

III Encontro em Modelagem Matemática em Bio-Medicina

O grupo de pesquisa em epidemiologia e fisiologia matemáticas (Epifisma) promove o III EMMB.

Objetivo: Reunir pesquisadores das áreas biológicas, médicas e exatas que tenham interesse na elaboração e análise de modelos matemáticos em Biologia e Medicina.

Local: Lab-Epifisma, Prédio Anexo do IMECC, sala 208

Período: 27 e 28 de Março de 2008

Apoio: FAPESP

Programa (tentativa – poderá ser alterado):

Período	27/03 (Quinta)	28/03 (Sexta)
9:30-10:00		Paulo Mancera
10:00-10:30		Roberto C. A. Thomé
10:30-11:00		Intervalo
11:00-12:00		Eduardo Massad
12:00-14:00		Almoço
14:00-14:30	Leonardo P. Maia	Norberto A. Maidana
14:30-15:00	Rodrigo V. Sartorelo	José Luiz Boldrini
15:00-15:30	Intervalo	Intervalo
15:30-16:00	Cláudia P. Ferreira	Andressa Pinheiro
16:00-17:00	José F. Fontanari	Valmir Roberto

Inscrição no local. Não há taxa de inscrição.

Palestras – Títulos:

- Eduardo Massad (FM-USP) – TBA
- José Fernando Fontanari (IF-USP/SC) – Genetic redundancy and the origin of chromosomes
- Valmir Roberto (SUCEN) – As atividades de vigilância de controle do *Aedes aegypti* no estado de São Paulo

Apresentações – Títulos:

- Leonardo P. Maia (UFABC) – Perspectivas na modelagem matemática do câncer
- R.V. Sartorelo (IBB/UNESP) – Planejamento ótimo de tratamento de câncer por radioterapia
- Cláudia P. Ferreira (IBB/UNESP) – Modelando a doença do caranguejo letárgico (DCL)
- Paulo Mancera (IBB/UNESP) – Dinâmica tumoral via modelagem matemática e estequiometria biológica
- Roberto C. A. Thomé (CEFET/RJ) – Controle ótimo aplicado na estratégia de combate ao *Aedes aegypti* utilizando inseticida e mosquitos estéreis
- Norberto A. Maidana (UMP) – Travelling Waves Describing the West Nile Virus disease propagation
- José Luiz Boldrini (UNICAMP) – Control of mosquito population: a simple model
- Andressa Pinheiro (UNICAMP) – Modelagem matemática da interação do rotavírus com o sistema imunológico

Genetic redundancy and the origin of chromosomes

José Fernando Fontanari
Instituto de Física de São Carlos
Universidade de São Paulo

Genetic redundancy means that two or more genes are performing the same function and that inactivation of one of them has little effect on the fitness of the organism. In present-day cells, it is difficult to explain this redundancy, since if a gene were truly redundant natural selection would not protect it from the accumulation of mutations. In addition, genetic redundancy has considerable metabolic costs - the high deoxynucleotide requirement being the most obvious one. The very notion that redundancy is costly underlies the idea that the origin of sex (*sensu* Michod) is based on overcoming genetic damage. Nonetheless, in an early stage in the history of life genetic redundancy was necessary: protocells would not have possessed the machinery for accurately segregating gene copies, and irregular reduction by random distribution of genes between two daughter cells was the most likely mechanism. Consequently, they would have needed to contain redundant copies of each kind of gene so that the probability of transmission of at least some copies to each daughter protocell after stochastic fission would have large enough for positive population growth. Too much redundancy, however, might turn selection ineffective against deleterious mutants or dilute out the advantage of favorable mutants. Here I critically analyze the few theoretical models put forward to elucidate how genetic redundancy could be maintained despite its costs and in what conditions the linkage of genes in chromosomes would be advantageous to the protocell progeny.

As atividades de vigilância de controle do *Aedes aegypti* no estado de São Paulo

Valmir Roberto

SUCEN - Campinas

email: valmir@mpc.com.br

Resumo

A primeira parte da apresentação descreverá:

- a) Um panorama na escala nacional: Estados infestados, tipos de vírus circulantes;
- b) Um panorama na escala Estadual: Regiões do Estado → infestação, vírus circulantes;
- c) Um panorama na escala Estadual na Região de Campinas → infestação, ADL e vírus circulantes;
- d) Um panorama na escala da Região Metropolitana de Campinas → infestação, incidência e vírus circulantes; e
- e) Um panorama na escala municipal: atividades de vigilância e controle na RMC.

