Variedades invariantes en un modelo de propagación de Wolbachia en Aedes aegypti para disminuir el contagio del dengue

Dana Contreras - daniela.contreras@alumnos.usm.cl
Pablo Aguirre - pablo.aguirre@usm.cl
Departamento de Matemática
Universidad Técnica Federico Santa María

1. Controlando el dengue usando Wolbachia

- Una de las herramientas más prometedoras para el control de la propagación de arbovirus como el dengue, zika y chikunguya es mediante la introducción de la bacteria *Wolbachia* en la población de mosquitos *Aedes aegypti*.
- Este simbionte bacteriano es transmitido por la hembra hacia sus crías y reduce drásticamente la capacidad del mosquito de adquirir y transmitir infecciones por arbovirus (ver *fig. 1*).
- Los mosquitos infectados con *Wolbachia* presentan dos características; la incompatibilidad citoplasmática y la transmisión vertical (ver *tabla 1*).

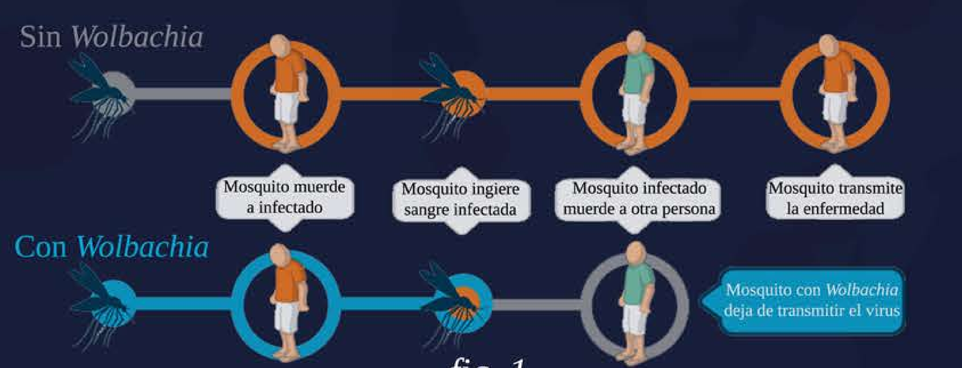

fig. 1

Descendencia de Aedes Aegypti		
Adultos	Infectado ♀	No infectado ♀
Infectado ♂	Infectado	Huevos estériles
No infectado ♂	Infectado	No infectado

tabla 1

2. El Modelo

- Objetivo: Hallar condiciones para llegar idealmente al 100% de la población de *Aedes aegypti* con *Wolbachia.*
- *Campo-Duarte et al.* proponen un modelo de dinámica poblacional de interacción entre mosquitos salvajes y aquellos infectados con la cepa *Wolbachia wMelPop*, que compiten por los mismos recursos vitales y comparten la misma localidad.
- Se extiende este resultado agregándole propagación espacial unidimensional, con difusión en un dominio acotado $(t,x) \in \mathbb{R}^+ \times [0,s]$, obteniéndose el siguiente sistema de EDP.

$$
\begin{cases}
\frac{\partial F}{\partial t} = \left(\Psi_f - \frac{\Psi_f - \delta_f}{K_f}(F+W)\right) F \left(\frac{F}{K_0} - 1\right) - \delta_f F + D_F \frac{\partial^2 F}{\partial x^2} \\
\frac{\partial W}{\partial t} = \frac{W}{K_W}(K_W - F - W)(\Psi_W - \delta_W) + D_W \frac{\partial^2 W}{\partial x^2}
\end{cases}
$$

$F(t)$: Hembras Aedes aegypti no infectadas con Wolbachia.
$W(t)$: Hembras Aedes aegypti infectadas con Wolbachia.

Notación	Significado (Todos no negativos)
Ψ_f, Ψ_W	Tasa de nacimiento de nuevos mosquitos.
δ_f, δ_W	Tasa de mortalidad.
K_W, K_f, K_0	Capacidad de carga del sistema.
D_F, D_W	Constantes de difusión.

