

**Proceeding Series of the Brazilian Society of Computational and Applied Mathematics**

---

## O Efeito dos Mosquitos Transgênicos e da Profilaxia na Dinâmica Sazonal de Transmissão da Malária

Ana Paula P. Wyse<sup>1</sup>

Departamento de Computação Científica, Centro de Informática, UFPB, João Pessoa, PB  
Luiz Bevilacqua<sup>2</sup>

Instituto Alberto Coimbra - COPPE, Centro de Tecnologia, UFRJ, Rio de Janeiro, RJ  
Marat Rafikov<sup>3</sup>

Centro de Engenharia, Modelagem e Ciências Sociais Aplicadas, UFABC, Santo André, SP

**Resumo.** Neste trabalho é apresentado um modelo matemático que descreve a dinâmica de transmissão da malária com densidade de mosquitos variando sazonalmente; esse modelo é representado por um sistema de equações diferenciais ordinárias. Como mecanismos de redução da incidência da doença atuam no modelo dois agentes: (i) a profilaxia, composta por um conjunto de fatores que reduzem o período infeccioso dos humanos; (ii) a introdução de mosquitos transgênicos, que sofreram uma alteração genética cujo propósito é impedir que o protozoário atinja suas glândulas salivares. O modelo destaca ainda a influência do aumento da temperatura ambiental, favorecendo a proliferação de mosquitos e exigindo maior intensidade dos mecanismos de controle.

**Palavras-chave.** modelo matemático, malária, mosquito transgênico, sazonalidade, profilaxia

### 1 Introdução

A malária é uma doença infecciosa causada por um protozoário do gênero *Plasmodium* que é transmitido indiretamente de pessoa para pessoa através da picada de fêmeas de mosquitos do gênero *Anopheles*. A sazonalidade observada na densidade de mosquitos está relacionada ao nível das águas dos rios e aos períodos de chuvas e secas. O aumento das chuvas resulta em uma elevação no número de mosquitos viáveis, o que pode levar ao surgimento de ondas epidêmicas. Por outro lado, as fortes chuvas pesadas podem destruir os criadouros, ocasionando declínio na incidência de malária. Assim, o período de maior densidade de mosquitos coincide com a estabilização dos seus criadouros, após as fortes chuvas.

A elevação de temperatura não influencia no ciclo de vida do mosquito, mas por outro lado influencia no ciclo do protozoário, reduzindo o período latente extrínseco e antecipando o início do período de infecciosidade do mosquito. Conseqüentemente, o número de

---

<sup>1</sup>anawyse@ci.ufpb.br

<sup>2</sup>bevilacqua@coc.ufrj.br

<sup>3</sup>marat9119@yahoo.com.br

casos da doença aumenta, o que exige maior atuação dos mecanismos de combate a doença: diagnóstico rápido, terapia medicamentosa bem aplicada, conscientização da população, eliminação dos criadouros e utilização de mosquitos transgênicos.

Consideráveis avanços têm sido obtidos na elaboração de mosquitos refratários à malária. Esses insetos têm carga genética alterada, visando a interrupção da transmissão da doença por evitar que os esporozoítos penetrem nas glândulas salivares do mosquito. Por meio de cruzamentos com mosquitos selvagens, os novos genes devem se espalhar pela população, detendo o protozoário e radicando-se. Os primeiros mosquitos do gênero *Anopheles* incapazes de transmitir o protozoário da malária foram desenvolvidos em 2002, quando foram criados dois tipos diferentes de *Anopheles stephensi* geneticamente modificados utilizando o promotor CP (carboxypeptidase): um deles expressava o peptídeo sintético SM1 (salivary gland and midgut binding peptide 1) [1]; enquanto o outro expressava a enzima presente em veneno de abelhas PLA2 (phospholipase A2) [2]. Segundo [3], estudos mostraram que mosquitos geneticamente modificados com SM1 não tiveram nenhuma redução significativa na capacidade de sobrevivência, fecundidade e fertilidade quando comparados aos mosquitos silvestres do mesmo gênero, o que não foi observado com aqueles geneticamente modificados com PLA2. O modelo apresentado e discutido neste trabalho considera a modificação genética com SM1.