Na segunda parte:

- a) Descrição das atividades de Vigilância e Controle; e
- b) Indicadores para análise, avaliação e planejamento.

Perspectivas na modelagem matemática do câncer

Leonardo P. Maia

Dep. de Matemática – UFABC
email: leonardo.maia@ufabc.edu.br

Resumo

Após uma breve discussão de conceitos biológicos gerais associados ao surgimento de diversas formas de câncer, será apresentado um panorama de algumas abordagens propostas recentemente para a modelagem de algumas manifestações dessa doença, com ênfase em modelos estocásticos.

PLANEJAMENTO ÓTIMO DE TRATAMENTO DE CÂNCER POR RADIOTERAPIA

Rodrigo Viana Sartorelo^{1*}, Helenice de Oliveira Florentino²

¹Programa de Pós Graduação em Biometria IB Botucatu UNESP

²Dep. de Bioestatística do Instituto de Biociências de Botucatu UNESP

* Autor correspondente: pangofismed@yahoo.com.br

Resumo

A teoria de otimização tem sido muito utilizada para planejar de forma ótima o tratamento de câncer por radioterapia. Este tratamento tem por objetivo eliminar as células do tumor através de radiação e ao mesmo tempo procura preservar as células saudáveis. Desta forma, a modelagem matemática consiste em determinar a dosagem de radiação suficiente para a eliminação do tumor e que minimize o dano da radiação nas regiões vizinhas compostas por tecidos saudáveis.

O princípio funcional de qualquer plano de tratamento, seja ele otimizado ou não, baseia-se nos efeitos da interação da radiação com a matéria e a reação do organismo humano nesse processo. Um feixe passa através dos diferentes tipos de tecidos do corpo do paciente e deposita um certo percentual de energia que depende da atenuação e da profundidade dos tecidos [6] e [7]. A incidência direta da radiação possui efeito acumulativo na superfície aplicada e por esta razão, nenhum plano de tratamento pode usar um único feixe. Independente da energia aplicada, a maior fração seria depositada na pele e tecidos adjacentes, como derme e epiderme. O acúmulo de energia nos tecidos podem agravar o quadro clínico do paciente [3], [4] e [8]. Por esta razão, é necessário o planejamento do tratamento, visando uma distribuição homogênea da radiação no corpo do paciente. Este planejamento é muito importante, pois altas doses da radiação podem matar muitas células saudáveis enquanto que doses baixas podem favorecer o reaparecimento da doença [6] e [7].

A programação linear é uma forma de otimização restritiva, particularmente favorável para a otimização em planos de tratamento por radioterapia devido a facilidade de programação e do baixo tempo relativo de programação.

o objetivo deste trabalho é utilizar as técnicas de programação linear para obtenção do

melhor arranjo de pesos relativos dos feixes a serem irradiados durante o tratamento, pois a ótima escolha desse arranjo reflete na eficácia do tratamento.

Referências Bibliográficas

[1] AUSTIN-SEYMOUR, M.M.; CHEN, G.T.Y.; CASTRO, J.R.; SAUNDERS, W.M.; PITLUCK, S.; WOODRUFF, K.H.; KESSLER, M. Dose-volume histogram analysis of liver radiation tolerance. **International Journal of Radiation Oncology, Biology and Physics**, v.12, p.31-35, 1986.

[2] BAHN, G.K.; KEREIAKES, J.G.; HORWITZ, H.; FINNEY, R.; GALVIN, J.; GOODE, K. The method of linear programming applied to radiation treatment planning. **Radiology**, v.91, p.686-693, Outubro 1968.

[3] BERG, N.O.; LINDGREN, M. Relation between field size and tolerance of rabbit's brain to roentgen radiation (200 kv) via a split-shaped field. **Acta Radiol.**, v.1, p.147-168, 1963.

[4] GROSS, N.J. Pulmonary effects of radiation therapy. **Ann. Int. Med.**, v.86, p.81-92, 1977.

