

Proceeding Series of the Brazilian Society of Computational and Applied Mathematics

Estudo de um Modelo Fracionário de Terapia Gênica para o Tratamento de Câncer

Robinson Tavoni¹

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

Docente do Departamento de Matemática e Educação, IFSP, Araraquara, SP

Paulo Fernando de Arruda Mancera²

Departamento de Bioestatística, UNESP, Botucatu, SP

Rubens de Figueiredo Camargo³

Departamento de Matemática, UNESP, Bauru, SP

Resumo. Este trabalho apresenta a versão fracionária de um modelo matemático para a terapia gênica no tratamento de câncer. Discute a análise de estabilidade e traz simulação numérica utilizando o método de Grünwald-Letnikov para equações diferenciais fracionárias.

Palavras-chave. Cálculo Fracionário, Derivada de Caputo, Imunoterapia.

1 Introdução

Câncer é um grande problema de saúde pública em todo o mundo, resultado do crescimento incontrolável de células anormais que podem ser causadas, dentre outras, por substâncias químicas, excesso de consumo de bebida alcoólica, radiação solar e alterações genéticas [15]. Para 2018 estima-se 600 mil novos casos da doença no Brasil e 1,8 milhões nos Estados Unidos [5, 14].

Os tratamentos mais comuns do câncer são a cirurgia, quimioterapia e radioterapia que causam sérios efeitos colaterais no paciente [9, 11, 12]. Em fase de tratamento experimental e ensaios clínicos a terapia gênica apresenta pequenos efeitos colaterais tais como febre e sintomas que se assemelham a um resfriado ou, se injetado, apresenta inchaço e inflamação local e é uma alternativa ou combinação aos tratamentos mais comuns [3, 15]. Em resumo, a terapia gênica é um tratamento baseado na introdução de genes sadios com uso de técnicas de DNA recombinante para combater o câncer provocando a morte seletiva das células tumorais [8, 15].

Este trabalho é baseado em [15] que propõe um modelo para terapia gênica oriundo do modelo Kirschner-Panetta (KP).

Com o objetivo de capturar os efeitos de memória, que são detectados em quase todos os sistemas biológicos, e reduzir os erros causados pela negligência de parâmetros na modelagem propomos a versão fracionária desse modelo [1, 2, 6].

¹tavoni@ibb.unesp.br

²paulo.mancera@unesp.br

³rubens@fc.unesp.br

2 O modelo

O modelo de terapia gênica é dado por [15]:

$$\begin{cases} \frac{dE}{dt} = \bar{c}T - \bar{\mu}_2 E + \bar{p}_3 \frac{E}{E+f} + \bar{s}_1 \\ \frac{dT}{dt} = \bar{r}_2 T (1 - bT) - \bar{a} \frac{ET}{T+g_2} \end{cases}, \quad (1)$$

em que $E(t)$ é a concentração de células imunes e $T(t)$ de células tumorais no tempo t . \bar{c} é o termo de antigenicidade do tumor, $\bar{\mu}_2$ representa a taxa de mortalidade natural das células imunes, \bar{p}_3 a taxa de proliferação de E , \bar{s}_1 é o termo de imunoterapia representado pela introdução de células LAK e TIL no local do tumor de um paciente, \bar{r}_2 é a taxa de crescimento das células cancerosas, $\frac{1}{b}$ é a capacidade de suporte das células tumorais e \bar{a} é o termo de depuração do tumor.

Em (1) a dimensão de $\frac{d}{dt}$ é [tempo]⁻¹, na versão fracionária a dimensão de $\frac{d^\alpha}{dt^\alpha}$, com $0 < \alpha \leq 1$, é [tempo]^{- α} , para que ambos lados de cada equação tenham mesma dimensão tomamos um parâmetro τ de dimensão [tempo] que resulta $\frac{1}{\tau^{1-\alpha}} \frac{d^\alpha}{dt^\alpha}$ na unidade [tempo⁻¹] [2, 4].

O modelo na sua versão fracionária é dado por:

$$\begin{cases} \frac{1}{\tau^{1-\alpha}} D^\alpha E(t) = \bar{c}T - \bar{\mu}_2 E + \bar{p}_3 \frac{E}{E+f} + \bar{s}_1 \\ \frac{1}{\tau^{1-\alpha}} D^\alpha T(t) = \bar{r}_2 T (1 - bT) - \bar{a} \frac{ET}{T+g_2} \end{cases}.$$

Fazendo $d = \tau^{1-\alpha} \bar{d}$ para cada parâmetro, reescrevemos o modelo como:

$$\begin{cases} D^\alpha E(t) = cT - \mu_2 E + p_3 \frac{E}{E+f} + s_1 \\ D^\alpha T(t) = r_2 T (1 - bT) - a \frac{ET}{T+g_2} \end{cases}, \quad (2)$$

em que D^α é a derivada de Caputo de ordem α , $0 < \alpha \leq 1$. O significado de cada parâmetro é similar ao do modelo de ordem inteira (1).