## 2 Modelo Matemático

O modelo matemático descrito a seguir é baseado nos trabalhos de [4] e [5] e considera as seguintes hipóteses:

- A população de mosquitos é dividida em três variedades ( $W$  – silvestres,  $T_1$  – transgênicos heterozigotos e  $T_2$  – transgênicos homozigotos) que apresentam a mesma dinâmica logística, com mesmo padrão de sazonalidade e que juntos se estabilizam abaixo da capacidade suporte da espécie, não havendo sobrepopulação de mosquitos como consequência da inserção de transgênicos;
- Em virtude do estabelecimento de uma capacidade suporte comum, todos os mosquitos competem igualmente;
- Com base na genética mendeliana, mosquitos silvestres ( $W$ ) são gerados pelo cruzamento “ $W \times W$ ” na proporção  $a_1 = 1$ , “ $W \times T_1$ ” na proporção  $a_2 = 1/2$  e “ $T_1 \times T_1$ ” na proporção  $a_3 = 1/4$ ; mosquitos heterozigotos ( $T_1$ ) são gerados pelo cruzamento “ $W \times T_1$ ” na proporção  $b_2 = 1/2$ , “ $T_1 \times T_1$ ” na proporção  $b_3 = 1/2$ , “ $T_1 \times T_2$ ” na proporção  $b_4 = 1/2$ , “ $W \times T_2$ ” na proporção  $b_5 = 1$ ; mosquitos transgênicos homozigotos ( $T_2$ ) são gerados pelo cruzamento “ $T_1 \times T_1$ ” na proporção  $c_3 = 1/4$ , “ $T_1 \times T_2$ ” na proporção  $c_4 = 1/2$  and “ $T_2 \times T_2$ ” na proporção  $c_5 = 1$ ;
- Apenas os mosquitos silvestres são vetores, e se subdividem em suscetíveis, expostos (infectados mas não infecciosos) e infecciosos;
- A população humana total é constante, e se subdivide em suscetíveis, expostos e infecciosos;

- Enquanto os mosquitos infecciosos são transmissores até a morte, o período de infecciosidade para os humanos depende da profilaxia empregada, que compreende a rapidez no diagnóstico e aplicação da terapia com medicamentos, existindo portanto  $n$  possíveis períodos.

De acordo com as considerações acima, obtemos um sistema de equações diferenciais ordinárias não-lineares não autônomas que descreve a dinâmica de transmissão da malária em ambiente sazonal levando em conta diferentes períodos de infecciosidade e a inserção de mosquitos geneticamente modificados.

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dH_s(t)}{dt} = \mu H - abW_i \frac{H_s}{H} - \mu H_s + \sum_{j=1}^n (\phi_j p_j) H_i \\ \frac{dH_e(t)}{dt} = abW_i \frac{H_s}{H} - \mu H_e - \eta H_e \\ \frac{dH_i(t)}{dt} = \eta H_e - \mu H_i - \sum_{j=1}^n (\phi_j p_j) H_i \\ \frac{dW_s}{dt} = \varepsilon(t) \left( \frac{(a_1 W + 2a_2 T_1) W + a_3 T_1^2}{W + T_1 + T_2} \right) - \frac{r(t)}{k(t)} \left( a_1 W + 2a_2 T_1 + \frac{a_3 T_1^2}{W} \right) W_s - \delta W_s - acW_s \frac{H_i}{H} \\ \frac{dW_e}{dt} = acW_s \frac{H_i}{H} - \frac{r(t)}{k(t)} \left( a_1 W + 2a_2 T_1 + \frac{a_3 T_1^2}{W} \right) W_e - \delta W_e - \alpha(T) W_e \\ \frac{dW_i}{dt} = \alpha(T) W_e - \frac{r(t)}{k(t)} \left( a_1 W + 2a_2 T_1 + \frac{a_3 T_1^2}{W} \right) W_i - \delta W_i \\ \frac{dT_1}{dt} = \left( \frac{\varepsilon(t)}{W + T_1 + T_2} - \frac{r(t)}{k(t)} \right) ((2b_2 W + b_3 T_1 + 2b_4 T_2) T_1 + 2b_5 W T_2) - \delta T_1 \\ \frac{dT_2}{dt} = \left( \frac{\varepsilon(t)}{W + T_1 + T_2} - \frac{r(t)}{k(t)} \right) (c_3 T_1^2 + (2c_4 T_1 + c_5 T_2) T_2) - \delta T_2 \end{array} \right. \quad (1)$$

onde  $\mu$  representa as taxas de natalidade e mortalidade para humanos por u.t.;  $a$  é a taxa de picada em humanos por cada mosquito por u.t.;  $b$  e  $c$  são as probabilidades de infecção para humanos e mosquitos, respectivamente;  $\eta$  e  $\alpha(T)$  são relacionados aos períodos latentes intrínseco e extrínseco, sendo respectivamente a taxa de infecção de humanos e mosquitos expostos por u.t., onde  $T$  é a temperatura ambiental;  $p_j \in [0, 1]$  é a proporção de humanos infectados submetidos a profilaxia  $j$ , sendo  $\sum_{j=1}^n p_j = 1$ ;  $\phi_j$  a taxa de recuperação para  $p_j$  por u.t..