[5] ROTHWELL, R.I.; KELLY, S.A.; JOSLIN, C.A.F. Radiation pneumonitis in patients treated for breast cancer. **Radiother. Oncol.**, v.4, p.9-14, 1985.

[6] SHEPARD, D.M.; FERRIS, M.C.; OLIVERA, G.H.; MACKIE, T.R. Optimization the delivery of radiation therapy to cancer patients. **SIAM REVIEW**, v.41, n.4, p.721-744, 1999.

[7] SONDERMAN, D.; ABRAHAMSON, P.G. Radiotherapy treatment design using mathematical programming models. **Operations Research**, v.33, n.4, p.705-725, Jul/Ago 1985.

[8] WILLETT, C.G.; TEPPER, J.E.; ORLOW, E.L.; SHIPLEY, W.U. Renal complications secondary to radiation treatment of upper abdominal malignancies. **International Journal of Radiation Oncology, Biology and Physics**, v.12, p.1601-1604, 1986.

Modelando a Doença do Caranguejo Letárgico (DCL)

C. P. Ferreira¹, M. R. Pie², L. Esteva³, P. F. A. Mancera⁴, W. A. Boeger⁵, A. Ostrensky⁶

RESUMO

O caranguejo-uçá, *Ucides cordatus*, habita manguezais localizados na costa atlântica do continente americano desde a Flórida (Estados Unidos) até Santa Catarina (Brasil). Dentre os recursos naturais extraídos de manguezais, a captura deste caranguejo é considerada a atividade econômica mais importante conduzida em escala comercial no Brasil. Ele é utilizado como alimento pelas populações litorâneas e sua comercialização contribui com a renda familiar das mesmas. Além disso, o caranguejo-uçá tem um importante papel na decomposição de matéria orgânica, através da ingestão e eliminação de resíduos vegetais. Desde 1997 tem-se observado eventos de mortalidade dessas populações, com redução de até 85% das capturas em determinadas regiões. Após inúmeras especulações sobre o que poderia estar causando a enfermidade, em 2005, comprovou-se que o agente causador da DCL é o fungo patogênico *Exophiala cf psychrophila*. Vários elementos relativos a esta doença, como via de infecção, a existência de caranguejos resistentes e dispersão espacial da doença ainda são desconhecidos. O modelo matemático proposto descreve a transmissão da DCL entre os caranguejos e, apesar de simples, captura comportamentos característicos da doença como os ciclos epidêmicos. O modelo apresenta quatro possíveis comportamentos: equilíbrio trivial, equilíbrio livre de doença, equilíbrio endêmico e ciclos limites oriundos de bifurcação de Hopf. Os valores limiares dependem do número de descendentes do caranguejo, da taxa reprodutiva da população de fungo e da taxa de infecção. Simulações numéricas são apresentadas e ilustram diferentes dinâmicas obtidas para as populações de fungo e caranguejo.

Palavras-chave: Caranguejos de mangue, *doença do caranguejo letárgico*, modelos matemáticos, bifurcação de Hopf.

¹Departamento de Bioestatística, IBB, UNESP, pio@ibb.unesp.br.

²Depto de Zoologia, GIA/UFPR, pie@ufpr.br.

³Depto de Matemáticas–UNAM/México, lesteva@lya.ciencias.unam.mx.

⁴Departamento de Bioestatística, IBB, UNESP, pmancera@ibb.unesp.br.

⁵Depto de Zoologia, GIA/UFPR, wboeger@bio.ufpr.br.

⁶Depto de Zootecnia, GIA/UFPR, ostrensky@ufpr.br.

Dinâmica tumoral via modelagem matemática e estequiometria biológica

Ivan Vitor Dal Rovere (ivanvdr@hotmail.com)

Paulo Fernando de Arruda Mancera (pmancera@ibb.unesp.br)

Departamento de Bioestatística – IBB – UNESP

Estequiometria biológica é o estudo do balanço de energia e dos múltiplos elementos químicos em sistemas biológicos (Elser et al. [1]). Esse campo da ciência é originário da ecologia de ecossistemas e foi desenvolvido à partir da observação que diferentes organismos podem contrastar fortemente em sua composição elementar, mesmo que esses organismos compartilhem o mesmo ambiente e estejam sujeitos a mesma abundância de elementos químicos. Na ecologia, a estequiometria biológica é empregada, principalmente, no estudo das relações entre os elementos químicos que compõem diferentes organismos; por exemplo, C:N=3 indica que o elemento carbono (C) está presente em uma abundância três vezes superior à de nitrogênio (N), assim como, C:P=5 indica igualmente uma maior abundância do elemento químico carbono (C) sobre o elemento fósforo (P), só que desta vez cinco vezes maior.