3 Ponto de Equilíbrio e Estabilidade

Para entender a dinâmica de (2), primeiro encontraremos os pontos de equilíbrio do sistema.

$$D^\alpha T(t) = 0 \Leftrightarrow T = 0 \text{ ou } E = \frac{r_2 (1 - bT) (T + g_2)}{a}$$

Se $T = 0$, $E = \frac{B + \sqrt{B^2 + 4AC}}{2A}$ solução da equação $AE^2 - BE + C = 0$, em que $A = \mu_2 > 0$, $B = p_3 + s_1 - \mu_2 f$ e $C = s_1 f > 0$.

Se $E = \frac{r_2(1 - bT)(T + g_2)}{a}$ com $0 < T \leq \frac{1}{b} \implies F(T) = \delta T^4 + \beta T^3 + \wp T^2 + \zeta T + \theta = 0$, em que: $\delta = \mu_2 r_2^2 b^2 > 0$, $\beta = 2\mu_2 g_2 r_2^2 b^2 + acbr_2 - 2\mu_2 br_2^2$, $\wp = \mu_2 r_2^2 + abs_1 r_2 + acr_2 bg_2 + \mu_2 r_2^2 b^2 g_2^2 + ap_3 r_2 b - 4\mu_2 r_2^2 bg_2 - acr_2 - af\mu_2 r_2 b$, $\zeta = 2\mu_2 g_2 r_2^2 + as_1 r_2 bg_2 + af\mu_2 r_2 + ap_3 r_2 bg_2 - acr_2 g_2 - 2\mu_2 r_2^2 g_2^2 b - as_1 r_2 - af\mu_2 r_2 bg_2 - a^2 cf - ap_3 r$ e $\theta = \mu_2 r_2^2 g_2^2 + af\mu_2 r_2 g_2 - r_2 g_2 as_1 - ap_3 r_2 g_2$.

Nas Tabelas 1, 2, 3 e 4 apresentamos um estudo dos sinais das expressões de β , \wp , ζ , θ , (3), (4), (6), (7) e (8), para existência de 1 ponto de equilíbrio positivo (tabela 2), 2 pontos (tabela 1), 3 pontos (tabela 3) e 4 pontos (tabela 4). Quando não indicado o sinal, a expressão pode ser tanto positiva quanto negativa.

$$S = \frac{3\beta - 8\alpha\wp}{16\alpha}, \tag{3}$$

$$H = 256\alpha^2\beta^2\wp^2 + 358\alpha^3\beta\wp\zeta + 4096\alpha^4\wp\theta + 4608\alpha^4\zeta^2 - 768\alpha^2\beta^3\zeta - 1536\alpha^3\beta^2\theta - 1024\alpha^3\wp^3, \tag{4}$$

$$A = \frac{5\beta^2\wp\zeta + 3\alpha\beta\zeta^2 - 4\alpha\wp^2\zeta - 9\beta^3\theta - 32\alpha\beta\wp\theta - 48\alpha^2\zeta\theta}{2(\beta^2\alpha^2 + 14\alpha\beta\wp\zeta + 16\alpha^2\wp\theta + 18\alpha^2\zeta^2 - 3\beta^3\zeta - 6\alpha\beta^2\theta - 4\alpha\zeta^3)}, \tag{5}$$

$$P(A) = \frac{(8\alpha\wp - 3\beta^2)}{16\alpha}A^2 + \frac{(6\alpha\zeta - \beta\wp)}{8\alpha}A + \frac{16\alpha\theta - \zeta\beta}{16\alpha}, \tag{6}$$

$$D = \frac{3\beta - 16\alpha\theta}{16\alpha}, \tag{7}$$

$$G = 1280\alpha^2\beta^2\wp\zeta + 768\alpha^3\beta\zeta^2 - 1024\alpha^3\wp^2\zeta - 2304\alpha^2\beta^3\theta - 8192\alpha^3\beta\wp\theta - 12288\alpha^4\zeta\theta. \tag{8}$$

