



EVOLUÇÃO DA TRANSMISSIBILIDADE E VIRULÊNCIA DE PATÓGENOS EM POPULAÇÕES ESPACIALMENTE DISTRIBUÍDAS

Lucas L. Maldonado¹ e Prof. Dr. Marcus Aloizio M. de Aguiar²

^{1,2}Instituto de Física Gleb Wataghin da Unicamp

Palavras-chave: modelos epidemiológicos, evolução, modelos espaciais.

Resumo

A pandemia de SARS-CoV2 levou ao desenvolvimento de uma grande quantidade de trabalhos teóricos visando modelar e descrever a evolução da doença sob diversas condições. Estudou-se o papel da quarentena, das vacinações e da distribuição geográfica das populações. Alguns trabalhos levaram em conta mutações neutras procurando pistas para o surgimento de novas variantes. Nesse projeto pretendemos retomar um modelo desenvolvido em 2003 [1] onde estudou-se a propagação de um patógeno por uma população espacialmente distribuída. Um dos principais resultados desse trabalho é que, quando o patógeno sofre mutações em sua taxa de transmissão ocorre a fixação de variantes com transmissão moderada, pois as mais transmissíveis matam o hospedeiro muito rapidamente. Nesse trabalho pretendemos permitir que a virulência (taxa de mortalidade induzida pelo patógeno) também sofra mutações. Pretendemos estudar qual o estado de equilíbrio endêmico desse patógeno tanto em relação à transmissibilidade quanto à virulência. O estudo da evolução da transmissibilidade e virulência pode contribuir para desvendar a crença de que os patógenos sempre evoluem de forma a se tornar *fracos* e endêmicos.

1 Introdução

Nos últimos anos o mundo assistiu ao surgimento e expansão da pandemia de COVID-19. Junto a pandemia surgiram diversos estudos que buscavam prever como a doença se espalharia [2, 3, 4, 5], os efeitos da quarentena [6] e das vacinações [7]. A maioria dos modelos utilizados para prever o espalhamento da doença se encaixa na categoria de modelos epidemiológicos compartimentais ou de *deep learning* [8, 9, 10].

Muitos destes trabalhos ficaram bem distantes de representar a realidade, tome como exemplo o trabalho de Bhardwaj [11], que utiliza um modelo logístico, e predisse que o Brasil teria um total de 3,2 milhões de infectados. Na verdade, de acordo com o SUS [12], o número de infectados no Brasil já passa de 37 milhões no momento da escrita deste texto. As dificuldades em fazer previsões realistas sobre a propagação do vírus foram destacadas no trabalho de Bertozzi et al. [13].

Em parte, muitos modelos falharam em criar uma boa previsão por não levar em consideração a evolução do patógeno [14, 15]. Vírus RNA, como o SARS-CoV-2, possuem uma alta taxa de mutação, chegando a ser milhões de vezes maiores que a de seus hospedeiros [16]. Esse fator se mostrou fundamental na pandemia de COVID-19, como ficou evidente pelo grande número de variantes do vírus que surgiram.

Tendo em vista estes pontos, neste projeto propomos o desenvolvimento de um modelo epidemiológico na forma de um automato celular estocástico em que o patógeno pode evoluir em termos de transmissibilidade (τ) e virulência (v). Consideramos que τ e v representam probabilidades de que um hospedeiro saudável se infecte ao ser exposto ao vírus e de que ele venha a falecer uma vez que está infectado, respectivamente. O modelo que propomos é baseado no trabalho de Rauch, Sayama e Bar-Yam [1], que estudou a dinâmica de um vírus com virulência fixa mas transmissibilidade sujeita à mutações. Nesse trabalho os autores mostraram que cepas de alta transmissibilidade acabam indo para extinção por matarem muito rapidamente seus hospedeiros. Um dos objetivos do presente estudo é introduzir evolução da virulência e analisar seus efeitos na propagação do vírus e nas propriedades das cepas que se fixam na população.

