

DISCRETIZAÇÃO E SIMULAÇÃO COMPUTACIONAL DE UMA DOENÇA NEURODEGENERATIVA

Antônio Igor Cavalcante Lima¹, Elthon Alex da Silva Oliveira², Samuel Albuquerque³

1. Estudante de Ciência da Computação da UFAL - *Campus* Arapiraca

2. Professor/Pesquisador da UFAL - *Campus* Arapiraca (Doutor/Orientador)

3. Professor/Pesquisador da UFAL - *Campus* Arapiraca (Doutor/Colaborador)

Resumo

A Encefalopatia Espongiforme Bovina (EEB) é uma doença neurodegenerativa fatal e transmissível do sistema nervoso central de bovinos. Ela é caracterizada por um longo período de incubação seguido de um rápido desenvolvimento que culmina na morte do sujeito. Há na literatura representações matemáticas que simulam as características da doença. Devido à sua complexidade, um ambiente de testes computacional é uma ferramenta poderosa no auxílio ao estudo da doença. Sendo assim, é objetivo geral deste trabalho buscar reproduzir os fatos conhecidos desta enfermidade em ambiente computacional através do uso de autômatos celulares como formalismo matemático. O estudo aqui apresentado baseia-se na concepção, implementação e execução de modelos computacionais, bem como a análise de seus resultados.

Palavras-chave: Encefalopatia Espongiforme Bovina, Autômatos Celulares, Modelos Comportamentais

Apoio financeiro: UFAL (Edital PIBIC 2017/2018)

Introdução

A Encefalopatia Espongiforme Bovina (EEB), conhecida popularmente como “doença da vaca louca”, é uma doença neurodegenerativa e fatal. A EEB causa dificuldade de locomoção e alta sensibilidade a estímulos externos. Além disso, ela possui um longo período de incubação (cerca de 5 anos) que antecede uma fase de desenvolvimento acelerado da doença (Prince et al. 2003). Há uma proteína denominada de príon dentro do corpo do sujeito que, a depender de sua configuração geométrica, é chamada de PrP^c ou PrP^{Sc}. A primeira forma é instável e destruída facilmente pelo corpo. Já a segunda, é mais estável e resistente às enzimas, raios gama, raios ultravioletas e alta temperatura, sendo esta a responsável pelo desenvolvimento da EEB. Em resumo, a proteína PrP^{Sc} converte proteínas PrP^c em PrP^{Sc} por contato, obedecendo a uma certa probabilidade.

O uso de modelos computacionais pode auxiliar no aprendizado sobre a dinâmica de doenças. Tais modelos devem ser descritos usando alguma linguagem formal. Neste trabalho foi adotado o formalismo matemático denominado autômatos celulares (ACs). Segundo (Castro, 2015), “ACs são componentes de um sistema evolutivo que têm sua evolução baseada na situação atual da célula, de seus vizinhos e num conjunto de regras que são iguais para todos os componentes”. Segundo o mesmo autor, autômatos celulares são ferramentas simples e poderosas para representar sistemas físicos compostos por elementos discretos com interações locais. Assim, AC se apresenta adequado para modelar a EEB, dado que a dinâmica da doença é baseada na interação entre proteínas PrP^c e PrP^{Sc}, elementos discretos cujas interações locais influenciam todo o sistema.

A hipótese deste trabalho é que, de posse de um modelo computacional construído com base na teoria dos autômatos celulares, é possível reproduzir os fatos conhecidos sobre a evolução da doença EEB num indivíduo: longo período de incubação com uma acentuação brusca no desenvolvimento da doença que resulta na morte do sujeito. Este trabalho baseia-se na concepção, implementação e execução de modelos computacionais, bem como na análise comparativa de seus resultados. Os gráficos gerados são analisados e comparados com o obtido por Galdino e colegas (Galdino, 2001), onde usou-se equações diferenciais.