Uma idéia central nesse ramo da ciência é a hipótese da taxa de crescimento (*GRH*). Ela estabelece que diferenças nas razões C:N:P de organismos são causadas por diferentes alocações de RNA ribossômico necessárias para síntese de proteínas, que atendem as demandas de rápidas taxas de crescimento e desenvolvimento (Sternner & Elser [2]). Em suma, rápidas taxas de crescimento requerem, também, altos níveis de abundância de elementos necessários para a síntese de proteínas, como C, N, P, etc.

A aplicação da estequiometria biológica e *GRH* na biologia do câncer surge da observação que tecidos cancerígenos apresentam taxas de crescimento anormalmente altas. Este trabalho utiliza o modelo de Winkler [3], o qual está focado nos elementos carbono e nitrogênio, visto que, ambos elementos possuem importantes funções biológicas (Sternner & Elser [2]). O modelo de Winkler [3], permite a simulação das dinâmicas dos tumores primário e secundário (sendo este relacionado a metástase), do carbono e do nitrogênio, e têm a forma:

$$\frac{dp}{dt} = \left(\alpha_1 V e^{-\beta_1 V} - \left(d_{\max,1} - \frac{\sigma_1 c(t)}{K_{d,1} + c(t)} \right) - \delta \right) p(t), \quad (1)$$

$$\frac{ds}{dt} = \left(\alpha_2 V e^{-\beta_2 V} - \left(d_{\max,2} - \frac{\sigma_2 c(t)}{K_{d,2} + c(t)} \right) - \delta \right) s(t), \quad (2)$$

$$\frac{dc}{dt} = \lambda_c (C_B - c(t)) - \gamma_1 (\alpha_1 V p(t) e^{-\beta_1 V}) - \gamma_2 (\alpha_2 V s(t) e^{-\beta_2 V}), \quad (3)$$

$$\frac{dn}{dt} = \lambda_N (N_B - n(t)) - \omega_1 p(t) n(t) - \omega_2 s(t) n(t), \quad (4)$$

$$V = \frac{c(t)}{n(t) + \varepsilon}. \quad (5)$$

Referências

- [1] Elser, J. J., Sternner, R. W., Gorokhova, E., Fagan, W. F., Markow, T. A., Cotner, J. B., Harrison, J. F., Hobbie, S. E., Odell, G. M. and Weider, L. J. *Biological Stoichiometry from genes to ecosystems*, Ecology Letters, 540-550, 3, 2000.
- [2] Sternner, R. W. and Elser, J. J. *Ecological stoichiometry: The biology of elements from molecules to the biosphere*. Princeton (NJ): Princeton University Press, 2002. 439p.
- [3] Winkler, J. A. *A mathematical model of competition for nutrients between malignant and secondary tumors*. Honor Thesis, Department of Mathematics and Statistics, Arizona State University, 2000.

Controle Ótimo Aplicado na Estratégia de Combate ao *Aedes aegypti* Utilizando Inseticida e Mosquitos Estéreis

Roberto Carlos Antunes Thomé

CEFET, RJ

email: rcthome@yahoo.com

Resumo

O ciclo de mosquitos é dividido em dois estágios: fase aquática (ovos, larvas e pupas) e fase alada (mosquitos adultos). Apresentamos um modelo de controle ótimo de mosquitos que consiste na introdução de mosquitos machos estéreis obtidos pela técnica de irradiação. Nosso modelo é baseado em equações diferenciais ordinárias que descrevem a dinâmica dos mosquitos na fase aquática, dos mosquitos fêmeas imaturas (antes de acasalar), dos mosquitos fêmeas fertilizadas (depois de acasalar), dos mosquitos fêmeas não-fertilizadas (depois de acasalar), dos mosquitos machos (macho natural) e dos mosquitos machos estéreis (irradiados). O problema é colocado no formato de um problema de controle ótimo no qual minimizamos o custo com inseticida, o custo com a produção de mosquitos irradiados e o custo social (número de mosquitos fêmeas fertilizadas).