3. Nueva propuesta - Ondas viajeras

- La dispersión de insectos se puede ver como un fenómeno de frente de ondas. Para eso se buscarán soluciones del tipo de onda viajera, que son soluciones del sistema que se propagan en forma de ondas que no cambian de forma.
- Luego de normalizar el sistema, se realiza un cambio de coordenadas para que las soluciones sean ondas viajeras, y se obtiene un sistema de EDO's.

$$
\begin{cases}
\dot{F} = V_F \\
\dot{W} = V_W \\
\dot{V}_F = S\delta_f F - cV_F - S\left(\Psi_f - \frac{\Psi_f - \delta_f}{K_f}(F+W)\right) F \left(\frac{F}{K_0} - 1\right) \\
\dot{V}_W = \frac{W}{DK_W}(F + W - K_W) r_W S - \frac{c}{D} V_W
\end{cases}
$$

Cambios de coordenadas

$$F(x,t) = F(x-ct) = F(z),$$
$$W(x,t) = W(x-ct) = W(z),$$
$$z = x - ct$$

- Nótese que el espacio de estados del sistema a analizar es 4D

4. Puntos de Equilibrio

- Condiciones que aseguren la propagación de *Wolbachia* a largo plazo: Puntos de equilibrio con mosquitos infectados con *Wolbachia* (en naranjo).

$$x^* = (F^*, W^*, V_F^*, V_W^*)$$

$$x_0 = (0,0,0,0)$$
$$x_1 = (0, K_W, 0, 0)$$
$$x_2 = \left(K_0 + \frac{\delta_f K_0 K_f}{\delta_f K_w + K_f \Psi_f - K_w \Psi_f}, K_w - K_0\left(1 + \frac{\delta_f K_f}{\delta_f K_w + K_f \Psi_f - K_w \Psi_f)}\right), 0, 0\right)$$
$$x_3 = \left(\frac{\delta_f K_0 - (K_0 + K_f)\Psi_f - \sqrt{4K_0 K_f(\delta_f - \Psi_f)(\delta_f + \Psi_f) + (\delta_f K_0 - (K_0 + K_f)\Psi_f)^2}}{2(\delta_f - \Psi_f)}, 0, 0, 0\right)$$
$$x_4 = \left(\frac{\delta_f K_0 - (K_0 + K_f)\Psi_f + \sqrt{4K_0 K_f(\delta_f - \Psi_f)(\delta_f + \Psi_f) + (\delta_f K_0 - (K_0 + K_f)\Psi_f)^2}}{2(\delta_f - \Psi_f)}, 0, 0, 0\right)$$

5. Estabilidad de puntos de equilibrio

- Se toman valores de parámetro realistas (disponibles en el artículo de Campo-Duarte *et al.*)

Notación	Valores
Ψ_f	0.32667
δ_f	0.03333
K_W	300
K_f	374
K_0	30
r_W	0.14667

Equilibrios	W^s	W^u	Estabilidad
$x_0 =$ (0,0,0,0)	3D	1D	silla
$x_1 =$ (0,300,0,0)	2D	2D	silla
$x_2 =$(40.9434, 259.057,0,0)	3D	1D	silla
$x_3 =$ (33.3271,0,0,0)	4D	-	atractor
$x_4 =$ (413.168,0,0,0)	2D	2D	silla

- Interés: Puntos de equilibrio y variedades estables de x_1 y x_2

6. Calculando variedades invariantes por continuación

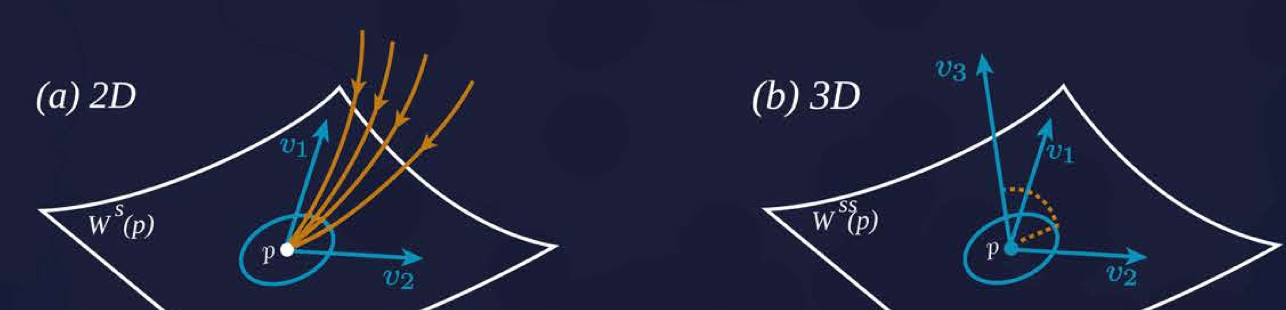

fig. 2

- Variedad 1D; se integra el sistema a partir de condición inicial en dirección al vector propio v_1.
- Variedad 2D; se calcula una familia de segmentos de órbitas que cumplen un problema de valor en la frontera. Cada segmento de órbita posee un extremo fijo en E^2 a una distancia ε del equilibrio p.
- Variedad 3D; hay una variedad estable fuerte W^{ss} 2D asociada a los valores propios estables dominantes. El resto de la variedad 3D se completa con familias 2D de segmentos de órbita transversales a W^{ss}.