### 3 Simulações Numéricas

Os coeficientes mostrados na Tabela 1 foram estimados em [4] a partir de dados de campo referentes a incidência de mosquitos na Amazônia brasileira e informações relacionadas a transmissão do *Plasmodium vivax* pelo *Anopheles darlingi*. Essas espécies são, respectivamente, os principais protozoário e vetor ativos na região. Nesse caso, as funções

periódicas utilizadas em [4] para melhor aproximar as condições locais na região Amazônica são  $\varepsilon(t) = (\varepsilon^{-1} + \varepsilon_0 \cos(\pi t/6))^{-1}$  e  $k(t) = (k^{-1} + k_0 \cos(\pi t/6))^{-1}$ , e todos os coeficientes se referem a mês como unidade de tempo.

Tabela 1: Coeficientes do modelo

$\varepsilon$	$\varepsilon_0$	$\delta$	$\delta_1$	$k$	$k_0$	$\mu$	$a$	$b, c$	$\eta$	$\phi_1$	$\phi_2$	$\phi_3$	$\frac{\alpha}{2}$
8,114	0,029	4	2,545	85	0,00975	0,00139	5,974	0,3	3	1,5	0,0832	0	$\frac{T-15}{2}$

A Figura 1 mostra a dinâmica de humanos e mosquitos infecciosos a uma temperatura de  $30^\circ C$  e sem sazonalidade; isto significa que ao invés dos coeficientes  $k(t)$  e  $\varepsilon(t)$  foram consideradas as respectivas médias  $\bar{k} = \frac{1}{12} \int_0^{12} k(t) dt$  e  $\bar{\varepsilon} = \frac{1}{12} \int_0^{12} \varepsilon(t) dt$ , dado que as funções sazonais utilizadas correspondem a períodos de 12 meses. Nesse caso foi aplicada uma profilaxia eficiente em 60% das pessoas infectadas, uma profilaxia deficitária para 30% nenhum atendimento foi prestado a 10% dos infecciosos. Em (a) foram utilizadas as condições iniciais  $H_s(0) = 5, 5, H_e(0) = 0, H_i(0) = 0, 3, W_s(0) = 6, W_e(0) = 0, W_i(0) = 0, T_1(0) = 0, T_2(0) = 0$ ; o que resultou uma média de mais de 30% de infectados. Em (b) foram utilizadas as condições iniciais  $H_s(0) = 5, 5, H_e(0) = 0, H_i(0) = 0, 3, W_s(0) = 3, W_e(0) = 0, W_i(0) = 0, T_1(0) = 3, T_2(0) = 0$ ; nesse caso a incidência da doença em humanos foi reduzida para 12%.

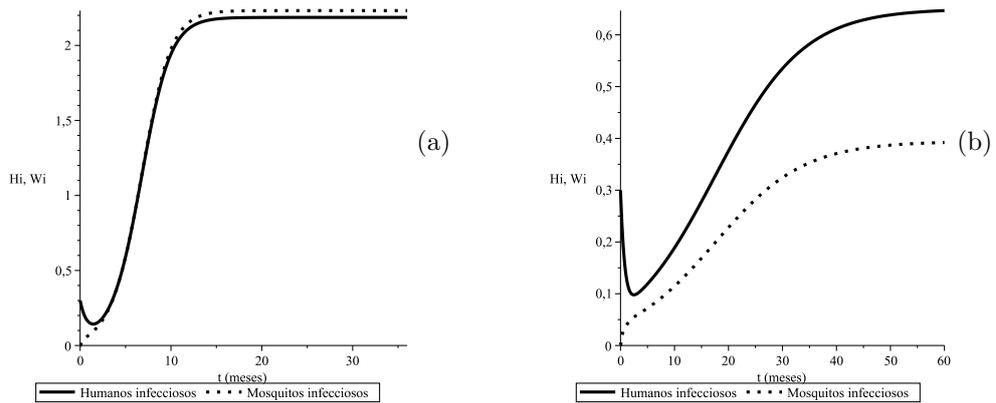


Figura 1: População de humanos e mosquitos sem sazonalidade: (a) apenas mosquitos silvestres; (b) 50% da população inicial de mosquitos é transgênica heterozigota e 50% é silvestre.

