

Proceeding Series of the Brazilian Society of Computational and Applied Mathematics

Caracterização da Dinâmica de Células Tumorais e Imunes: Análise de Estabilidade e Simulações Numéricas

Wesley Felipe Ferreira Mora Gil¹

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

Tiago de Carvalho²

Departamento de Matemática, UNESP, Bauru, SP

Diego Samuel Rodrigues³

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

Paulo Fernando de Arruda Mancera⁴

Departamento de Bioestatística, UNESP, Botucatu, SP

Câncer pode ser definido como um crescimento desordenado de células que não permanecem em uma região limitada, invadindo tecidos e órgãos. Indicadores mostram que a mortalidade por câncer vem aumentando, por esse motivo é imprescindível a busca por novos tratamentos. A imunoterapia surge como uma modalidade de tratamento promissora, na qual células do sistema imunológico podem ser utilizadas no combate ao câncer. Outra tendência na oncologia é a combinação de diferentes modalidades de tratamentos.

Neste trabalho, estudamos um modelo matemático de equações diferenciais ordinárias para entender o efeito de um tratamento quimioterápico e da eficácia da resposta do sistema imunológico sobre as células cancerosas.

Sejam $N_1(t)$ o número de células cancerosas, $N_2(t)$ de células normais, $I(t)$ de células imunes e $Q(t)$ a quantidade de um determinado agente quimioterápico no instante t . Seguindo ideias de [1] e [2], estudamos o seguinte modelo

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dN_1}{dt} = r_1 N_1 \left(1 - \frac{N_1}{k_1} - \frac{\alpha_{12} N_2}{k_1} \right) - c_1 I N_1 - \frac{\mu N_1 Q}{a + Q} \\ \frac{dN_2}{dt} = r_2 - \alpha_{21} N_2 N_1 - \frac{\nu N_2 Q}{b + Q} \\ \frac{dI}{dt} = s - m I + \frac{\rho N_1 I}{\gamma + N_1} - c_2 N_1 I - \frac{\delta I Q}{c + Q} \\ \frac{dQ}{dt} = q(t) - \lambda Q \end{array} \right. , \quad (1)$$

¹wesley.gil@ibb.unesp.br

²tcarvalho@fc.unesp.br

³diego.samuel@unesp.br

⁴paulo.mancera@unesp.br

em que r_2 é a taxa de reposição de células normais, r_1 a taxa de crescimento, m a taxa de mortalidade, k_1 a capacidade de suporte, ρ a taxa de produção de células imunes estimulada pelo câncer, λ o decaimento da droga, c_1 e c_2 os coeficientes de interação entre células cancerosas e imunes, respectivamente afetando as populações de células cancerosas e imunes, γ o número de células cancerosas para o qual a resposta do sistema imune é a metade de seu máximo, μ , ν e δ as taxas de mortalidade devido o quimioterápico, a e b as quantidades de droga para as quais seu efeito é metade do valor máximo, para cada população celular é α_{ij} os coeficientes de competição entre as populações. O fluxo de infusão da droga é dado por $q(t)$, que pode ser ou não constante, e s é um termo fonte de células imunes.

Inicialmente, analisamos o modelo sem quimioterapia, estudando os planos com $N_1 = 0$, $N_2 = 0$ e $I = 0$, e, então, descartamos os pontos de equilíbrio com valores negativos do estudo, devido todas as trajetórias que cruzam os planos $N_2 = 0$ e $I = 0$ serem do sentido negativo para o positivo e o plano $N_1 = 0$ ser invariante, de modo que não há trajetórias que cruzam tal plano. Ao considerarmos o efeito do quimioterápico, a análise é semelhante, e as soluções evoluem no sentido de N_2 e I negativo para positivo, nos subespaços $N_2 = 0$ e $I = 0$, e o subespaço $N_1 = 0$ é invariante, bem como o subespaço $Q = q/\lambda$.

Como resultado, a análise de estabilidade linear e as simulações numéricas mostraram que a eficácia da resposta do sistema imunológico e a quimioterapia podem levar à eliminação das células e uma sobrevida maior de um hipotético paciente após o tratamento. É exibido também que a citotoxicidade da quimioterapia é fundamental para o sucesso terapêutico.

Agradecimentos: TC: FAPESP: 2017/00883-0; DSR: CAPES/PNPD.

Referências

- [1] L. G. de Pillis and A. Radunskaya. A mathematical tumor model with immune resistance and drug therapy: an optimal control approach, *J. Theor. Med.*, 3(2), 79–100, 2001.
- [2] D. S. Rodrigues and P. F. A. Mancera A mathematical model for chemoimmunotherapy of chronic lymphocytic leukemia, *Preprint*, 2017.