7. Variedad estable 2D de x_1

- Proyección de la variedad estable de x_1 2D sobre un espacio de dimensión 3 (F, W, V_F) en *fig. 3.*
- Todo punto sobre esta superficie converge al punto de equilibrio x_1 (con *Wolbachia*) a largo plazo.
- No se puede autointerceptar; las intercepciones que se observan son producto de la proyección.

¿Cómo interactúa con otras variedades...?

¿Cómo diferenciar intercepciones reales con ficticias que son producto de la proyección...?

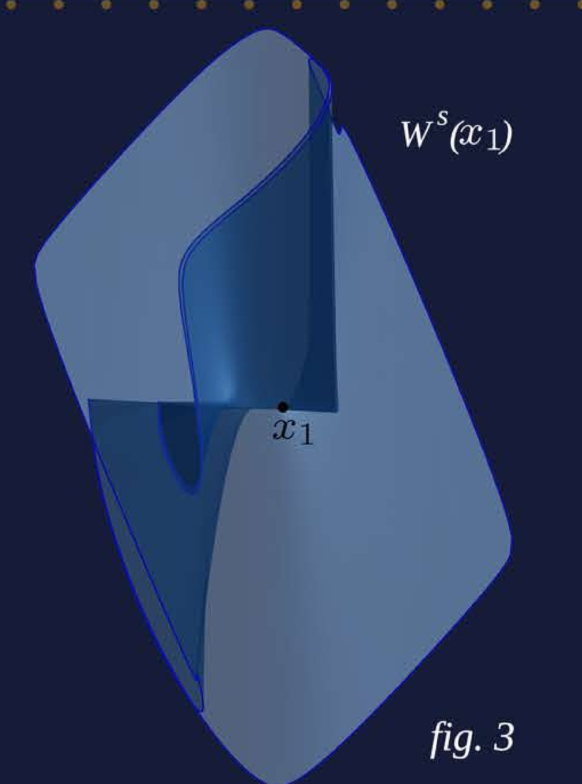

fig. 3

8. Detectando conexiones homoclínicas y heteroclínicas

- Proyección de variedad estable en azul e inestable en rojo en *fig. 4 (a).*
- Se pueden observar intercepciones entre estas variedades en *fig. 4 (a),* pero no se puede distinguir si son producto de la proyección.
- Para diferenciar intercepciones se utiliza una escala de colores con respecto a la 4ta variable ausente en la proyección.
- Si existe una intercepción verdadera en el espacio 4D (órbita homoclínica), entonces la escala de colores debe coincidir en cualquier proyección 3D.
- En *fig. 4 (b)* no hay homoclínica, la intercepción es ficticia ya que los colores no coinciden a lo largo de la intercepción.

