

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

---

# Análise de Bifurcações em Um Modelo Discreto do Câncer

Alisson Daniel de Macedo-Vitor<sup>1</sup>

Programa de Pós-Graduação em Engenharia Elétrica, UFSJ/CEFET-MG, São João Del Rei, MG

Erivelton Geraldo Nepomuceno<sup>2</sup>

Departamento de Engenharia Elétrica, UFSJ, São João Del Rei, MG

Gleison Fransoares Vasconcelos Amaral<sup>3</sup>

Departamento de Engenharia Elétrica, UFSJ, São João Del Rei, MG

**Resumo** O trabalho apresenta a investigação da dinâmica de um modelo matemático discreto do câncer, composto de três populações de células que interagem entre si, através da análise de diagramas de bifurcação. Propõe-se um método de construção de tais diagramas baseado na dinâmica das populações. As investigações qualitativas sugerem caminhos para a realização de experimentos *in vivo* e que o método de discretização das equações de governo tem influência nos diagramas de bifurcação obtidos.

**Palavras-chave:** Bifurcação, Câncer, Modelos Discretos, Sistemas Dinâmicos, Caos

## 1 Introdução

O câncer é uma das principais causas de morte por doença no Brasil e no mundo e ainda um desafio para a ciência. Sob muitos aspectos, ele pode ser visto como um sistema dinâmico complexo, sendo a modelagem matemática uma ferramenta útil de investigação para compreensão do fenômeno e/ou para indicar caminhos para estudos experimentais. De fato, sistemas cujas interações em microescalas apresentam resultados completamente diferentes de interações em mesoescalas, a realização de experimentos é difícil e, em alguns casos, impossível [7].

Modelos do câncer baseados na equações de Lokta-Volterra são conhecidos por exibirem dinâmica caótica quando um ou alguns de seus parâmetros de controle atravessam valores críticos. Por isso, a teoria de bifurcação constitui um caminho para sua investigação quando se pretende analisar pequenas perturbações em parâmetros das equações de governo e a topologia do retrato de fases do sistema. A representação da topologia do retrato de fases de um sistema, através da teoria de bifurcação, dá-se pela construção de diagramas de bifurcação que, por sua vez, não possuem métodos universais de construção.

Trabalhos recentes investigaram a aplicação da teoria de bifurcação em modelos caóticos

---

<sup>1</sup>contato@alissonmacedo.com.br

<sup>2</sup>nepomuceno@ufsj.edu.br

<sup>3</sup>amaral@ufsj.edu.br

do câncer, indicando novos caminhos para o conhecimento sobre a interação das populações de células [1, 2]. Os resultados desses trabalhos apresentaram concordância com alguns fenômenos clínicos e sugeriram estratégias para tratamento do tumor. Segundo [2], a ação sobre as células normais parece ser a melhor estratégia para investigar o câncer, pois é possível diminuir a ação das células do tumor através de uma ação sobre as células normais ou atuando diretamente na destruição das células doentes.

Apesar disso, ainda são poucos os modelos sobre o crescimento de um tumor que possuem considerações sobre situações em que as populações de células apresentam comportamento caótico. Apesar das evidências experimentais da presença de caos determinístico em modelos do câncer, estas não são abundantes e claras [3].

A maioria dos modelos para crescimento de um tumor é baseada em equações diferenciais. Nesses casos, para efeitos de simulação numérica, a utilização do método de Runge-Kutta de quarta ordem é suficiente. Entretanto, em alguns casos, é de interesse substituir as equações diferenciais por equações de diferença, em que o tempo é uma variável discreta. O trabalho de [6], por exemplo, afirma que os ciclos celulares com tempo característico de duplicação no estágio de mitose faz do crescimento tumor um sistema de tempo discreto, justificando abordar os modelos do câncer como mapas discretos e não apenas como sistemas contínuos.

Um modelo discreto pode ser obtido pela discretização de um modelo de equações diferenciais original. Para isso, pode-se utilizar os métodos padrão de discretização: Euler ou Diferenças Centrais. Tais métodos, contudo, são sensíveis ao valor do passo de tempo. Por outro lado, os métodos não-padrão de discretização são menos dependentes do valor do passo de tempo e, portanto, mais indicados quando se deseja trabalhar com valores mais altos para o passo de tempo [5]. Outra vantagem dos métodos não-padrão é seu custo computacional reduzido se comparado, por exemplo, com o método padrão de diferenças centrais ou Runge-Kutta de quarta ordem.

