

Modelagem Matemática da Imunologia Da Málaria via Autômatos Celulares

Caroline Zeppellini Dos Santos, Hyun Mo e Yang e Cláudia Pio Ferreira

Departamento de Bioestatística - IBB - UNESP

Departamento de Matemática Aplicada - IMECC - UNICAMP

caroline.zep@gmail.com

hyunyang@ime.unicamp.br

pio@ibb.unesp.br

Objetivo

Entender e modelar o ciclo eritrocitário do *Plasmodium*, com ênfase no estudo dos fatores decisivos que levam a interrupção do ciclo eritrocitário pelos merozoítos e conseqüente aparecimento dos gametócitos, forma infectante nos mosquitos.

Importância da Málaria

A malária é uma doença infecciosa aguda ou crônica causada pelo protozoário unicelular do gênero *Plasmodium*, transmitido pela picada do mosquito *Anophales*.

- Essa doença parasítica se impôs como a principal infecção endêmica do mundo, sendo responsável por mais de 480 milhões de casos por ano, ocasionando mais de 2,3 milhões de mortes anuais.

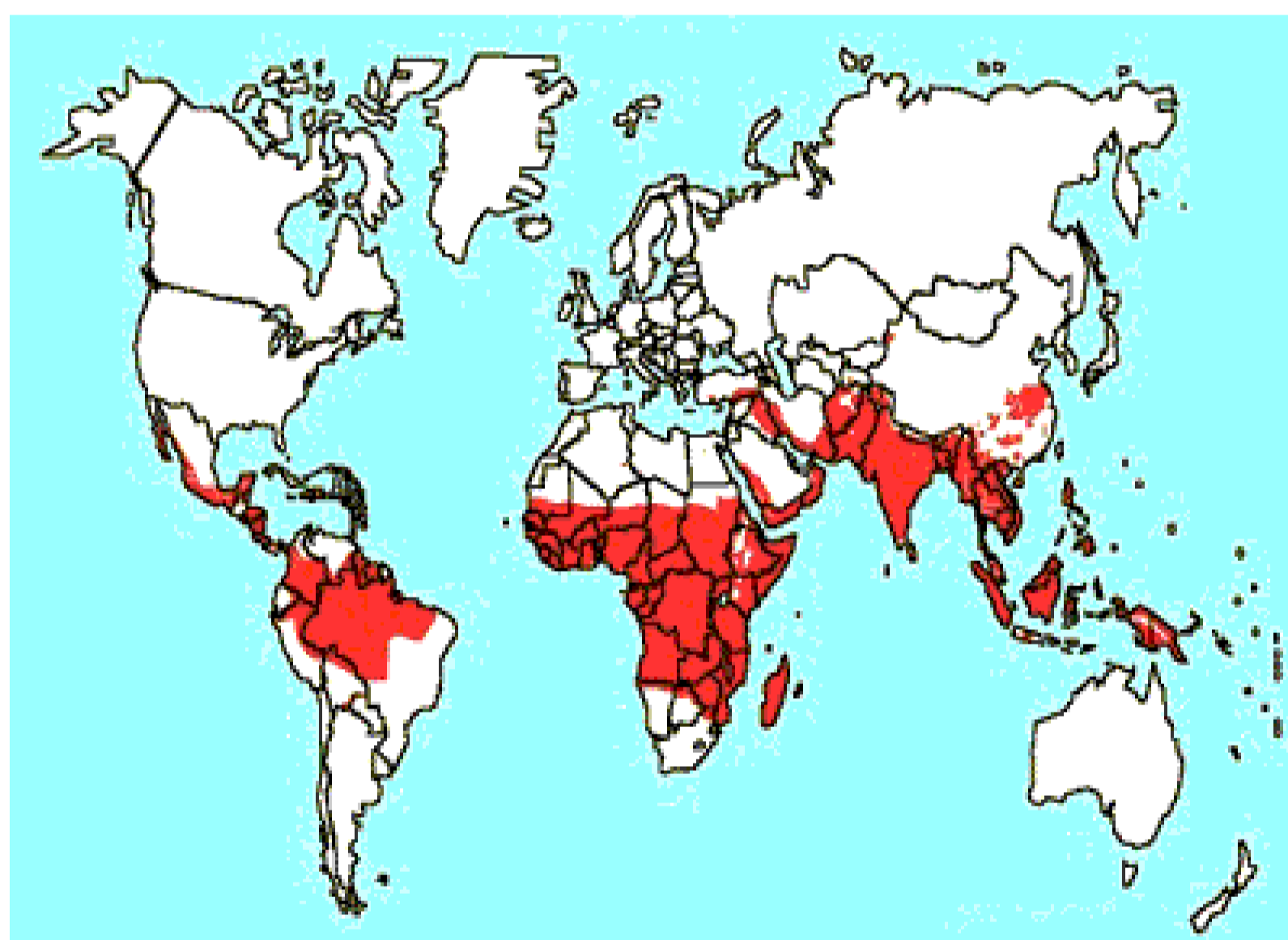


Figura 1: Distribuição Geográfica da Málaria.

- Esse protozoário tem um ciclo de vida complexo que requer um hospedeiro humano (reprodução por divisão celular) e um hospedeiro inseto (reprodução sexuada).

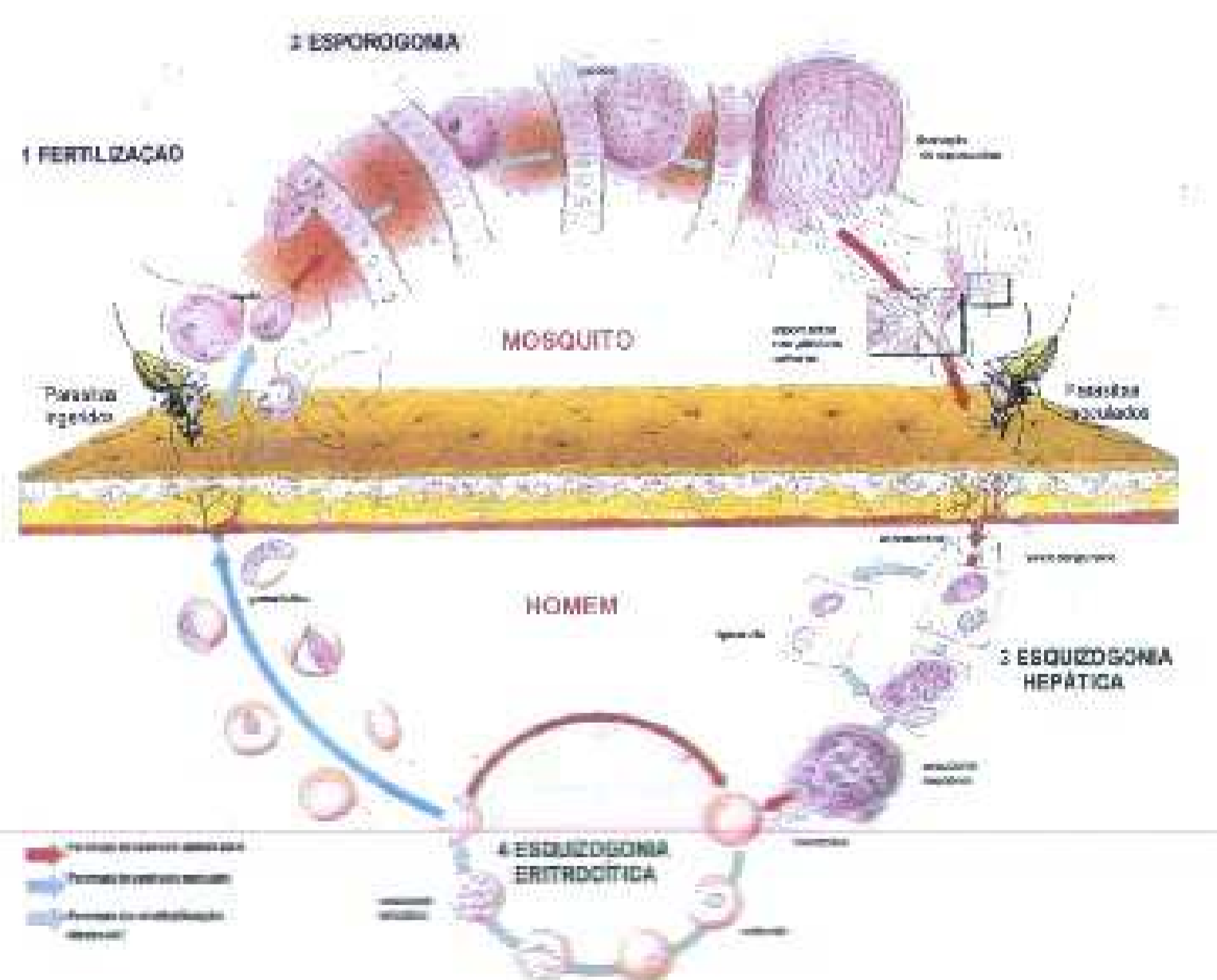


Figura 2: Ciclo da Málaria.

