

Modelo híbrido para câncer e sistema imunológico

Janielly Matos Vieira¹

UNESP, Programa de Pós-graduação em Biometria, Botucatu, SP

Mário Lucas Vicchietti²

UNESP, Instituto de Biociências, Botucatu, SP

Marta Helena de Oliveira³

UNESP, Programa de Pós-graduação em Biometria, Botucatu, SP

Andriana S. L. O. Campanharo⁴

UNESP, IBB, Departamento Bioestatística, Biologia Vegetal, Parasitologia e Zoologia, Botucatu, SP

Paulo F. A. Mancera⁵

UNESP, IBB, Departamento Bioestatística, Biologia Vegetal, Parasitologia e Zoologia, Botucatu, SP

De acordo com o Instituto Nacional do Câncer, 625 mil novos casos da doença ocorrerão a cada ano no triênio 2020-2022 no Brasil [4]. O câncer pode ser definido como um conjunto de mais de 100 doenças, as quais possuem em comum o crescimento desordenado de células pouco diferenciadas, que possuem a capacidade de invadir tecidos e órgãos. Uma vez que as células cancerosas apresentam um alto índice mitótico, estas provocam uma demanda elevada de nutrientes necessários para seus processos fisiológicos, prejudicando as atividades dos tecidos saudáveis adjacentes [2]. Dessa forma, diversos protocolos oncológicos são realizados no sentido de redução do número de células cancerosas, visando a erradicação do tumor. Dentre os tratamentos disponíveis a imunoterapia é uma modalidade que faz uso do sistema imunológico no combate ao câncer. Estudos experimentais mostraram que as células do sistema imune podem causar resultados promissores no reconhecimento e na eliminação de tumores [6].

A dinâmica das interações do sistema imunológico com o crescimento tumoral tem sido o foco de diversos modelos matemáticos [1]. Em geral, há o uso de Equações Diferenciais Ordinárias (EDOs) ou Parciais (EDPs) que descrevem a dinâmica das células em estudo. No entanto, tais modelos são totalmente determinísticos, o que pode inviabilizar a análise adequada da evolução espacial individual de cada célula. Os autômatos celulares são uma ferramenta computacional capaz de representar elementos discretos em uma matriz numérica A e interações entre elementos adjacentes. Cada elemento a_{ij} da matriz é caracterizado por um estado que evolui ao longo de passos discretos de tempo, seguindo um conjunto de regras que dependem do estado de cada elemento. Estudos anteriores abordaram a combinação entre EDPs e autômatos celulares na análise da dinâmica tumoral em decorrência do tratamento por quimioterapia [3].

Nesse sentido, o objetivo deste trabalho é construir um modelo híbrido de EDPs e autômatos celulares proposto por Mallet e Pillis (2006), a fim de simular a resposta tumoral em diferentes situações. Nessa perspectiva, o autômato foi representado por uma matriz de $L \times L = n$ células. Cada célula foi associada a um valor de acordo com seu estado, onde definimos por: $0 \rightarrow$ células necróticas, $1 \rightarrow$ saudáveis, $2 \rightarrow$ cancerosas, $3 \rightarrow$ linfócitos exterminadores naturais e $4 \rightarrow$ linfócitos T

¹janielly.matos@unesp.br

²mario.lucas@unesp.br

³marta.oliveira@unesp.br

⁴andriana.campanharo@unesp.br

⁵paulo.mancera@unesp.br

citotóxicos. Inicialmente, apenas uma célula tumoral é inserida no centro do autômato e a quantidade de linfócitos é escolhida. Tais linfócitos são distribuídos aleatoriamente sobre o autômato, enquanto as células remanescentes são sadias. Assumindo bordas periódicas como condição de contorno, as EDPs são calculadas para obter-se a disponibilidade local de N e M , as quais são dadas pelo seguinte sistema de equações na sua forma adimensional:

$$\begin{cases} \frac{\partial N}{\partial t} = \nabla^2 N - \alpha^2(H + I)N - \lambda_N \alpha^2 TN, \\ \frac{\partial M}{\partial t} = \nabla^2 M - \alpha^2(H + I)M - \lambda_M \alpha^2 TM, \end{cases} \quad (1)$$

em que N e M são os nutrientes necessários para divisão e sobrevivência celular, respectivamente, H é o número total de células sadias, T células cancerosas, I células do sistema imune e λ_N e λ_M são os fatores de consumo dos nutrientes N e M pelas células tumorais, respectivamente. O parâmetro $\alpha^2 = kL^2/Dn^2$ representa a taxa adimensional de consumo dos nutrientes, onde k é a taxa de consumo de nutrientes pelas células sadias e D é o coeficiente de difusão desses nutrientes. Como condição inicial, assume-se que as fontes de nutrientes estejam localizadas nas bordas, assim $N(i, 1) = M(i, 1) = 1$ e $N(i, L) = M(i, L) = 1$, com $i = 1, \dots, L$.

Posteriormente, escolhe-se aleatoriamente um elemento a_{ij} do autômato, para o qual serão calculadas as probabilidades de evolução [5]. Caso seja escolhida uma célula cancerosa, são calculadas as probabilidades de necrose por insuficiência de nutrientes, morte pelo sistema imune, divisão celular e de migração. Porém, selecionada uma célula imune, são calculadas as probabilidades de produção de exterminadores naturais, lise celular das células tumorais e de morte da célula imune.

O processo iterativo descrito pelas regras de evolução do autômato se repetem sobre um dado número de passos de tempo, ou até o tumor atingir as fronteiras ou for erradicado. Portanto, serão realizadas inúmeras simulações com o intuito de observar a dinâmica tumoral com diversas variações nos números de células, nutrientes e os efeitos do sistema imune no crescimento tumoral.

Agradecimentos

Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES).

Referências

- [1] Araujo, R. P. and McElwain, D. S. A history of the study of solid tumour growth: the contribution of mathematical modelling, *Bulletin of Mathematical Biology*, 66(5):1039-1091, 2004. DOI:10.1016/j.bulm.2003.11.002.
- [2] Bogliolo, L. Bogliolo Patologia. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1971.
- [3] Ferreira Jr, S. C., Martins, M. L. and Vilela, M. J. Morphology transitions induced by chemotherapy in carcinomas in situ, *Physical Review E*, 67(5):051914, 2003. DOI:10.1103/PhysRevE.67.051914.
- [4] Instituto Nacional de Cancer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil. Inca, Rio de Janeiro, 2019.
- [5] Mallet, D. G. and De Pillis, L. G. A cellular automata model of tumor-immune system interactions, *Journal of Theoretical Biology*, 239(3):334-350, 2006. DOI:10.1016/j.jtbi.2005.08.002.
- [6] Parish, C. R. Cancer immunotherapy: the past, the present and the future, *Immunology and Cell Biology*, 81(2):106-113, 2003. DOI:10.1046/j.0818-9641.2003.01151.x.