Nesse sentido, percebe-se um espaço para contribuições para a melhor compreensão do câncer e possibilidades de uso de novos modelos e abordagens. Por isso, o presente trabalho utiliza a teoria de bifurcação para investigar a dinâmica de um modelo discreto do câncer, no qual estão presentes três populações de células: células normais, células efectoras do sistema imunológico e células do tumor. Propõe-se um método de construção de diagramas de bifurcação baseado na dinâmica de populações e aplica-se tal método na investigação de três parâmetros de bifurcação no modelo.

## 2 Metodologia

### 2.1 Modelo Discreto do Câncer

Foram aplicados os procedimentos do método não-padrão de diferenças finitas no modelo de equações diferenciais de [1] e construído o modelo discreto do câncer. O modelo compartimental obtido descreve a interação entre três populações de células:  $x_1(k)$  designa o número de células do tumor;  $x_2(k)$  refere-se ao número de células normais (ou saudáveis) e  $x_3(k)$  refere-se ao número de células efectoras do sistema imunológico, que atuam no combate ao crescimento do tumor no organismo. Cada população atua no

tempo discreto  $k \in \mathbb{Z}_+$ . O modelo é qualitativo, ou seja, não é baseado em experimentos *in vivo*, e projetado para um tumor homogêneo:

$$\mathbf{F}_m = \begin{cases} x_1(k+1) = x_1(k) + \phi_1[x_1(k)(1-x_1(k) - a_{12}x_2(k) - a_{13}x_3(k))]; \\ x_2(k+1) = x_2(k) + \phi_2[r_2x_2(k)(1-x_2(k)) - a_{21}x_1(k)x_2(k)]; \\ x_3(k+1) = x_3(k) + \phi_3\left[\frac{r_3x_1(k)x_2(k)}{x_1(k) + k_3} - a_{31}x_1(k)x_3(k) - d_3x_3(k)\right], \end{cases} \quad (1)$$

$$\begin{cases} \phi_1 = e^h - 1; \\ \phi_2 = \frac{e^{r_2h} - 1}{r_2}; \\ \phi_3 = \frac{1 - e^{-d_3h}}{d_3}, \end{cases} \quad (2)$$

em que  $h$  é passo de tempo;  $\phi_i$ , para  $i = 1 - 3$ , são as funções denominador cujos procedimentos de construção estão descritos em [4]. Uma vez que a natureza das leis de crescimento não afetam diretamente o crescimento das células do tumor e das células normais, é assumida uma lei de crescimento logístico para esses casos, ou seja, para os termos:  $x_1(k)(1-x_1(k))$  e  $r_2x_2(k)(1-x_2(k))$ ; o termo  $a_{12}x_1(k)x_2(k)$  representa a competição entre as populações de células do tumor e células normais, que resulta na morte das primeiras;  $a_{13}x_1(k)x_3(k)$  descreve a competição entre as populações de células do tumor e efetoras do sistema imunológico, resultando na morte das células do tumor;  $r_2$  é a taxa de crescimento das células normais;  $a_{21}$  taxa de células do tumor que neutralizam células normais; o termo  $r_3x_1(k)x_2(k)/x_1(k) + k_3$  mostra o estímulo do sistema imunológico gerado pela presença do tumor, que possui antígenos específicos;  $a_{31}x_1(k)x_3(k)$  é o termo de ação das células do tumor sobre as células efetoras e neutralização das segundas; o termo  $d_3x_3$  é a taxa de morte natural das células efetoras do sistema imunológico. Os valores dos parâmetros descritos estão disponíveis em [1] e são escolhidos por produzirem um atrator caótico no espaço de fases da Eq. (1).

## 2.2 Diagramas de Bifurcação

O procedimento para a construção de diagramas de bifurcação, sob o ponto de vista da dinâmica de populações, é definido como se segue:

- 1) Define-se os parâmetros de bifurcação. Neste estudo investigou-se a variação dos parâmetros:  $r_2$ , taxa de crescimento das células normais;  $a_{21}$ , taxa de neutralização das células normais pela competição destas com as células do tumor;  $a_{13}$ , taxa de morte das células do tumor em função da ação das células efetoras do sistema imunológico.
- 2) Fixa-se os demais parâmetros dos conjuntos de equações. Os valores dos parâmetros foram extraídos de [1] e as condições iniciais foram (0,5; 0,01; 0,01).
- 3) Escolhe-se o passo de tempo  $h$  apropriado para as simulações numéricas tendo em vista um valor que priorize o custo computacional, não se verifique erros de cancelamento e não altere a estabilidade dos pontos fixos. Em [4] está descrito um

procedimento para escolha de  $h$  que contempla esses objetivos. Aqui, foi escolhido o valor  $h = 0,1$  para a construção dos diagramas.