Para entender a transformação da forma assexuada para sexuada há necessidade de analisar as respostas do sistema imunitário induzido pelo plasmódio. O entendimento dessas respostas permite o desenvolvimento de novas drogas e vacinas anti-maláricas.

Gráficos de Pacientes

Foram selecionados dados de parasitemia de 8 pacientes (adultos com neurosífilis sem histórico de Malária) dentro de um grupo de 334 casos coletados pela USPHS.

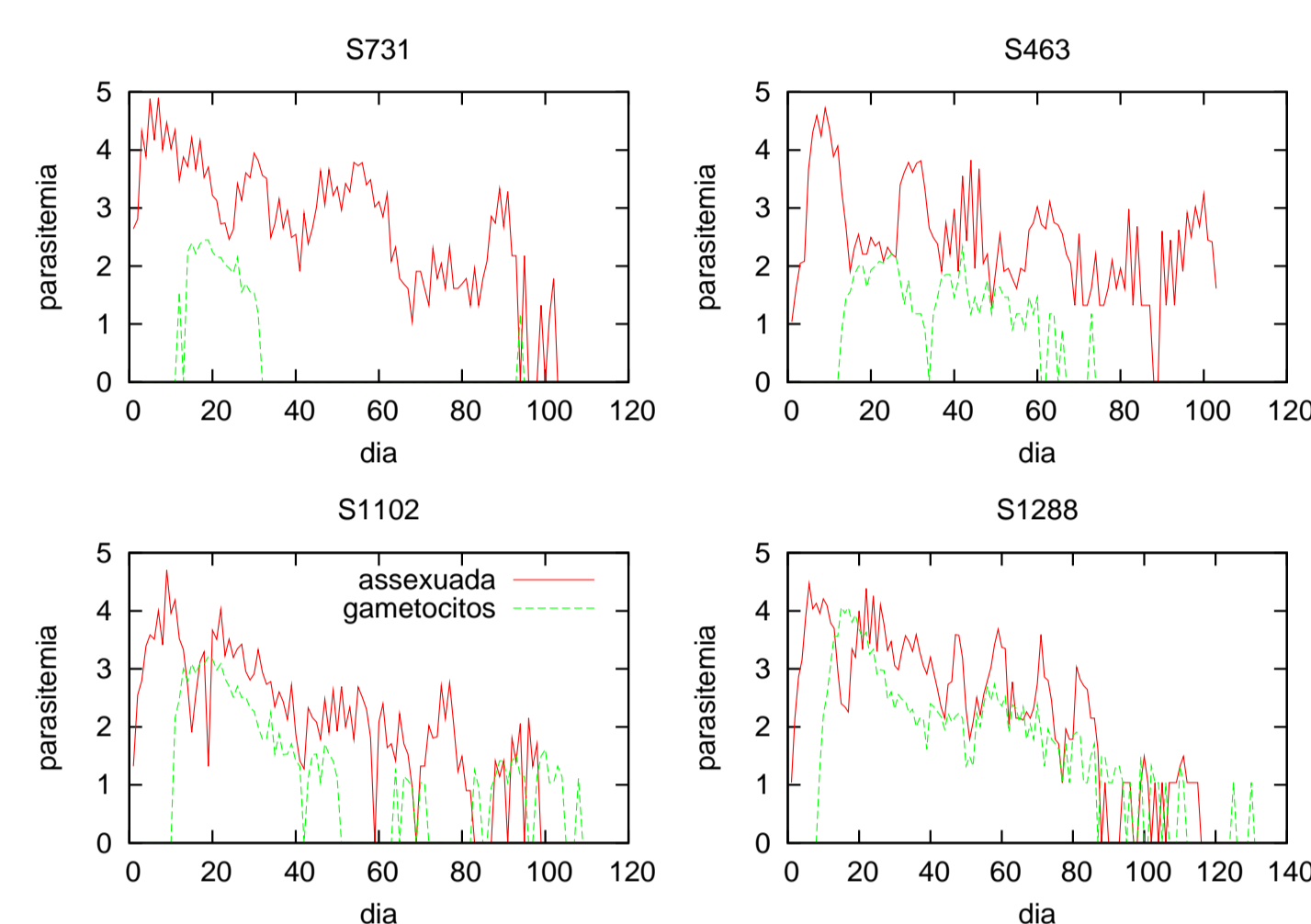


Figura 3: Parasitemia na fase assexuada e sexuada (gametócitos) em função do tempo.