Comparando as Figuras 1b e 2a, podemos ver que a sazonalidade causa impacto na prevalência da doença, isto ocorre porque em geral  $\bar{\varepsilon} \neq \varepsilon$  e  $\bar{k} \neq k$ ; no nosso caso, as médias  $\bar{k}$  e  $\bar{\varepsilon}$  são maiores do que os respectivos coeficientes  $k$  e  $\varepsilon$ . Assim a sazonalidade favorece o crescimento de mosquitos e, conseqüentemente, dos indivíduos infectados. Resultados similares comparando sazonalidade e média foram encontrados em [6] e [7].

A incidência da doença é afetada não só pela sazonalidade mas também pela temperatura média ambiental. A Figura 2 mostra a influência do aumento de temperatura, que afeta diretamente o período latente extrínseco. Um aumento de  $10^\circ C$  na temperatura tornou a doença endêmica. As condições iniciais utilizadas foram as mesmas da simulação

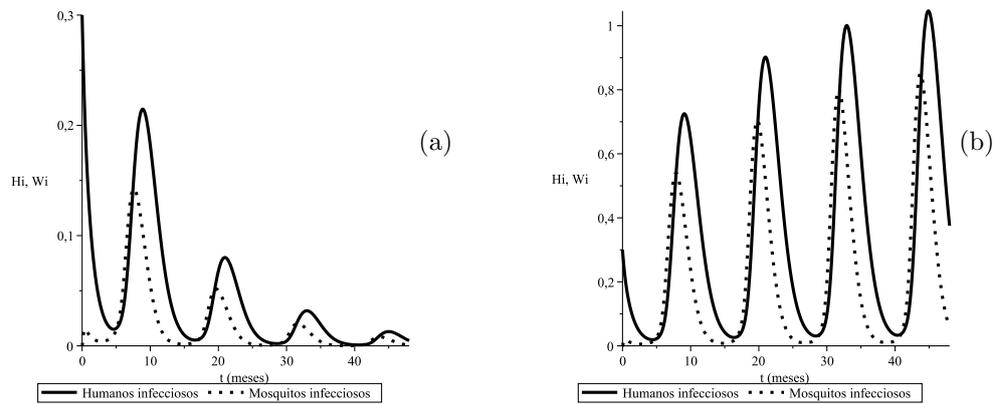


Figura 2: População de humanos e mosquitos infecciosos, com sazonalidade e metade da população inicial dos mosquitos sendo híbridos: (a)  $30^\circ C$ ; (b)  $40^\circ C$ .

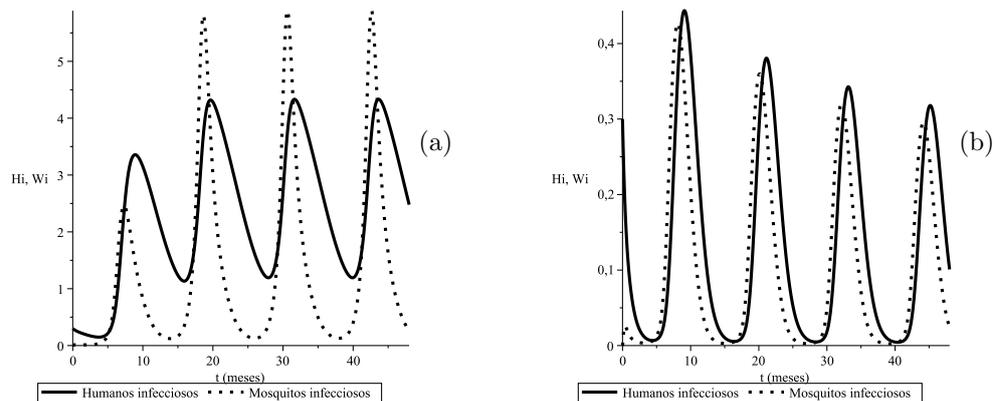


Figura 3: População de humanos e mosquitos infecciosos, com sazonalidade e  $30^\circ C$ : (a) com transgênicos e tratamento precário; (b) sem transgênicos e tratamento eficaz.

mostrada na Figura 1.