- 4) Define-se o incremento em cada parâmetro de bifurcação:  $\Delta = 0,001$ .
- 5) Define-se o número de pontos de simulação e o valor de pontos que serão rejeitados para evitar efeitos de estado transitório. Um exemplo: 100.000 iterações das equações de governo para eliminar o efeito de transiente e 20.000 iterações retidas.
- 6) Após o passo 5) faz-se o incremento do parâmetro de bifurcação e realiza-se novamente as iterações das equações de governo. Este procedimento é repetido até contemplar todo do intervalo de variação dos parâmetros de bifurcação.
- 7) Reter o valor máximo e mínimo das variáveis de estado em cada ciclo do passo 6). A dinâmica do sistema não sofre alterações com tal procedimento, mas os diagramas de bifurcação obtidos são mais fáceis de interpretar do ponto de vista de flutuação das populações [2].

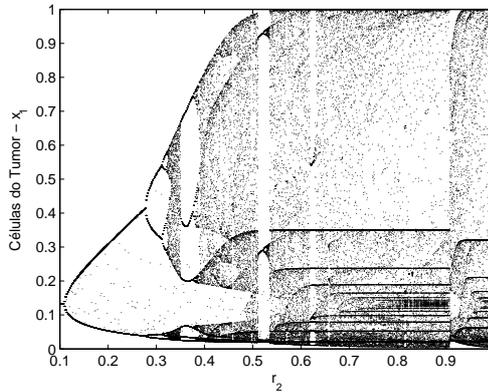
### 3 Resultados e Discussões

A Fig. (1) mostra os diagramas de bifurcação das células do tumor,  $x_1$ , e células normais,  $x_2$ , em função de  $r_2$  – taxa de crescimento das células normais. O diagrama inicia-se com período-1. Em  $r_2 \approx 0,11$  há uma primeira duplicação de período e outra duplicação em  $r_2 \approx 0,27$  e  $r_2 \approx 0,37$  para  $x_1$  e  $x_2$ , respectivamente. Após isso, em ambos os diagramas, seguem-se cascatas de bifurcações, mostrando que o modelo apresenta regime caótico. Na medida em que a taxa de crescimento das células normais aumenta e ultrapassa  $r_2 \approx 0,75$ , a população das células normais permanece mais tempo em seu valor máximo – próximo de 1 – e o valor mínimo das células normais se reduz – Fig. (1b). Ou seja, a variação ciclo-a-ciclo é reduzida pelo aumento de  $r_2$  e a população de células normais permanece em seu valor máximo, mas pode reduzir-se a zero rapidamente pela ação das células do tumor. Portanto, quando  $r_2$  é suficientemente alta, as células normais tornam-se mais resistentes à ação das células do tumor. Contudo, estas podem atuar sobre aquelas e, quando isso acontece, a população de células do normais reduz-se rapidamente e é destruída – Fig. (2) .

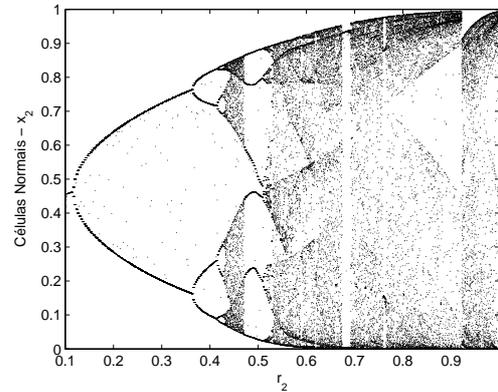
A Fig. (3) mostra diagramas de bifurcação em função da variação do parâmetro  $a_{21}$ , ou seja, da taxa de neutralização das células normais pela competição destas com as células do tumor. Diminuir tal taxa tem o mesmo significado biológico de aumentar a taxa de crescimento das células normais,  $r_2$ . Dessa forma, esperava-se que esses diagramas fossem semelhantes aos primeiros. Contudo, verifica-se que não; ambas as populações iniciam-se em regime caótico e assim permanecem na maior parte do tempo de simulação. Há ainda janelas periódicas nítidas e extensas no espaço de estados das populações. Por janelas periódicas entende-se regiões em que, após um período de comportamento caótico, o sistema volta a apresentar comportamento periódico.