Metodologia

De forma abstrata, o processo de produção dos modelos seguiu as seguintes etapas: (i) idealização da proposta, (ii) modelagem, (iii) simulação e (iv) análise. Constatado que os fatos observáveis conhecidos não estavam contemplados pelo modelo, as etapas eram seguidas novamente com o padrão alterado.

O organismo infectado pela EEB é abstraído num vetor (ou matriz, para o último modelo) “booleano” no qual células *false* (contendo 0) são sadias e *true* (contendo 1) são contaminadas. De acordo com as regras definidas no modelo, durante a execução dele, a quantidade de células infectadas *true* aumenta gradativamente. A execução finaliza apenas quando todas as células possuem valor *true*, o que indica a morte do sujeito.

Ao longo das propostas, houve uma mudança significativa na forma como se iniciam as execuções dos algoritmos. No início da execução dos primeiros modelos, todas as células tentam ser infectadas obedecendo uma certa probabilidade, sendo garantida a infecção de pelo menos uma para permitir as tentativas de infecção futuras. Após esta etapa, o modelo apresenta sua configuração inicial e se iniciam as relações entre células infectadas e sadias. Já nos últimos dois modelos, a configuração inicial se dá por apenas uma célula -aleatória-infectada e as demais sadias

A partir da configuração inicial, são iniciadas as iterações nas quais uma célula sorteada, caso já esteja contaminada, tenta infectar suas vizinhas saudáveis de acordo com um valor de probabilidade definido no início da execução. A forma com a qual as células tentam infectar as demais é o que define o padrão modelado.

Ao início de cada execução, são solicitados valores de probabilidades e de tamanho dos vetores/matrizes. Cada modelo foi executado várias vezes com valores diferentes, sendo considerados para cada modelo os gráficos que foram os mais próximos do desejado obtidos por cada modelo.

A execução dos algoritmos gera um arquivo de texto *.txt* com duas colunas: instante no “tempo” e porcentagem de células infectadas. Estas informações são usadas para gerar os gráficos de infecção em função do tempo. O conceito de tempo é discretizado como a quantidade de iterações. Assim, a porcentagem de infectados no tempo 300, por exemplo, significa que foram necessárias 300 iterações para que aquela porcentagem de infectados fosse alcançada.

Para o desenvolvimento dos paradigmas foi utilizada a linguagem de programação C++ por possuir um bom desempenho e um suporte à programação paralela em *cluster* usando MPI OpenMP (dada a pretensão de fazer uso do paralelismo na simulação em fases posteriores do trabalho).

As ferramentas usadas no desenvolvimento deste trabalho foram: um editor de texto simples (*gedit* versão 3.18.3), compilador *g++* versão 6.3.0, e a ferramenta para geração de gráficos *gnuplot* versão 5.0. Em todo o desenvolvimento deste trabalho foram usadas ferramentas *opensource*.

Resultados e Discussão

Os modelos já desenvolvidos/propostos diferem entre si pela forma com que os príons contaminados tentam infectar os sadios. Após a elaboração de seis modelos (Lima et al. 2017), conseguiu-se chegar a uma proposta capaz de reproduzir o comportamento esperado (Galdino, 2001). A mudança principal deste modelo em relação aos modelos anteriores é que o raio de contaminação de um príon varia ao longo da execução do algoritmo de acordo com a quantidade de células vizinhas infectadas.

Para mensurar essa variância do raio, foi escolhido como parâmetro a quantidade de células infectadas diretamente ligadas à célula sorteada: quanto mais células vizinhas contaminadas, maior o raio de atuação da célula sorteada. O cálculo é baseado na quantidade de vizinhas contaminadas dividida pela quantidade de “direções” possíveis, que são duas: esquerda e direita. Como no modelo em área, este também possui a ideia de diminuir a probabilidade de infecção de acordo com a distância da célula sorteada.