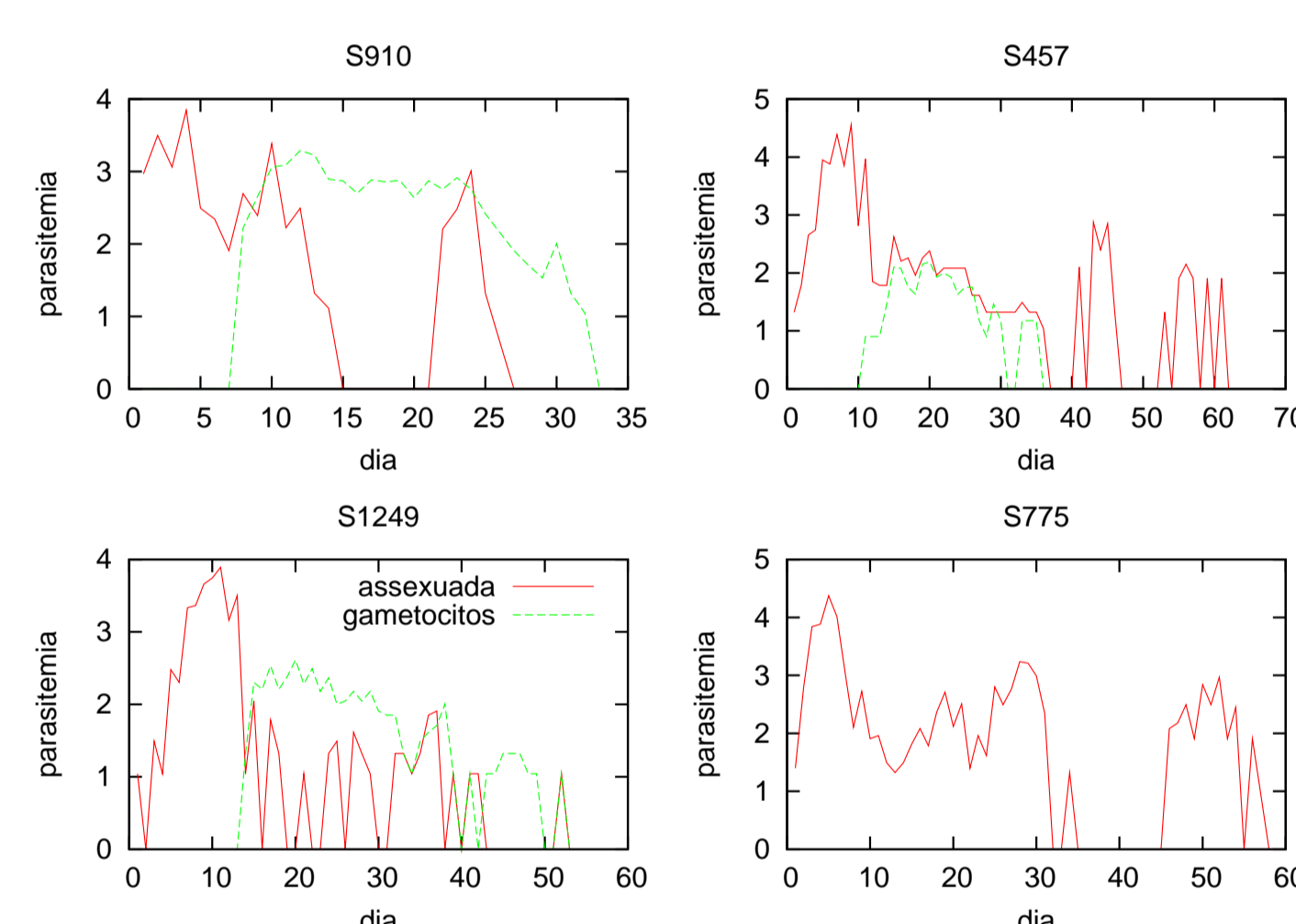


Figura 4: Parasitemia na fase assexuada e sexuada (gametócitos) em função do tempo.

