

## Modelo matemático de metástase sob ação do sistema imune

Janielly Matos Vieira<sup>1</sup>

PPGB/UNESP, Botucatu, SP

Diego S. Rodrigues<sup>2</sup>

FT/UNICAMP, Limeira, SP

Paulo F. A. Mancera<sup>3</sup>

IBB/UNESP, Botucatu, SP

Câncer representa um conjunto de mais de 100 patologias, cuja característica principal é o crescimento desordenado de células pouco diferenciadas que possuem a capacidade de invadir, através da corrente sanguínea, tecidos e órgãos adjacentes aos que estão lesionados, essa migração é denominada metástase. Em 2021, 625 mil novos casos da doença ocorrerão no Brasil [3] e pesquisas recentes apontaram que a metástase é responsável por mais de 90% de todas as mortes relacionadas ao câncer [5]. O processo de metástase inicia-se com um tumor primário, que se desenvolve e libera células cancerosas que migram em direção aos vasos, dando início ao processo de intravasão que ocorre na circulação sanguínea ou linfática, sujeitas a força de cisalhamento e ataques do sistema imune, posteriormente tais células param na circulação pelo desenvolvimento de interações adesivas com as células endoteliais, com intuito de iniciar a migração elas se espalham em direção as junções das células endoteliais, após o processo de extravasamento elas se estabelecem criando sítios secundários [2].

Vários protocolos oncológicos são estudados e desenvolvidos, dentre eles a imunoterapia, por não apresentar danos severos para as células normais, diferentemente de outros tratamentos. É uma terapia recente que tem como objetivo utilizar o sistema imune aumentando a resposta imunológica do hospedeiro para combater as células cancerosas. Essa resposta é impulsionada por meio da administração de células T ou anticorpos monoclonais específicos contra os tumores [1].

Sejam  $N_i$  e  $I_i$  as células tumorais e imunes, respectivamente, nos sítios primários, subscrito  $i = 1$ , e secundário, subscrito  $i = 2$ . Com base em [4, 6], propomos o seguinte modelo:

$$\begin{cases} \frac{dN_1}{dt} &= r_1 N_1 \left(1 - \frac{N_1}{k_1}\right) - c_1 N_1 I_1 - \beta_1 N_1 - \delta N_1, \\ \frac{dI_1}{dt} &= \alpha_1 + \frac{\rho_1 N_1 I_1}{\gamma_1 + N_1} - g_1 N_1 I_1 - d_1 I_1, \\ \frac{dN_2}{dt} &= r_2 N_2 \left(1 - \frac{N_2}{K_2}\right) - c_2 N_2 I_2 - \beta_2 N_2 + \epsilon \delta N_1 (t - \tau), \\ \frac{dI_2}{dt} &= \alpha_2 + \frac{\rho_2 N_2 I_2}{\gamma_2 + N_2} - g_2 N_2 I_2 - d_2 I_2. \end{cases} \quad (1)$$

<sup>1</sup>janielly.matos@unesp.br

<sup>2</sup>diego.rodrigues@ft.unicamp.br

<sup>3</sup>paulo.mancera@unesp.br

As células tumorais crescem de acordo com o modelo logístico a uma taxa  $r_i$ , com capacidade de suporte  $k_i$  e taxa de mortalidade natural  $\beta_i$ . A interação entre as duas populações tem impacto negativo em ambas expressas pelos coeficientes  $c_i$  e  $g_i$ . Uma fração  $\delta$  das células tumorais são liberadas na corrente sanguínea, porém apenas uma fração  $\epsilon$  chega ao sítio secundário com um retardo  $\tau$  no processo. As células imunes possuem uma taxa  $\alpha_i$  de influxo constante, mas as mesmas morrem naturalmente a uma taxa  $d_i$ . A presença de células tumorais estimulam a produção de novas células imunes a uma taxa  $\rho_i$ , que tem uma saturação  $\gamma_i$  após um certo número de células tumorais, representado pelo termo Michaelis-Menten.

Neste trabalho estudamos a dinâmica tumoral em vários cenários utilizando imunoterapia por meio de simulações para observar o comportamento das células do local secundário após uma ressecção primária.

## Agradecimentos

Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES). Código de Financiamento 001.

## Referências

- [1] Abbas, A. K., Lichtman, A. H. and Pilai, S. *Cellular and molecular immunology E-book*. Elsevier Health Sciences, 2014.
- [2] Hanahan, D. and Weinberg, R. A. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*, 2011. DOI: 10.1016/j.cell.2011.02.013
- [3] Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil. Inca, Rio de Janeiro, 2019.
- [4] Pinho, S. T. R., Freedman, H. I. and Nani, F. A chemotherapy model for the treatment of cancer with metastasis. *Mathematical and Computer Modelling*, 2002. DOI:10.1016/S0895-7177(02)00227-3
- [5] Rhodes, A. and Hillen, T. A mathematical model for the immune-mediated theory of metastasis. *Journal of Theoretical Biology*, 2019. DOI: 10.1016/j.jtbi.2019.109999
- [6] Rodrigues, D. S. et al. A mathematical model for chemoimmunotherapy of chronic lymphocytic leukemia. *Applied Mathematics and Computation*, 2019. DOI:10.1016/j.amc.2018.12.008