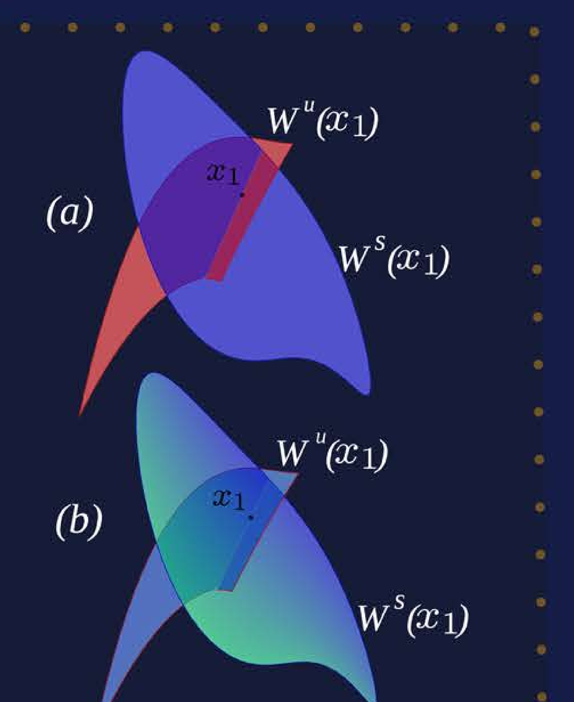

fig. 4

9. Conexiones heteroclínicas y frentes de onda

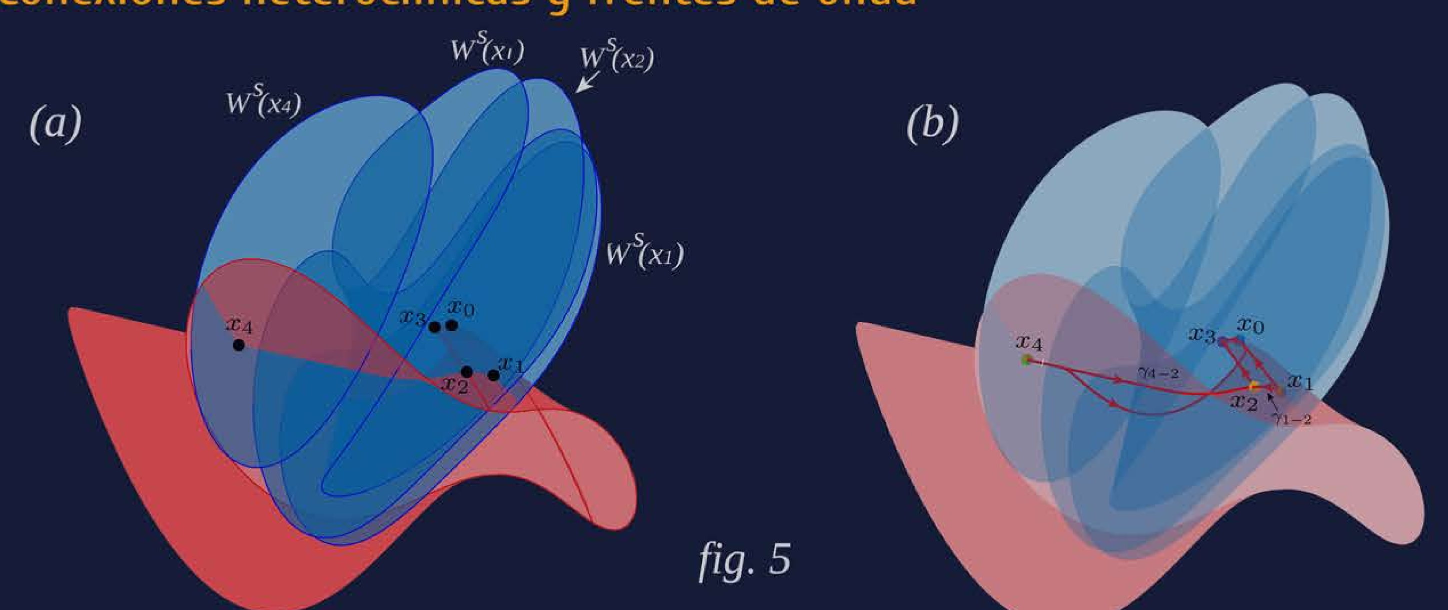

fig. 5

- Todas las variedades estables (azul) e inestables (rojo) 1D y 2D en *fig. 5 (a).*
- Conexiones heteroclínicas 1D en rojo (*fig. 5 (b)*). Las órbitas γ_{4-2} y γ_{1-2} son heteroclínicas a x_2.
- Frentes de onda que convergen hacia el equilibrio x_2 en sistema reacción-difusión.

10. Conclusiones y perspectivas

- Identificamos estrategias para definir condiciones iniciales aptas para controlar el dengue.
- Desarrollo nuevas técnicas para calcular y visualizar objetos invariantes 2D y 3D en un sistema dinámico 4D.
- Trabajo en curso: Análisis de variedades invariantes faltantes.

Referencias:
[1] D. E. Campo-Duarte , O. Vasilieva, D. Cardona-Salgado (2017) *Optimal control for enchancement of Wolbachia frequency among aedes aegypti females.*. International Journal of Pure and Applied Mathematics.
[2] Krauskopf, B., Osinga, H. M., Doedel, E. J., Henderson, M. E., Guckenheimer, J., Vladimirsky, A., Dellnitz, M. & Junge, O. (2005). *A survey of methods for computing (un) stable manifolds of vector fields.* International Journal of Bifurcation and Chaos.

Agradecimiento: Parcialmente financiado por Proyecto Fondecyt Iniciación 11150306 y Proyecto STIC-AmSud-Conicyt 16STIC-02.

Ausente Improbable Probable Presente