O último diagrama de bifurcação foi construído pela modificação do parâmetro  $a_{13}$  – a taxa de morte de células do tumor pela ação das células efectoras – e é representado pela

Fig. (4). Não se observam bifurcações no espaço de fases para a faixa de valores escolhida para  $a_{13}$ , mostrando que o termo não-linear  $a_{13}x_1x_3$ , que mostra a competição entre a população de células tumor e efetoras do sistema imunológico, não impacta na dinâmica do modelo.

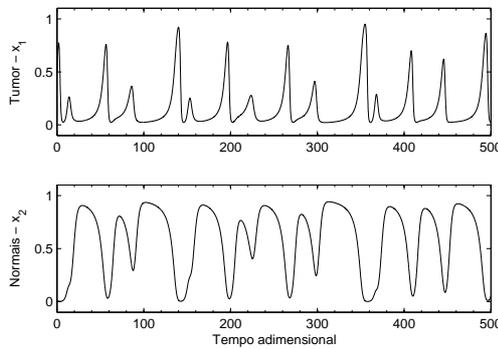


(a) Diagrama para  $x_1$  em função de  $r_2$  para  $\mathbf{F}_m$

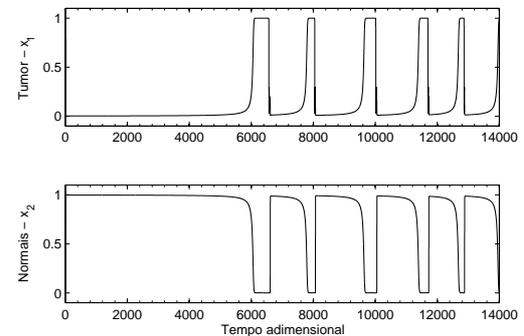


(b) Diagrama para  $x_2$  em função de  $r_2$  para  $\mathbf{F}_m$

Figura 1: Diagramas de bifurcação das células do tumor e normais para a Eq. (1), construídos em função da taxa de crescimento das células normais,  $r_2$ . Outros parâmetros conforme [1].



(a) Série temporal de  $x_1$  e  $x_2$  para  $r_2 = 0,60$ .



(b) Série temporal de  $x_1$  e  $x_2$  para  $r_2 = 1,40$ .

Figura 2: Séries temporais para o modelo  $\mathbf{F}_m$  das células do tumor,  $x_1$ , e células normais,  $x_2$ , para dois valores da taxa de crescimento das células normais: (a)  $r_2 = 0,60$ ; (b)  $r_2 = 1,40$ . Outros parâmetros conforme [1].

## 4 Conclusões

Foram realizadas análises dos diagramas de bifurcação de um modelo discreto do câncer. Apesar do modelo investigado ser qualitativo, ou seja, não baseado em experimen-

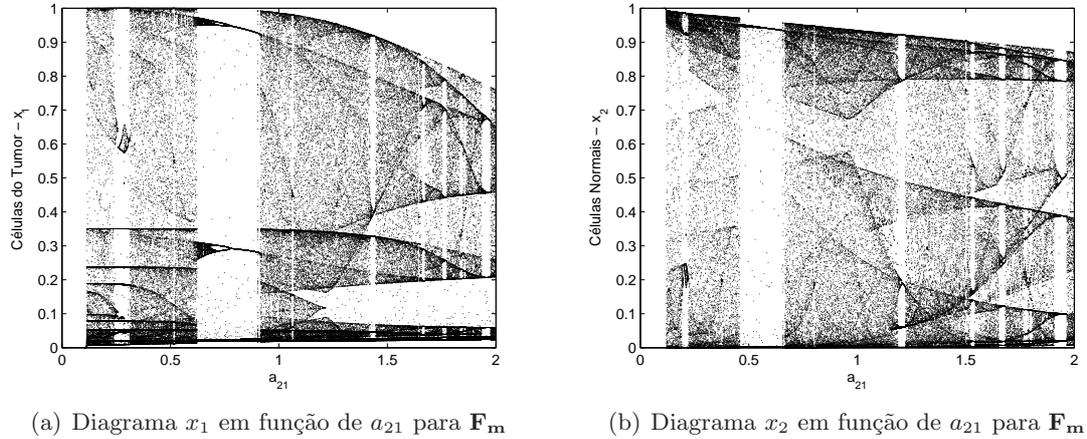


Figura 3: Diagramas de bifurcação das células do tumor e normais para a Eq. (1), construídos em função de  $a_{21}$ , taxa de neutralização das células normais pela competição destas com as células do tumor. Outros parâmetros conforme [1].