Na ausência do tumor ($T = 0$) o sistema tem um único ponto de equilíbrio $P_0 = (E_0, 0)$, em que $E_0 = \frac{B + \sqrt{B^2 + 4AC}}{2A}$. A matriz jacobiana associada a esse ponto é dada por:

$$J(E_0, 0) = \begin{pmatrix} -\mu_2 + p_3 \frac{f}{(E_0 + f)^2} & c \\ 0 & r_2 - a \frac{E_0}{g_2} \end{pmatrix}.$$

Os autovalores dessa matriz são $\lambda_1 = -\mu_2 + p_3 \frac{f}{(E_0 + f)^2}$ e $\lambda_2 = r_2 - a \frac{E_0}{g_2}$.

Como

$$(E_0 + f)^2 = \frac{B^2}{2A^2} + \frac{C}{A} + \frac{(p_3 + s_1)}{2\mu_2^2} \sqrt{B^2 + 4AC} + \frac{f}{2\mu_2} \sqrt{B^2 + 4AC} + \frac{p_3 f}{\mu_2} + \frac{s_1 f}{\mu_2} > \frac{p_3 f}{\mu_2},$$

então, $\lambda_1 < 0$.

λ_2 é negativo se, e somente se, $R_0 = \frac{(r_2 + 1)g_2 - aE_0}{g_2} < 1$ e podemos enunciar o teorema a seguir.

Tabela 1: 2 pontos de equilíbrio positivos.

β	\wp	ζ	θ	(3)	(4)	(6)	(7)	(8)
-	+	-	+	+		-		
-	+	-	+	-	-	-		
+	+	-	+	+	+	+		
+	+	-	+	+		-		+
+	+	-	+	-	-	-		+
+	-	+	+	+	+	+		
+	-	+	+	+		-	-	+
-	+	+	+	+	+	+		
-	+	+	+	+		-		+
-	+	+	+	-	-		-	+
+	-	-	+		+	+		
+	-	-	+		+	-	+	
+	-	-	+		+	-	-	+
+	-	-	+		-	-	+	
+	-	-	+		-	-	-	+
-	-	+	+		+	+		
-	-	+	+			-		+
-	-	-	+		+	+		
-	-	-	+			-		+

Tabela 2: 1 ponto de equilíbrio positivo.

β	\wp	ζ	θ	(3)	(4)	(6)
+	-	+	+			-
-	-	+	-		+	-
+	+	+	-			
+	+	-	-			
-	+	+	-	+		-
-	+	+	-	-	-	-
-	+	-	-	+		-
-	+	-	-	-	-	-
+	-	-	-			
-	-	-	-			

Tabela 3: 3 pontos de equilíbrio positivos.

β	\wp	ζ	θ	(3)	(4)	(6)
+	-	+	-		+	+
-	-	+	-			+
-	+	+	-	+	+	+
-	+	-	-	+	+	+

Tabela 4: 4 pontos de equilíbrio positivos.

β	\wp	ζ	θ	(3)	(4)	(6)
-	+	-	+	+	+	+

Teorema 3.1. *O ponto de equilíbrio do modelo livre de tumor (2) é local e assintoticamente estável se $R_0 < 1$ e instável se $R_0 > 1$.*

Seja $P = (E_1, T_1)$, em que T_1 é solução de $F(t) = 0$ e $E_1 = \frac{r_2(1 - bT_1)(T_1 + g_2)}{a}$, o ponto de equilíbrio que caracteriza a presença de células cancerosas, a matriz jacobiana associada a esse ponto é:

$$J(E_1, T_1) = \begin{pmatrix} -\mu_2 + p_3 \frac{f}{(E_1 + f)^2} & c \\ -a \frac{T_1}{T_1 + g_2} & r_2(1 - 2bT_1) - ag_2 \frac{E_1}{(T_1 + g_2)^2} \end{pmatrix}.$$

Tomando $P_1 = -\mu_2 + p_3 \frac{f}{(E_1 + f)^2}$, $P_2 = r_2(1 - 2bT_1) - ag_2 \frac{E_1}{(T_1 + g_2)^2}$, $m_1 = -(P_1 + P_2)$ e $m_2 = ac \frac{T_1}{T_1 + g_2}$, os autovalores são $\lambda_{1,2} = \frac{-m_1 \pm \sqrt{m_1^2 - 4m_2}}{2}$.