2 Metodologia

Neste projeto inicialmente iremos reconstruir o modelo espacial utilizado por Rauch et al [1]. Este trabalho estuda um automato celular estocástico em que as células podem assumir os estados de: vazia (0), hospedeiro suscetível (S) e hospedeiro infectado (I). A infecção pelo patógeno é considerada letal, a característica que evolui é a sua transmissibilidade. Tanto a reprodução dos hospedeiros quanto a transmissão dos patógenos ocorre de forma local (na vizinhança definida). Uma célula I irá infectar cada célula S em sua vizinhança com probabilidade τ , uma célula I se torna uma célula 0 com probabilidade v e uma célula S se reproduz em cada célula 0 da sua vizinhança com probabilidade g . Cada patógeno terá seu próprio valor de τ , que terá probabilidade μ de sofrer mutação ao se transmitir, após a mutação sua transmissibilidade passa a ser $\mu \pm \epsilon$. As probabilidades de transição entre os estados são:

$$\begin{aligned}
 P(0 \rightarrow S) &= 1 - (1 - g)^n \\
 P(S \rightarrow I_\tau) &= \left[1 - \prod_{\tau'} (1 - \tau')^{m_{\tau'}} \right] \frac{\frac{\mu}{2} p_{\tau+\epsilon} + \frac{\mu}{2} p_{\tau-\epsilon} + (1 - \mu) p_\tau}{\sum_{\tau''} \frac{\mu}{2} p_{\tau''+\epsilon} + \frac{\mu}{2} p_{\tau''-\epsilon} + (1 - \mu) p_{\tau''}} \\
 P(I_\tau \rightarrow 0) &= v
 \end{aligned}$$

Nestas expressões I_τ representa que a célula esta infectada por um patógeno de transmissibilidade τ , $p_\tau = 1 - (1 - \tau)^{m_\tau}$ é a probabilidade que uma célula S seja infectada pelo patógeno τ e m_τ é o número de células I_τ na vizinhança da célula focal. Na segunda equação acima, o primeiro termo é a probabilidade que S seja infectada e o segundo termo indica que a infecção se deu pela cepa τ ou por cepas vizinhas que sofreram mutação para τ .

A proposta desse projeto é permitir que v seja também uma característica evolutiva. Nos inspirando no trabalho de Lenski e May [17], iremos inicialmente adicionar uma relação de proporcionalidade entre τ e v , de forma que uma alteração em τ implique em uma alteração em v . Em um segundo momento pretendemos permitir que tanto a transmissibilidade quanto a virulência estejam sujeitas a mutação, de forma independente. A ideia é entender quais as características dos vírus que sobrevivem de forma endêmica na população, após o transiente inicial.

Por fim, existem muitos mecanismos que podem ser variados ou adicionados neste modelo. Algumas ideias particularmente interessantes são variar o tamanho/forma da vizinhança utilizada no automato celular; introduzir um mecanismo de dispersão dos hospedeiros, que equivale a uma viagem ou processo de migração; introduzir imunidades; e realizar a simulação de uma campanha de vacinação, na qual hospedeiros podem receber algum tipo de imunidade, nos permitindo observar a resposta evolutiva do patógeno, em termos de virulência e transmissibilidade.

