante a infeção crónica;
- A lise das células CTLs é descrita no modelo adicionando os termos de morte $-py(z+w)$ e $-pl(z+w)$ na equação da dinâmica das células infetadas.

Simulação do Modelo

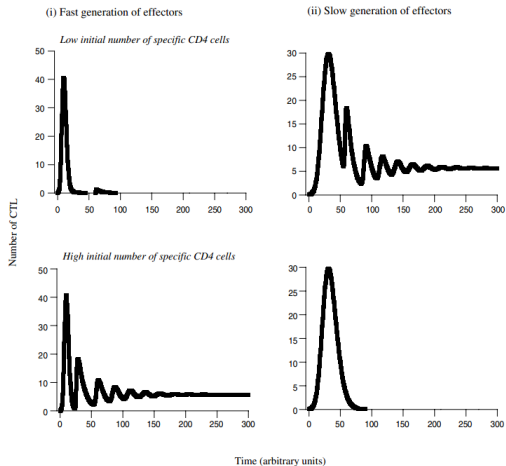


Figura : A dinâmica dos CTLs como função do número inicial de células T CD4⁺ específicas

Modelo da dinâmica do HIV com uma população de células auxiliares, [4]

$$\begin{aligned}\frac{dx}{dt} &= \frac{rx\nu(\gamma+\epsilon)(\gamma+\eta)}{(x+y+\epsilon)(\nu+\eta)} - dx - \beta x\nu \\ \frac{dy}{dt} &= \beta x\nu - ay \\ \frac{dS}{dt} &= \lambda - d_{ns}S - \beta_{ns}S\nu \\ \frac{dI}{dt} &= \beta_{ns}S\nu - a_{ns}I \\ \frac{d\nu}{dt} &= ky + k_{ns}I - u\nu\end{aligned}\tag{14}$$

- S é as células alvo não infetadas não específicas;
- I é as células alvo infetadas não específicas;
- x é as células auxiliares não infetadas específicas;
- y é as células auxiliares infetadas específicas;
- ν é a população de vírus livre;

Modelo da dinâmica do HIV com uma população de células auxiliares, [4]

$$\begin{aligned}\frac{dx}{dt} &= \frac{rx\nu(\gamma+\epsilon)(\gamma+\eta)}{(x+y+\epsilon)(\nu+\eta)} - dx - \beta x\nu \\ \frac{dy}{dt} &= \beta x\nu - ay\end{aligned}\tag{15}$$

- r é a taxa de proliferação das células T auxiliares específicas do HIV em contato com o vírus;
- ϵ e η são os parâmetros para o grau de saturação;
- d é a taxa de mortalidade das células auxiliares não infectadas específicas;
- β é a taxa de proliferação das células auxiliares infectadas específicas em contato com o vírus;
- a é a taxa de mortalidade das células auxiliares infectadas.

Modelo da dinâmica do HIV com uma população de células auxiliares, [4]

$$\begin{aligned}\frac{dS}{dt} &= \lambda - d_{ns}S - \beta_{ns}S\nu \\ \frac{dI}{dt} &= \beta_{ns}S\nu - a_{ns}I \\ \frac{d\nu}{dt} &= ky + k_{ns}I - u\nu\end{aligned}\tag{16}$$

- λ é a taxa de produção das células S ;
- d_{ns} é a taxa de mortalidade das células S ;
- β_{ns} é a taxa de infeção das células S ;
- a_{ns} é a taxa de mortalidade das células I ;
- k é a taxa de produção de vírus por células y ;
- k_{ns} é taxa de produção de vírus por células I ;
- u é a taxa de mortalidade das partículas do vírus.

Simulação do modelo

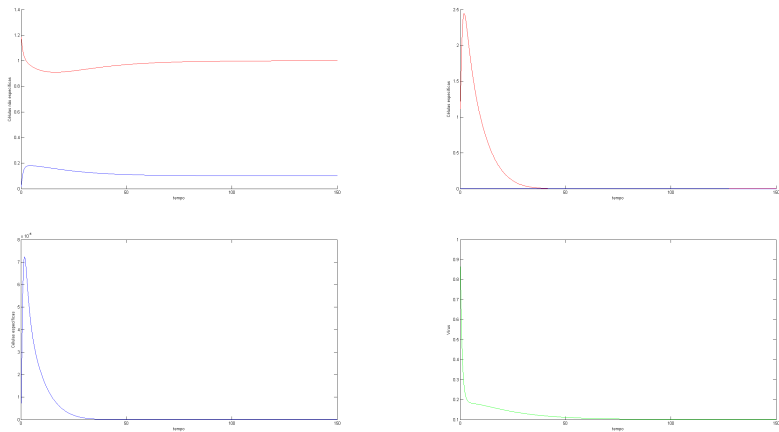


Figura : A dinâmica das células não infectadas e infectadas, repetivamente a vermelho e a azul. O vírus é representado a verde