Teorema 3.2. *O ponto de equilíbrio que caracteriza a presença de tumor $P = (E_1, T_1)$ é estável se uma das seguintes condições é satisfeita:*

- $m_1 > 0$ e $m_2 > 0$;
- $m_1 < 0$, $4m_2 > m_1^2$ e $\left| \tan^{-1} \frac{\sqrt{4m_2 - m_1^2}}{m_1} \right| > \frac{\alpha\pi}{2}$.

4 Simulação Numérica

Para as simulações numéricas utilizamos o método de Grünwald-Letnikov para equações diferenciais fracionárias apresentado e discutido em [13] e os parâmetros do modelo fracionário são os mesmos do modelo de ordem inteira. Com condições iniciais $T(0) = 10^5$ células e $E(0) = 10^3$ células [10] e, após várias simulações para diferentes valores de α , exemplificamos com $\alpha = 0,7$; $0,9$ e 1 .

Tabela 5: Definição dos parâmetros dos modelos (1) e (2) e valores usados em cada simulação, de acordo com a referência [15].

	definição	sim. 1	sim. 2	sim. 3
$\overline{\mu_2}$	taxa de mortalidade das células imunes (dia^{-1})	0,03	0,03	0,03
$\overline{p_3}$	taxa de proliferação de E (dia^{-1})	0,1245	0,1245	0,1245
f	saturação para o termo de proliferação de E (células)	0,001	0,001	0,001
$\overline{s_1}$	termo da imunoterapia ($\frac{\text{células}}{\text{dia}}$)	1	764,5072	100
\overline{c}	antigenicidade (dia^{-1})	0,05	0,371	0,05
$\overline{r_2}$	taxa de crescimento do tumor (dia^{-1})	0,18	0,0023	0,05230
$\frac{1}{b}$	capacidade de suporte do tumor (células^{-1})	10^9	10^9	10^9
\overline{a}	termo de depuração do câncer (dia^{-1})	1	38,004	2
g_2	saturação para o termo de depuração de T (células)	10^5	10^5	10^5

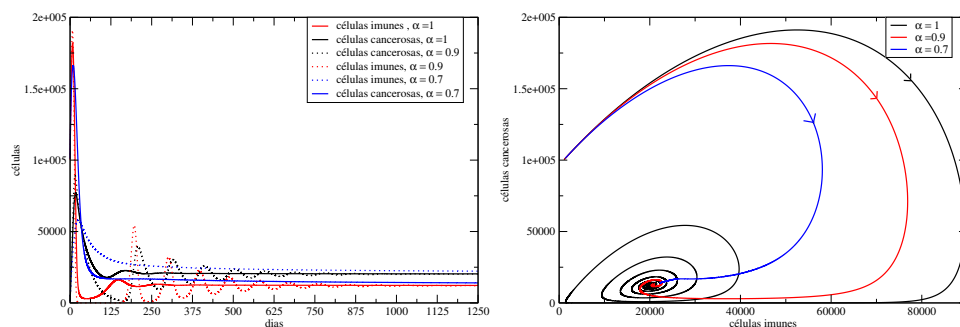


Figura 1: Simulação 1: células \times tempo (esquerda) e retrato de fase (direita).

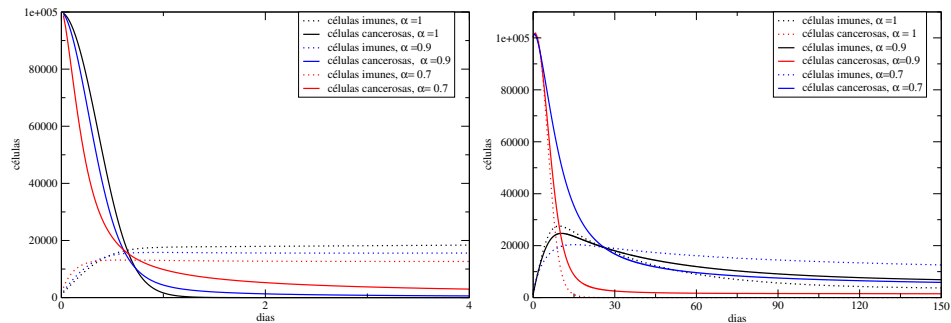


Figura 2: Simulações 2 (esquerda) e 3 (direita).

Na simulação 1 (Figura 1) após algum tempo, as oscilações não ocorrem mais, indicando que a população de células cancerosas não cresce devido a atuação das células imunes, caracterizando a dormência tumoral. Valores com ordens menores da derivada fracionária descrevem uma melhor atuação das células imunes, pois verifica-se uma entrada mais rápida do tumor em um estado de dormência.