Como uma confirmação ao novo paradigma proposto, foi produzido um oitavo modelo, que considera um espaço bidimensional (matriz). A partir deste modelo, foi possível gerar gráficos semelhantes usando um cálculo que segue o mesmo princípio. Todavia, além das células dos lados esquerdo e direito, são consideradas também vizinhas: acima, abaixo e nas diagonais. Estas últimas foram divididas em quatro e de acordo com a posição em relação à célula sorteada: superior ou inferior.

São ilustrados na Figura 1 o gráfico gerado a partir do último modelo e o gráfico obtido por Galdino. Sobre o gráfico gerado, algumas considerações devem ser feitas:

- A programação do modelo, a fim de diminuir a quantidade de operações de acesso/escrita no arquivo de saída, realiza atualizações no arquivo apenas quando alguma célula é contaminada. No modelo correspondente ao gráfico gerado, a segunda célula é infectada pouco depois da 10.000ª iteração. Desta forma, simulação ocorre mais rapidamente considerando que, ao menos, 10.000 operações desnecessárias de acesso/escrita em arquivo foram evitadas.
- Ao chegar bem próximo de 100% de células infectadas (‘reta’ ao fim da linha do gráfico), a maioria das simulações feitas demanda um tempo acentuado para atingir os 100%. Neste caso específico, ao chegar próximo aos 100%, restam cerca de 5 células sadias num universo de 100.000. Este cenário representa uma chance bem pequena de infectar as últimas células sadias. Porém, dada a porcentagem de infectadas, considera-se que o sujeito já se encontra morto nesta situação.

Com objetivo de reforçar a confirmação de que o modelo descrito em C++ estava de acordo com a dinâmica da doença, foi criado um modelo usando o software NetLogo (NetLogo, 2018). NetLogo é um ambiente de modelagem multiagente voltado especificamente para a construção de modelos computacionais sobre fenômenos naturais ou sociais. Seguindo a mesma dinâmica de comportamento, foi construído um modelo específico para ser executado neste *software*.

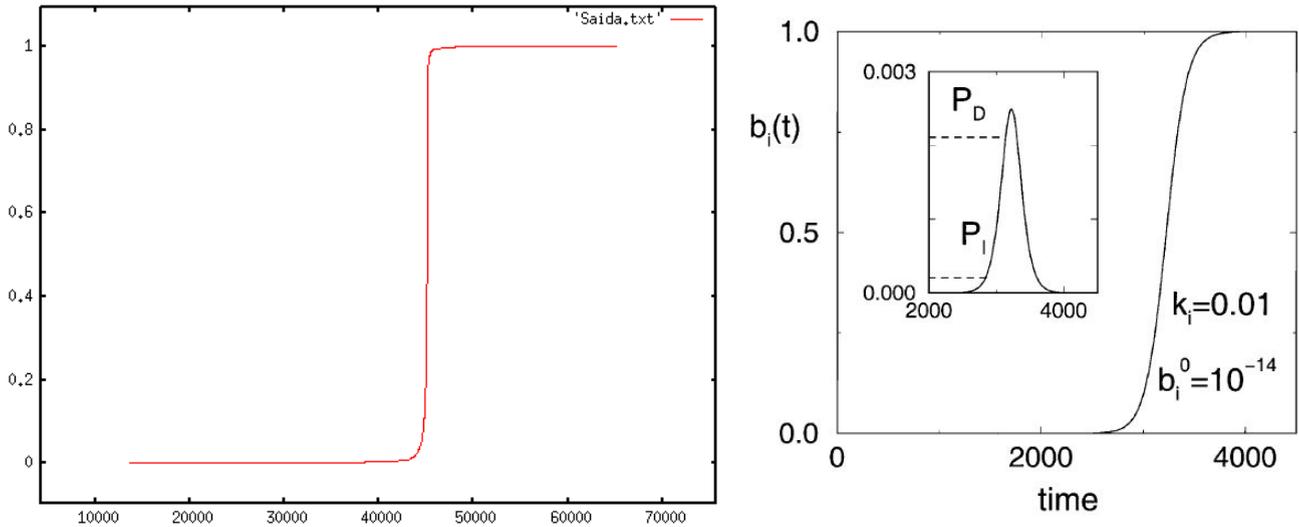


Figura 1. Respectivamente: gráfico obtido neste estudo e o gráfico obtido por Galdino.