Caracterização Das Séries Temporais da Parasitemia

De maneira a quantificar as diferenças e similaridades entre a parasitemia dos pacientes, definiu-se 10 parâmetros para caracterização das séries temporais de parasitemia (são os mesmos utilizados em Molineaux). São eles:

- inclinação inicial: coeficiente angular da regressão linear obtida utilizando todos os dados de $\log(\text{parasitemia} + 1)$ desde o primeiro ponto com inclinação positiva na série temporal até o primeiro máximo local;
- $\log(\text{parasitemia} + 1)$ no máximo local;
- número de máximos locais: a definição de máximo é dada por: $\log(p)$ é um máximo se é maior que $\log(p-3)$, $\log(p-2)$, $\log(p-1)$ e maior ou igual a $\log(p+1)$, $\log(p+2)$, $\log(p+3)$;
- inclinação dos máximos locais: coeficiente angular da regressão linear feita sobre os dados de $\log(\text{parasitemia} + 1)$ de todos os máximos locais;
- média geométrica do intervalo entre máximos locais consecutivos;

- desvio padrão do log dos intervalos entre máximos locais consecutivos;
- proporção de observações positivas na primeira metade do intervalo entre o primeiro e o último dia positivo: parasitemia maior ou igual a 10 na primeira metade da série temporal;
- proporção de observações positivas na segunda metade do intervalo entre o primeiro e o último dia positivo: parasitemia maior ou igual a 10 na segunda metade da série temporal;
- último dia positivo (com parasitemia maior que 10): diferença entre o último e primeiro dia positivo da série temporal;
- coeficiente de correlação definido por:

$$r = \frac{\sigma_{xy}}{\sigma_x \sigma_y}, \quad \sigma_x = \sqrt{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}, \quad \sigma_y = \sqrt{\sum_{i=1}^n (y_i - \bar{y})^2} \quad (1)$$

$$\sigma_{xy} = \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})(y_i - \bar{y}), \quad \bar{x} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n x_i, \quad \bar{y} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n y_i.$$

Resultados

Nesse trabalho, implementamos os itens 3, 9 e 10. Os resultados obtidos estão colocados na tabela abaixo.

Pac.	Par.	Ts	Nm	Dm	r
731	F.a	101	9	7, 15, 30, 48, 54, 62, 73, 77, 89	0.29
	F.s	82	1	26	
463	F.a	102	11	9, 32, 44, 51, 63, 70, 74, 78, 82, 90, 100	0.10
	F.s	59	4	18, 25, 42, 48	
1102	F.a	97	10	9, 22, 31, 39, 43, 51, 55, 61, 65, 77	0.31
	F.s	97	7	19, 34, 47, 64, 83, 100	
1288	F.a	114	10	6, 10, 22, 36, 47, 59, 71, 81, 100, 111	0.66
	F.s	121	9	15, 40, 58, 70, 81, 86, 99, 110, 125	
457	F.a	60	6	9, 15, 20, 33, 43, 56	0.19
	F.s	21	1	20	
910	F.a	24	2	4, 10	-0.28
	F.s	24	2	12, 23	
775	F.a	54	4	5, 19, 28, 52	-
	F.s	0	0	0	
1249	F.a	51	3	11, 27, 37	-0.38
	F.s	38	2	20, 38	

Analisando os dados percebemos que a forma sexuada surge após o primeiro máximo local da forma assexuada, demonstrando uma correlação entre essas duas formas.

Perspectivas

Através do estudo do ciclo eritrocitário do parasita da malária e da análise dos dados de parasitemia de pacientes primo-infectados pretendemos modelar o ciclo eritrocitário da malária via autômatos celulares.

Referências

- Zorzenon, R.M.S.; Pinho, S.T.R.; Ferreira, C.P and da Silva, P.C.A. *On the study of the dynamic aspects of parasitemia in the blood cycle of malaria*. European Physical J.-Special Topics, 143:125-134, 2007.
- L. Molineaux, H. H. Diebner, M. Eichner, W. E. Collins, G. M. Jeffery and K. Dietz, *Parasitology* 122: 379-391, 2001.
- I.Roitt, J.Brostoff and D.Male, *Imunologia*, Ed. Manole, 1999.