3 Resultados

Tivemos sucesso ao tentar reproduzir diversos dos resultados de Rauch et. al [1], embora com mais dificuldade do que o esperado, já que este artigo não detalha a configuração das populações iniciais nas simulações. Construímos um código capaz de reproduzir as distribuições populacionais exibidas na Figura 1a de Rauch et. al [1], neste momento o modelo ainda não inclui a evolução de nenhum parâmetro. Quando introduzimos a mutação na transmissibilidade, conseguimos observar o mesmo comportamento no que se refere ao valor evolutivamente estável de τ para $v = 0.2$, em simulações de 50000 gerações e reticulado 250×250 . Também realizamos simulações para mais condições, testando o que ocorreria nos casos $v = 0.4$, $v = 0.6$, $v = 0.8$ e $v = 1.0$, os resultados não são mostrados aqui pela falta de espaço. Em cada caso foram simuladas cinco populações iniciais, indo de $\tau = 0.2$ a $\tau = 1.0$ com passo 0.2. Em todos os casos as porcentagens de suscetíveis, infectados e células vazias na população inicial foram de, respectivamente 50%, 10% e 40%. A probabilidade de uma mutação ocorrer é de 0.15 e o tamanho da mutação é 0.005. A chance de um hospedeiro saudável se reproduzir em uma célula vazia em sua vizinhança, g , é fixa em 0.05.

Antes de introduzir a evolução de v fizemos um leve desvio no desenvolvimento do projeto. Alteramos o mecanismo de mutação do modelo de forma que o tamanho da mutação siga uma distribuição de probabilidade ao invés de ser fixo. Decidimos utilizar uma distribuição exponencial e verificamos que chegamos aos mesmos resultados anteriores ao utilizarmos $\lambda = \epsilon$, sendo λ o valor médio da distribuição exponencial e ϵ o tamanho fixo de uma mutação.

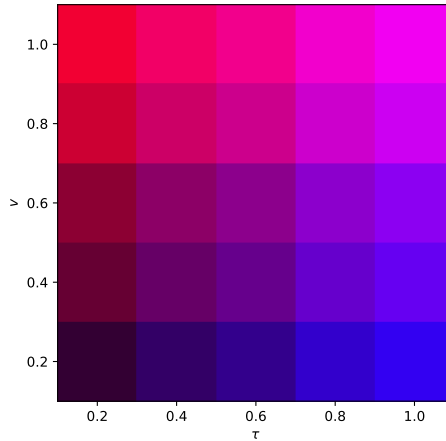


Figura 1: Padrão gerado quando os valores iniciais e finais de τ e v são iguais. A posição de um quadrado representam as condições iniciais de uma população e a cor representa as médias de v e τ ao fim da simulação. Para definir as cores utilizamos o padrão RGB, colocando o valor de v no canal R, o de τ no canal B e deixando o canal G como 0.

Ao introduzir a evolução de v , decidimos realizar uma pequena alteração no cronograma e estudamos a introdução de v independente de τ antes de v em função de τ , já que gostaríamos de primeiro definir funções $v(\tau)$ de interesse.

Realizamos simulações permitindo que v evoluísse de forma idêntica a como τ evolui, ou seja, com mesma probabilidade e tamanho médio de mutação. Após testar algumas formas de exibir os resultados encontrados chegamos a um método interessante: *heatmaps* em que a posição de um quadrado representa as condições iniciais de uma população e a cor representa as médias de v e τ ao fim da simulação, sendo que escolhemos utilizar as últimas 1000 gerações para esta média. Para definir as cores utilizamos o padrão RGB, colocando o valor de v no canal R, o de τ no canal B e deixando o canal G como 0. A fim de ilustrar essa ideia fizemos um gráfico que representa uma população onde as condições iniciais não são alteradas (equivalente à uma simulação sem mutações e em que nenhuma população é extinta), veja a Figura 1.

As simulações foram realizadas com 25000 gerações em um reticulado 250×250 . O fator de reprodução dos hospedeiros, g , é constante em 0.05. As mutações em v e τ são independentes, ocorrem com probabilidade de 0.15 e seu tamanho segue uma distribuição exponencial de média 0.005. As populações iniciais eram compostas de 50% de suscetíveis, 10% de infectados e 40% de células vazias. Assim como em outros casos o resultado final é sensível as condições iniciais, mostramos a média de 5 simulações na Figura 2, note que nesta figura adicionamos a média do número de infectados nas últimas gerações de cada caso, além dos desvios padrões relacionados.