Travelling Waves Describing the West Nile Virus disease propagation

Norberto Anibal Miadana (1) and Hyun Mo Yang (1)

(1) Departamento de matemática Aplicada,
IMECC, UNICAMP, Cx. P. 6065
13083-970 Campinas, SP
nmaidana@ime.unicamp.br
hyunyang@ime.unicamp.br

Keywords: Travelling waves - West Nile Virus - Sensitivity analysis

West Nile Virus (WNV) is an arthropod-borne flavivirus. WNV disease appears at first time in New York City in the summer of 1999 and then spread prolifically within birds (200 species has been infected). Mammals (including humans) do not develop sufficiently high bloodstream titers of WNV to play a significant role in transmission, which is the reason to consider the mosquito-bird cycle. [5], [4].

In this work we study the WNV propagation across the USA. The model proposed to study this propagation is a system of partial differential reaction-diffusion equations, considering the vector (mosquito) and the avian population.

When the the threshold value \bar{R}_0 determined in [2] is greater than 1, the disease remains endemic, and a infection front could propagete to free disease regions. We study this propagation using the travelling wave solutions [1], [3] to determine the speed wave as function of the essential paramters. This allow us to describe the propagation, as well as, to determine the sensitivity of the parameters in the dynamic. Also, we propose a model to study the bird competence to transmit WNV considering the mosquito and two avian populations.

References

- [1] Murray, J. D., Mathematical Biology, Springer, Berlin (2002).
- [2] Cruz-Pacheco, G., Esteva, L., Montaña-Hirose, J.A., Vargas. C., Modelling the dynamics of West Nile Virus. *Bulletin of Mathematical Biology*, **67**, 1157-1172 (2005).
- [3] Murray, J. D., Stanley, F. R. S., Brown, D.L. On the spatial spread of rabies amog foxes. *Proc. R. Soc. Lond.* B229, pp. 111-150 (1986).
- [4] Gubler, D. J., Dengue. In: Monath, T.P. (Ed.), The arboviruses: Epidemiology and Ecology, Vol II. CRC Press, Florida, pp. 213-161 (1986).
- [5] DeBiasi, R. L. and Tyler, K. West Nile Virus Meningoencephalitis. *Nature Clinical Practice Neurology*, **Vol. 3 NO 5** pp. 264-275 (2006).

Title: Control of mosquito population: a simple model

Speaker: José Luiz Boldrini

Abstract:

We rigorously analyze a simplified distributed optimal control problem corresponding to a situation where one wishes to find an optimal trajectory for a device continuously spreading a certain amount of isecticide in an attempt to control a population of mosquitoes present in a bounded region of the plane.

We show the existence of optimal trajectories and characterize them by obtaining the corresponding first order optimal conditions and maximum (minimum) principle.

Modelagem matemática da interação do rotavírus com o sistema imunológico

Andressa Pinheiro

IMECC - UNICAMP

Email: ra048345@ime.unicamp.br

Palavras-chave: rotavírus, sistema imunológico, modelo matemático, infecção

Resumo

O rotavírus é considerado, atualmente, um dos mais importantes agentes causadores de gastroenterites e óbitos em crianças com menos de 5 anos no mundo. Ocorrem globalmente cerca de 125 milhões de episódios diarreicos por rotavírus a cada ano, causando entre 600.000 e 870.000 óbitos. Esses números alarmantes estimularam a busca por um controle desse vírus, mas para combatê-lo é necessário estudar seu comportamento, como ele penetra no organismo do ser humano, como age dentro dele e como se espalha. Nesse trabalho apresenta-se um breve estudo sobre a biologia do rotavírus e os mecanismos de defesa apresentados pelo sistema imunológico. O principal objetivo é, utilizando métodos quantitativos, estudar a interação entre o rotavírus e o sistema imunológico. Seguindo esse intuito apresenta-se um modelo matemático, composto de equações diferenciais ordinárias não lineares de primeira ordem que descreve a ação do sistema imunológico inato, através de macrófagos, afim de eliminar o rotavírus. A partir deste modelo nós encontramos os pontos de equilíbrio trivial e não-trivial e analisamos sua estabilidade.