Simulação do modelo

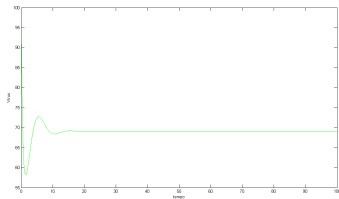
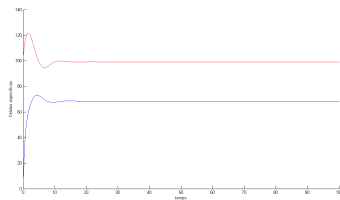
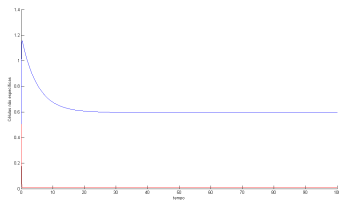
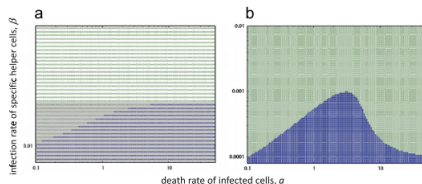


Figura : A dinâmica das células não infectadas e infectadas, repetivamente a vermelho e a azul. O vírus é representado a verde

Modelo da dinâmica do HIV com duas populações de células auxiliares, [4]

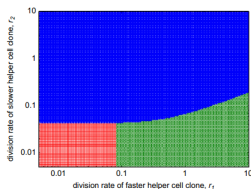
$$\begin{aligned}\frac{dx_1}{dt} &= \frac{r_1 x_1 \nu (\gamma + \epsilon) (\gamma + \eta)}{(x_1 + y_1 + \epsilon) (\nu + \eta)} - dx_1 - \beta x_1 \nu \\ \frac{dy_1}{dt} &= \beta x_1 \nu - ay_1 \\ \frac{dx_2}{dt} &= \frac{r_2 x_2 \nu (\gamma + \epsilon) (\gamma + \eta)}{(x_2 + y_2 + \epsilon) (\nu + \eta)} - dx_2 - \beta x_2 \nu \\ \frac{dy_2}{dt} &= \beta x_2 \nu - ay_2 \\ \frac{dS}{dt} &= \lambda - d_{ns} S - \beta_{ns} S \nu \\ \frac{dI}{dt} &= \beta_{ns} S \nu - a_{ns} I \\ \frac{d\nu}{dt} &= k(y_1 + y_2) + k_{ns} I - u\nu\end{aligned}\tag{17}$$

Análise dos parâmetros



- Uma menor taxa de infecção de células auxiliares, β e uma maior taxa de morte de células infetadas, a , promovem coexistência de ambas as respostas, em vez da exclusão.
- O vírus mais forte leva à supressão a coexistência dos clones de células auxiliares, enquanto que a supressão do vírus menos eficiente conduz ao resultado de exclusão.

Análise dos parâmetros



- Se a taxa de proliferação do clone mais fraco, r_2 , se encontra acima do limiar em relação ao valor de r_1 , a coexistência é observada, de outro modo, a exclusão ocorre. Quanto maior for o valor de r_1 , o valor de r_2 tem de ser maior para assegurar a coexistência.

Modelo com competição direta das células auxiliares, [4]

$$\begin{aligned}\frac{dx_1}{dt} &= \frac{r_1 x_1 \nu (\gamma + \epsilon)(\gamma + \eta)}{(x_1 + y_1 + x_2 + y_2 + \epsilon)(\nu + \eta)} - dx_1 - \beta x_1 \nu \\ \frac{dy_1}{dt} &= \beta x_1 \nu - ay_1 \\ \frac{dx_2}{dt} &= \frac{r_2 x_2 \nu (\gamma + \epsilon)(\gamma + \eta)}{(x_1 + y_1 + x_2 + y_2 + \epsilon)(\nu + \eta)} - dx_2 - \beta x_2 \nu \\ \frac{dy_2}{dt} &= \beta x_2 \nu - ay_2 \\ \frac{dS}{dt} &= \lambda - d_{ns} S - \beta_{ns} S \nu \\ \frac{dI}{dt} &= \beta_{ns} S \nu - a_{ns} I \\ \frac{d\nu}{dt} &= k(y_1 + y_2) + k_{ns} I - u\nu\end{aligned}\tag{18}$$

- A persistência de um clone específico da célula auxiliar (maior taxa líquida de expansão) e a extinção do outro.

