

Proceeding Series of the Brazilian Society of Computational and Applied Mathematics

Modelagem Matemática de Crescimento Tumoral da Tireoide via Marcadores Tumorais

Jairo G. Silva¹

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

Izabel C. R. Silva²

Universidade de Brasília, UNB, Ceilândia, DF

Rafael M. Morais³

Universidade de Brasília, UNB, Ceilândia, DF

Paulo F. A. Mancera⁴

Departamento de Bioestatística, UNESP, Botucatu, SP

De acordo com o Instituto Nacional do Câncer (INCA), o câncer é a doença que mais mata adolescentes e adultos jovens entre 15 e 29 anos no Brasil, sendo que no período compreendido entre 2009 e 2013, a faixa etária de 15 a 19 anos apresentou o maior risco de morte no país em razão dessa doença [2]. Embora o câncer possa ocorrer em diferentes tecidos e órgãos, o crescimento desordenado de células e a capacidade de espalhar-se além do sítio primário, são características básicas dessa patologia. A tireoide é a maior glândula endócrina presente no corpo humano, e desempenha a função de sintetizar, armazenar e liberar os hormônios tireoidianos T_3 e T_4 . O câncer de tireoide é descrito como tumor maligno da glândula tireoide, sendo a neoplasia endócrina de maior prevalência do mundo. Marcadores biológicos tumorais são substâncias, cuja dosagem é usada como meio diagnóstico, parâmetro de estadiamento, controle da terapêutica e fator prognóstico em neoplasias. Em termos de marcadores tumorais da tireoide, a tireoglobulina (Tg), glicoproteína fundamental para síntese e armazenamento de hormônios tireoidianos, e o NIS (Na/I symporter), glicoproteína responsável pela captação de iodo nas células foliculares da tireoide e em outros tecidos [4], possuem papéis de destaque no estudo do desenvolvimento desses tumores. Entre distintas metodologias empregadas no estudo do câncer de tireoide, o uso de equações diferenciais tem sido abordado em diversos estudos [1, 3].

Com base em [3] apresentamos um modelo matemático de equações diferenciais ordinárias sobre crescimento tumoral da tireoide. Considerando que as variáveis k_I , k_{Tg} , k_{T_4} e k_{Tu} representam, respectivamente, as concentrações de iodo, tireoglobulina, hormônio

¹jairo.gomes@unesp.br

²belbiomedica@gmail.com

³rafaelmartins.unb@gmail.com

⁴paulo.mancera@unesp.br

T_4 e células tumorais, temos o seguinte modelo

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dk_I}{dt} = v \left(k_I^0 \left(1 - \frac{k_{Tu}}{k_{Tg}^s + k_{T4}^s} \right) - k_I \right) - a_1 k_I k_{Tg} \\ \frac{dk_{Tg}}{dt} = \alpha a_1 k_I k_{Tg} - a_2 k_{Tg} k_{T4} - \mu_{Tg} k_{Tg} k_{Tu} \\ \frac{dk_{T4}}{dt} = \beta a_2 k_{Tg} k_{T4} - \mu_{T4} k_{T4} k_{Tu} - P_{T4} k_{T4} \\ \frac{dk_{Tu}}{dt} = \mu_{Tu} k_{Tu} (k_{Tg} + k_{T4}) \left(1 - \frac{k_{Tu}}{k_{Tg}^s + k_{T4}^s} \right) \end{array} \right. , \quad (1)$$

com v a taxa de entrada de iodo na tireoide, k_I^0 a concentração de iodo no estado de equilíbrio, a_1 a taxa de ligação de iodo à Tg , a_2 a taxa de ligação da Tg ao T_4 , α e β os coeficientes da eficiência quanto à formação de Tg e T_4 , respectivamente, P_{T_4} a taxa de permeabilidade da membrana externa da tireoide, μ_{Tu} a taxa intrínseca de crescimento populacional tumoral, μ_{Tg} e μ_{T_4} as taxas de absorção de Tg e T_4 pelas células tumorais, respectivamente, e k_{Tg}^s e $k_{T_4}^s$ sendo as concentrações de Tg e T_4 na tireoide, no estado saudável. O modelo (1) simula os processos de entrada de iodo nas células foliculares, sua ligação às moléculas de tireoglobulina e a respectiva síntese dos hormônios tireoidianos. Além disso, a última equação modela a variação na concentração de células tumorais ao longo tempo.

Para uma compreensão do modelo acima e do respectivo processo de crescimento tumoral, nele representado, realizamos análises de estabilidade linear, estudo de bifurcações e simulações numéricas, e por meio dos resultados obtidos discutimos a influência de fatores como a redução na expressão do Simportador Sódio-Iodo (NIS), perda de diferenciação celular e a diminuição da captação de iodo para o desenvolvimento tumoral da tireoide.

Referências

- [1] D. Barbolosi, I. Summer, C. Meille, R. Serre, A. Kelly, S. Zerdoud, C. Bournaud, C. Schwartz, M. Toubeau, M. E. Toubert, I. Keller and D. Taieb, Modeling therapeutic response to radioiodine in metastatic thyroid cancer: a proof-of-concept study for individualized medicine, *Oncotarget*, 2017. DOI: 10.18632/oncotarget.16637.
- [2] BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Incidência, mortalidade e morbidade hospitalar por câncer em crianças, adolescentes e adultos jovens no Brasil: informações dos registros de câncer e do sistema de mortalidade. Rio de Janeiro, 2016. 412 p. Disponível em: <<http://www.inca.gov.br/>>. Acesso em: 08 mar. 2018.
- [3] E. P. Kolpak, I. S. Frantsuzova and K. S. Alexandrovich, A mathematical model of thyroid tumor, *GJPAM*, 12:55–66, 2016.
- [4] S. E. Matsuo, L. Martins, S. G. Leoni, D. Hajjar, J. C. M. Ricarte-Filho, K. N. Ebina e E. T. Kimura, Marcadores biológicos de tumores tireoidianos, *Arq. Bras. Endocrinol. Metab.*, 48:114–125, 2004.