Para comparação, na Figura 3 mostramos o resultado obtido ao realizar esta mesma simulação mas mantendo a virulência fixa, como no trabalho de Rauch et al.

Com estes resultados já podemos notar algo bem interessante. As populações iniciais de patógenos estão evoluindo para apenas três possibilidades: extinção; v baixa e τ próximo ao inicial; v e τ próximos de 1. Observamos que o número de infectados nas populações que se encaixam na terceira categoria, em geral, é consideravelmente menor do que nas que se encaixam na segunda categoria.

4 Agradecimentos

Agradecemos, pela concessão da bolsa de iniciação científica a este projeto, à Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), sob o processo n° 2022/13357-3. As opiniões, hipóteses e conclusões ou recomendações expressas neste material são de responsabilidade dos autores e não necessariamente refletem a visão da FAPESP.

Também agradecemos à equipe do Centro de Computação John David Rogers (CCJDR) pela manutenção da Rede Computacional do Instituto de Física da UNICAMP (IFGW).

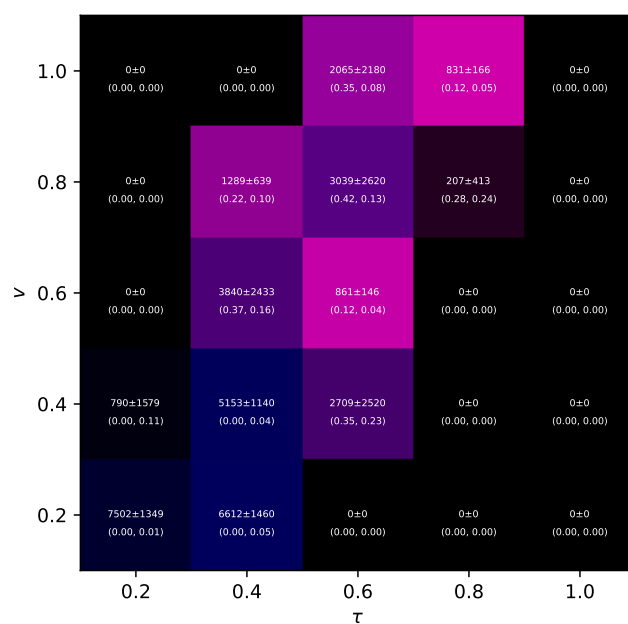


Figura 2: Padrão gerado pela média de simulações quando τ e v sofrem mutações de forma independente. Aqui adicionamos o número médio de infectados nas últimas gerações e seu desvio padrão e , entre parênteses, os desvios padrões de v e τ respectivamente. Os valores de v e τ correspondentes a cada cor podem ser vistos na Figura 1.

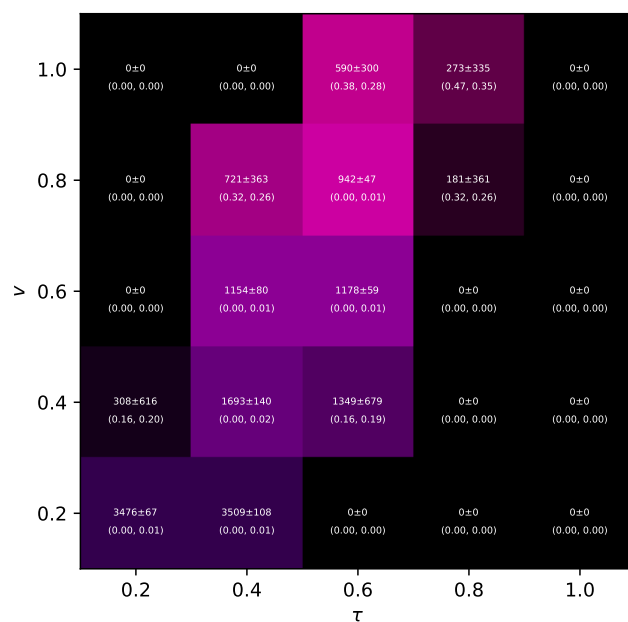


Figura 3: Padrão gerado pela média de simulações quando τ sofre mutações e v é fixo. Aqui adicionamos o número médio de infectados nas últimas gerações e seu desvio padrão e , entre parênteses, os desvios padrões de v e τ respectivamente. Os valores de v e τ correspondentes a cada cor podem ser vistos na Figura 1.