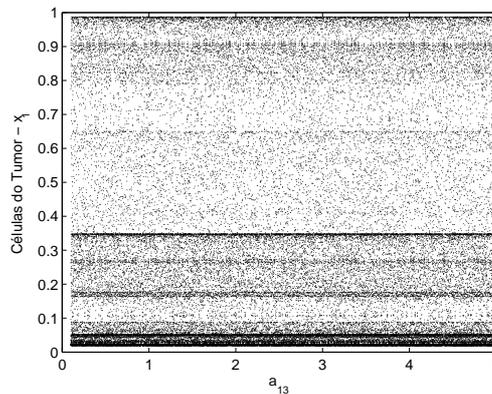


Figura 4: Diagrama de bifurcação das células do tumor para a Eq. (1), construído em função de  $a_{13}$ , taxa de morte das células do tumor em função da ação das células efetoras do sistema imunológico. Outros parâmetros conforme [1].

tos *in vivo*, os resultados apresentam luzes que podem indicar caminhos para construção de experimentos. Uma vez que pequenas perturbações em parâmetros de controle têm lugar em experimentos *in vivo* do câncer [6], para verificar a influência dos parâmetros de bifurcação no espaço de estado do sistema, foi proposto um método de construção de diagramas de bifurcação baseado na dinâmica das populações, permitindo verificar as flutuações delas. O trabalho seguiu a análise de bifurcação realizada em [2]. Contudo, chegou-se em alguns resultados diferentes. Em [2], por exemplo, os diagramas de bifurcação para os parâmetros  $r_2$  e  $a_{21}$  são praticamente idênticos. Aqui, verificou-se que não. Essas diferenças podem ser devidas à abordagem da modelagem, pois em [2] foi utilizado um modelo contínuo para representação do câncer. Isso sugere que a forma de discretização das equações de governo tem influência nos diagramas de bifurcação obtidos, indicando que há espaço para futuras investigações sobre diagramas de bifurcação e métodos de discretização em modelos do câncer.

## Agradecimentos

Os autores agradecem à FAUF-UFSJ, CNPq e CAPES pelo incentivo financeiro no desenvolvimentos das pesquisas. Agradecem ainda ao Programa de Pós-Graduação em Engenharia Elétrica, UFSJ/CEFET-MG.

## Referências

- [1] M. Itik and S. P. Banks, Chaos in a three-dimensional cancer model, *International Journal of Bifurcation and Chaos*, vol. 20, 71–79, (2010).
- [2] C. Letellier, F. Denis and L. A. Aguirre, What can be learned from a chaotic cancer model?, *Journal of Theoretical Biology*, vol. 322, 7–16, (2013).
- [3] A.G. López, J. Sabuco, J.M. Seoane, J. Duarte, C. Januário, M.A.F Sanjuán, Avoiding healthy cells extinction in a cancer model, *Journal of Theoretical Biology*, vol. 349, 74–81,(2014).
- [4] A. D. Macedo-Vitor, Análise da Discretização por Métodos Padrão e Não-Padrão: Um Estudo de Caso de um Modelo Dinâmico Complexo do Câncer, *Dissertação de Mestrado em Engenharia Elétrica, UFSJ*, (2014).
- [5] R. E. Mickens, *Nonstandard Finite Difference Models of Differential Equations*, World Scientific, (1994).
- [6] M. Moghtadaei, M. R. H. Golpayegani and R. Malekzadeh, Periodic and chaotic dynamics in a map-based model of tumor-immune interaction, *Journal of Theoretical Biology*, vol. 334, 130–140, (2013).
- [7] S. L. Peck, Simulation as experiment: a philosophical reassessment for biological modeling, *Trends in Ecology & Evolution*, vol. 19, 530–534, (2004).