Na Figura 3 foram consideradas duas situações para reduzir a malária: (a) a introdução de mosquitos transgênicos heterozigotos substituindo inicialmente metade da população silvestre, porém aplicando tratamento eficaz a apenas 20% dos infectados, 30% receberam tratamento incompleto e os 50% restantes não receberam tratamento algum, nessa situação os mosquitos transgênicos foram incapazes de conter o surto epidêmico, que chegou a atingir 72% das pessoas no período mais crítico do ano; a segunda (b) manteve o foco no tratamento, com 90% dos infectados recebendo tratamento eficaz, 5% recebendo tratamento incompleto e o restante sem tratamento, e mesmo com todos os mosquitos sendo silvestres e, portanto, suscetíveis, a profilaxia atingiu o objetivo de controlar a doença.

## 4 Conclusões

O modelo matemático apresentado explora a resposta da evolução da malária na presença de mosquitos transgênicos, como uma extensão do modelo introduzido em [4]. Esse modelo, que inclui a dinâmica sazonal dos mosquitos, possibilitou a avaliação de diferentes níveis de profilaxia, que acarretam em diferentes períodos de infecciosidade. O aumento da temperatura ambiental, por sua vez, exige maior intensidade das medidas de controle, sejam por organismos geneticamente modificados, terapia ou outras medidas profiláticas.

O principal objetivo foi avaliar o impacto da introdução de mosquitos transgênicos na redução da malária e foi verificado, segundo as simulações numéricas obtidas, que embora haja uma redução na incidência da doença, a utilização desses organismos geneticamente modificados em detrimento ao diagnóstico rápido e utilização de terapia intensa e eficaz não pode ser uma prática considerada. Fatores que afetam o ciclo do protozoário, como o aumento da temperatura, podem tornar pequenas populações de mosquitos silvestres em fortes vetores; e segundo a genética mendeliana, só se elimina os mosquitos silvestres com a condição inicial  $(W^*, T_1^*, T_2^*) = (0, 0, 1)$ , o que é impossível na prática. Além do aumento da temperatura ambiental, foi verificado que a ocorrência de variação sazonal na densidade de mosquitos favorece mais a sua proliferação do que locais onde a sua densidade populacional se mantém constante ao longo do ano.

Os mosquitos transgênicos certamente são uma alternativa para reduzir doenças, mas não são capazes de erradicá-las. A manipulação genética buscando melhorar as aptidões dos mosquitos transgênicos quando comparados aos silvestres pode vir a levar o sistema para o estado de equilíbrio onde  $W^* = 0$ , mas por enquanto a redução significativa da doença pode ser obtida combinando a modificação genética dos mosquitos com medidas preventivas, diagnóstico rápido e terapia eficaz.

## Referências

- [1] J. Ito, A. Ghosh, L. A. Moreira, E. A. Wimmer, and M. Jacobs-Lorena. Transgenic anopheline mosquitoes impaired in transmission of a malaria parasite. *Nature*, 417:452–455, 2002. DOI: 10.1038/417452a.
- [2] L. A. Moreira, J. Ito, A. Ghosh, M. Devenport, H. Zieler, E. G. Abraham, A. Crisanti, T. Nolan, F. Catteruccia, and M. Jacobs-Lorena. Bee venom phospholipase inhibits malaria parasite development in transgenic mosquitoes. *The Journal of Biological Chemistry*, 277(43):40839–40843, 2002. DOI: 10.1074/jbc.M206647200.
- [3] L. A. Moreira, J. Wang, F. H. Collins, and M. Jacobs-Lorena. Fitness of anopheline mosquitoes expressing transgenes that inhibit plasmodium development. *Genetics*, 166:1337–1341, 2004. DOI: 10.1534/genetics.166.3.1337.
- [4] A. P. P. Wyse, L. Bevilacqua, and M. Rafikov. Simulating malaria model for different treatment intensities in a variable environment. *Ecological Modelling*, 206(3-4):322–330, 2007. DOI: 10.1016/j.ecolmodel.2007.03.038.

- [5] A. P. P. Wyse, L. Bevilacqua, and M. Rafikov. Modelagem da interação entre mosquitos selvagens e transgênicos. In *Proceeding Series of the Brazilian Society of Computational and Applied Mathematics (DINCON)*, Natal, Rio Grande do Norte, Brasil, 2015. (to appear).
- [6] J. T. Griffin. The interaction between seasonality and pulsed interventions against malaria in their effects on the reproduction number. *PLoS Computational Biology*, 11(1):e1004057, 2015. DOI: 10.1371/journal.pcbi.1004057.
- [7] E. M. Stuckey, T. Smith, and N. Chitnis. Seasonally dependent relationships between indicators of malaria transmission and disease provided by mathematical model simulations. *PLoS Computational Biology*, 10(9):e1003812, 2014. DOI: 10.1371/journal.pcbi.1003812.