Referências

- [1] Erik M. Rauch, Hiroki Sayama, and Yaneer Bar-Yam. Dynamics and genealogy of strains in spatially extended host–pathogen models. *Journal of Theoretical Biology*, 221(4):655–664, apr 2003.
- [2] Benjamin Ivorra, Miriam R Ferrández, María Vela-Pérez, and Angel Manuel Ramos. Mathematical modeling of the spread of the coronavirus disease 2019 (covid-19) taking into account the undetected infections. the case of china. *Communications in nonlinear science and numerical simulation*, 88:105303, 2020.
- [3] Meng Liu, Raphael Thomadsen, and Song Yao. Forecasting the spread of covid-19 under different reopening strategies. *Scientific reports*, 10(1):1–8, 2020.
- [4] Sarah Cobey. Modeling infectious disease dynamics. *Science*, 368(6492):713–714, 2020.
- [5] Shaobo He, Yuexi Peng, and Kehui Sun. Seir modeling of the covid-19 and its dynamics. *Nonlinear dynamics*, 101(3):1667–1680, 2020.
- [6] Vitor M Marquioni and Marcus AM De Aguiar. Quantifying the effects of quarantine using an ibm seir model on scalefree networks. *Chaos, Solitons & Fractals*, 138:109999, 2020.
- [7] Kate M Bubar, Kyle Reinholt, Stephen M Kissler, Marc Lipsitch, Sarah Cobey, Yonatan H Grad, and Daniel B Larremore. Model-informed covid-19 vaccine prioritization strategies by age and serostatus. *Science*, 371(6532):916–921, 2021.
- [8] William Ogilvy Kermack and Anderson G McKendrick. A contribution to the mathematical theory of epidemics. *Proceedings of the royal society of london. Series A, Containing papers of a mathematical and physical character*, 115(772):700–721, 1927.
- [9] Linda JS Allen. Some discrete-time si, sir, and sis epidemic models. *Mathematical biosciences*, 124(1):83–105, 1994.
- [10] Iman Rahimi, Fang Chen, and Amir H. Gandomi. A review on COVID-19 forecasting models. *Neural Computing and Applications*, feb 2021.
- [11] Rajneesh Bhardwaj. A predictive model for the evolution of covid-19. *Transactions of the Indian National Academy of Engineering*, 5(2):133–140, 2020.
- [12] SUS. Painel coronavírus. <https://covid.saude.gov.br/>. Acessado em: 05/09/2022.
- [13] Andrea L Bertozzi, Elisa Franco, George Mohler, Martin B Short, and Daniel Sledge. The challenges of modeling and forecasting the spread of covid-19. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 117(29):16732–16738, 2020.
- [14] Elena Gubar, Vladislav Taynitskiy, and Quanyan Zhu. Optimal control of heterogeneous mutating viruses. *Games*, 9(4):103, 2018.
- [15] Isabel Gordo, M Gabriela M Gomes, Daniel G Reis, and Paulo RA Campos. Genetic diversity in the sir model of pathogen evolution. *PloS one*, 4(3):e4876, 2009.
- [16] Siobain Duffy. Why are RNA virus mutation rates so damn high? *PLOS Biology*, 16(8):e3000003, aug 2018.
- [17] Richard E. Lenski and Robert M. May. The evolution of virulence in parasites and pathogens: Reconciliation between two competing hypotheses. *Journal of Theoretical Biology*, 169(3):253–265, aug 1994.