Um modelo para o NetLogo deve ser descrito a partir de uma linguagem específica para esse programa. Após a programação em código, é possível criar uma interface e adicionar itens que se comunicam com os atributos do código criado. Sendo assim, pode-se criar, por exemplo, botões que iniciam ou param a simulação, itens que alteram os parâmetros durante a execução da simulação, etc. Além disso, a interface do NetLogo possui uma janela que expõe graficamente as células se relacionando. O gráfico de infecção é gerado em tempo real. Tais fatores simplificam estudos dessa natureza, o que pode desempenhar um papel importante na popularização/democratização da ciência.

A partir da execução do modelo em NetLogo, foi possível reproduzir um gráfico bastante similar aos dois anteriores (Figura 1). Na Figura 2 é apresentada a interface do ambiente e o gráfico obtido. Ao lado direito podem ser vistas as células infectadas (em vermelho).

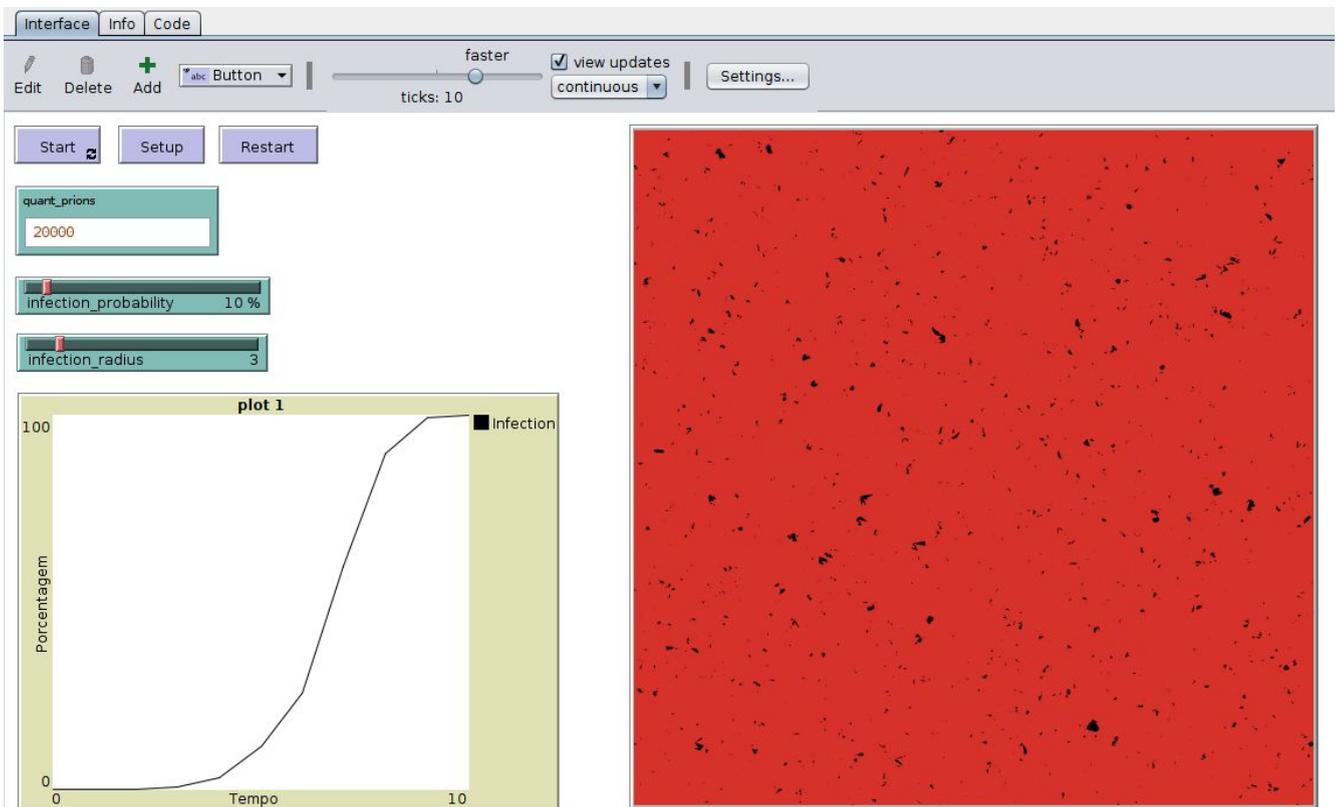


Figura 2. Interface criada no NetLogo.

Conclusões

A Encefalopatia Espongiforme Bovina (EEB) é uma doença neurodegenerativa e fatal que causa dificuldade de locomoção e alta sensibilidade a estímulos externos. Ela é caracterizada por um longo período de incubação que antecede uma fase de desenvolvimento acelerado da doença.

A fim de entender melhor a dinâmica da doença, Galdino e colegas (Galdino, 2001) fizeram uso de equações diferenciais para modelá-la. No trabalho aqui descrito, é utilizado o formalismo dos autômatos celulares para reproduzir os resultados obtidos por Galdino.

Por se tratar de uma linguagem para construção de modelos discretos e com regras que simplificam alguns conceitos envolvidos, espera-se eliminar a barreira inerente às equações diferenciais na disseminação e popularização da pesquisa científica. Ou seja, é esperado que os resultados obtidos, no contexto do projeto onde este trabalho está inserido, possam ser mais compreensíveis ao público leigo do que os modelos contínuos.