Nas simulações 2 e 3 (Figura 2) podemos observar que ao diminuir a ordem da derivada implica em uma convergência mais lenta ao ponto de equilíbrio.

5 Conclusão

Pelas simulações numéricas observamos que a ordem da derivada do modelo influencia significativamente no comportamento e sobretudo no tempo de convergência para o estado de equilíbrio. Este trabalho ajuda a mostrar a importância da modelagem fracionária, pois temos infinitas escolhas de ordem de derivadas, as quais podem implicar em interpretações mais adequadas de fenômenos biológicos. Os resultados encontrados nas simulações numéricas corroboram com o estudo da estabilidade. E como continuidade do trabalho o objetivo é fazer combinação de tipos diferentes de tratamentos e analisar a complexidade do sistema biológico com eventuais dados clínicos desse tipo de tratamento que ainda se encontra em fase experimental.

Referências

- [1] S. Arshad, D. Baleanu, J. Huang, Y. Tang and M. M. Al Qurashi, Dynamical analysis of fractional order model of immunogenic tumors, *Adv. Mech. Eng. J.*, 8(7):1–13, 2016. DOI: 10.1177/1687814016656704.
- [2] L. C. Cardoso, F. L. P. dos Santos and R. F. Camargo, Analysis of fractional-order models for hepatitis B, *Comp. Appl. Math.*, 2018. DOI: 10.1007/s40314-018-0588-4.

- [3] D. Cross and J. K. Burmester, Gene therapy for cancer treatment: past, present and future, *Clin. Med. Res.*, 4:218–227, 2006. DOI: 10.3121/cmr.4.3.218.
- [4] J. F. Gómez-Aguilar, H. Yépez-Martínez, C. Calderón-Ramón, I. Cruz-Orduña and R. F. Escobar-Jiménez, Modeling of a mass-spring-damper system by fractional derivatives with and without a singular kernel, *Entropy*, 2015. DOI: 10.3390/e17096289.
- [5] Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Coordenação de Prevenção e Vigilância. *Estimativa 2018: incidência de câncer no Brasil*. Inca, Rio de Janeiro, 2017.
- [6] L. K. B. Kuroda, A. V. Gomes, R. Tavoni, P. F. A. Mancera, N. Varalta and R. F. Camargo, Unexpected behavior of Caputo fractional derivative, *Comp. Appl. Math.*, 36:1173–1183, 2016. DOI: 10.1007/s40314-015-0301-9.
- [7] V. Kuznetsov, I. Makalkyn, M. Taylor and A. Perelson, Nonlinear dynamics of immunogenic tumors: parameter estimation and global bifurcation analysis, *Bull. Math. Biol.*, 56(2):295–321, 1994. DOI: 10.1016/S0092-8240(05)80260-5.
- [8] R. Linden, Terapia gênica: o que é, o que não é e o que será, *Estud. av.*, 24:31–69, 2010. DOI: 10.1590/S0103-40142010000300004.
- [9] M. Mamat, Subiyanto and A. Kartono, Mathematical model of cancer treatments using immunotherapy, chemotherapy and biochemotherapy, *Appl. Math. Sci.*, 7:247–261, 2013. DOI: 10.12988/ams.2013.13023.
- [10] D. H. Margarit and L. Romanelli, A simple model for control of tumor cells, *J. Biol. Syst.*, 23:S33–S41, 2015. DOI: 10.1142/S0218339015400033.
- [11] L. Pang, L. Shen and Z. Zhao, Mathematical modelling and analysis of the tumor treatment regimens with pulsed immunotherapy and chemotherapy, *Comp. Math. Meth. Med.*, 2016. DOI: 10.1155/2016/6260474.
- [12] S. A. Rosenberg, Immunotherapy and Gene Therapy of Cancer, *Cancer Research*, 51: 5074s–5079s, 1991.
- [13] R. Scherer, S. L. Kalla, Y. Tang and J. Huang, The Grünwald-Letnikov method for fractional differential equations, *Comput. Math. Appl.*, 2011. DOI: 10.1016/j.camwa.2011.03.054.
- [14] R. L. Siegel, K. D. Miller and A. Jemal, Cancer Statistics, 2018, *CA Cancer J. Clin.*, 68:7–30, 2018. DOI: 10.3322/caac.21442.
- [15] A. Tsygvintsev, S. Marino, and D. E. Kirschner, A mathematical model of gene therapy for the treatment of cancer, *Math, Meth. and Models in Biomed.*, Springer, pages 367-385, 2013.