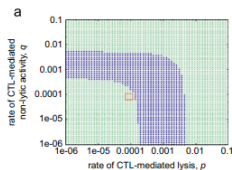
Modelo com CTL, [4]

$$\begin{aligned}\frac{dx_1}{dt} &= \frac{r_1 x_1 \nu (\gamma + \epsilon) (\gamma + \eta)}{(x_1 + y_1 + \epsilon) (\nu + \eta)} - dx_1 - \beta x_1 \nu \\ \frac{dy_1}{dt} &= \beta x_1 \nu - ay_1 - py_1 C \\ \frac{dx_2}{dt} &= \frac{r_2 x_2 \nu (\gamma + \epsilon) (\gamma + \eta)}{(x_2 + y_2 + \epsilon) (\nu + \eta)} - dx_2 - \beta x_2 \nu \\ \frac{dy_2}{dt} &= \beta x_2 \nu - ay_2 - py_2 C \\ \frac{dS}{dt} &= \lambda - d_{ns} S - \beta_{ns} S \nu \\ \frac{dI}{dt} &= \beta_{ns} S \nu - a_{ns} I - pIC \\ \frac{d\nu}{dt} &= k(y_1 + y_2) + k_{ns} I - u\nu \\ \frac{dC}{dt} &= \frac{g(x_1 + x_2)(y_1 + y_2 + I)}{qC + 1} - bC\end{aligned}\tag{19}$$

$$\frac{dC}{dt} = \frac{g(x_1+x_2)(y_1+y_2+I)}{qC+1} - bC \quad (20)$$

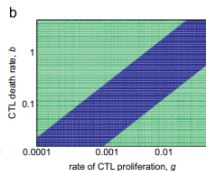
- C é a população de linfócitos T citotóxicos (CTL);
- g é a taxa de proliferação da população C ;
- b é a taxa de mortalidade de C , na ausência de antigénios;
- p é a taxa a partir da qual a população C causa o lise das células infetadas;
- q é a taxa de produção de vírus por células infetadas.

Análise dos parâmetros



- Aumentando os valores de p e q , obtém-se uma redução na quantidade de vírus e do número de células infectadas.
- Se as taxas de atividade efetora se encontram abaixo do limiar, então a competição aparente pode conduzir à exclusão do clone mais fraco da célula auxiliar.
- Se a taxa de atividade efetora atravessar o limiar, os dois clones das células auxiliares coexistem.
- Se a taxa de atividade efetora de C for muito aumentada, a carga de vírus tornar-se-á demasiado baixa para estimular o clone mais forte da célula auxiliar.





Análise dos parâmetros



- Quanto maior o valor de g e menor o valor de b , o grau de supressão do vírus é mais forte e a carga do vírus torna-se inferior.
- O menor grau de supressão do vírus leva à exclusão do clone mais fraco da célula auxiliar. Aumentando o grau de supressão do vírus, existe coexistência dos clones.
- Um novo aumento da população de vírus resulta na supressão dos níveis da carga do vírus que se tornam demasiado baixos para estimular o clone mais fraco da célula auxiliar, levando à sua exclusão.

Conclusão

- Neste trabalho estudou-se modelos matemáticos para a transmissão da Sida. Abordou-se quatro modelos para a variação das células T CD4⁺.
- A capacidade do HIV de infectar preferencialmente células T CD4⁺ específicas do HIV tem consequências importantes para a dinâmica da infeção.
- A infeção do HIV pode ser suficiente para explicar uma quantidade substancial da depleção das células T CD4⁺.
- A capacidade do HIV para infectar as células T CD4⁺ específicas tem implicações importantes para a vacinação.

-  Culshaw R. V., Ruan S., *A delay-differential equation model of HIV infection of CD4⁺ T-cells*, Mathematical Biosciences 165, 27-39, 2000.
-  Perelson A. S., Kirschner D. E., Boer R. , *Dynamics of HIV Infection of CD4⁺ T cells*, Mathematical Biosciences 114, 81-125, 1993.
-  Wodarz D., Hamer D.H., *Infection dynamics in HIV-specific CD4 T cells: Does a CD4 T cell boost benefit the host or the virus?*, Mathematical Biosciences 209, 14-29, 2007.
-  Wodarz D., Roy S. M., *Infection of HIV-specific CD4 T helper cells and the clonal composition of the response*, Journal of Theoretical Biology 304, 143-151, 2012.