Para se chegar ao modelo que expressou os fatos conhecidos da doença, outros seis modelos foram propostos, executados e analisados. Características destes foram combinadas e algumas novas foram acrescentadas a cada novo modelo. Este processo revelou a importância do caminhar na investigação científica. Tão importante quanto o resultado final, é também o aprendizado adquirido ao longo de erros e acertos que direcionam o trabalho a este resultado.

Por fim, conclui-se que é possível reproduzir os principais fatos observados sobre a EEB usando o conceito de autômato celular. Desta maneira, a hipótese inicial foi comprovada: é possível reproduzir os fatos conhecidos sobre a evolução da doença EEB num indivíduo com um modelo descrito usando autômatos celulares. Tal descoberta se mostra complementar aos estudos já existentes na literatura sobre a doença e reforça o poder de expressividade do formalismo utilizado.

Referências bibliográficas

- Castro, M. L. A. and de Oliveira Castro, R. (2015). Autômatos celulares: implementações de Von Neumann, Conway e Wolfram. *Revista de Ciências Exatas e Tecnologia*, 3(3):89–106.
- Galdino, M., de Albuquerque, S., Ferreira, A., Cressoni, J., and dos Santos, R. (2001). Thermo-kinetic model for prion diseases. *Physica A: Statistical Mechanics and its Applications*, 295(1):58–63.
- Lima, A. I. C., Macedo, C., Barbosa, J. R., Oliveira, E., and Albuquerque, S. (2017). Encefalopatia espongiforme bovina: Seis modelos de simulação que não condizem com a dinâmica da doença. In *Anais do Workshop de Trabalhos de Iniciação Científica e Graduação (WTICG)*.
- NetLogo Home Page. Disponível em <<http://ccl.northwestern.edu/netlogo/index.shtml>>. Acesso em 23 fev. 2018.
- Prince, M., Bailey, J., Barrowman, P., Bishop, K., Campbell, G., and Wood, J. (2003). Bovine spongiform encephalopathy. *Revue Scientifique et Technique-Office International des Epizooties*, 22(1):37–82.