

**Proceeding Series of the Brazilian Society of Computational and Applied Mathematics**

---

## Soluções de Modelos Matemáticos de Tumores Sólidos Via Simetrias de Lie

Altemir Bortuli Junior<sup>1</sup>Igor Leite Freire <sup>2</sup>Norberto Anibal Maidana<sup>3</sup>

Centro de Matemática, Computação e Cognição, UFABC

**Resumo.** Neste trabalho foi estudado, do ponto de vista de simetrias de Lie, um modelo matemático para invasão tumoral. O modelo contínuo consiste de um sistema não-linear de equações diferenciais parciais que descreve a dinâmica de interações entre a densidade de células tumorais, a densidade da matriz extracelular e a concentração de enzimas degradantes da matriz. Soluções particulares do modelo foram obtidas por meio da aplicação da técnica de simetrias de Lie.

**Palavras-chave.** Tumores Sólidos Localizados, Invasão Tumoral, Modelos Matemáticos, Simetrias de Lie

### 1 Introdução

Apesar de todo avanço científico, o câncer continua sendo uma das principais causas de morte no mundo. Uma das razões para isso é a imensa complexidade da doença, que se inicia em nível subcelular com alterações nos genes que controlam a maneira como as células funcionam, principalmente seu crescimento e divisão, e acaba se manifestando em alterações funcionais na escala celular e tecidual. A complexidade é tal que, realisticamente, é preciso se concentrar em subconjuntos da miríade de processos envolvidos, a fim de parcialmente compreender a evolução do câncer.

A complexa e dinâmica natureza do câncer está cada vez mais sendo explorada por meio de modelos matemáticos e computacionais, pois estes possibilitam integrar múltiplas variáveis de interação e prever de forma dinâmica como essas variáveis mudam no espaço e no tempo. Em [1] são descritas uma gama de abordagens em modelagem de câncer. Dentre as descritas está o uso de modelos contínuos de equações diferenciais parciais, que possibilitam explorar processos inerentemente espaciais como a invasão de tecidos e a disseminação metastática. Uma interessante abordagem, utilizando um modelo contínuo de equações diferenciais parciais, que deixou de lado o processo de proliferação celular e

---

<sup>1</sup>altemirbortulijunior@hotmail.com

<sup>2</sup>igor.freire@ufabc.edu.br

<sup>3</sup>norberto.maidana@ufabc.edu.br

se concentrou apenas no papel da migração de células tumorais na invasão do câncer, é descrita em [2].

O modelo proposto em [2] para tumores sólidos em estágio avascular, primeiro estágio do desenvolvimento do câncer, descreve a dinâmica de interações entre a densidade de células tumorais (denotada por  $N$ ), a densidade da matriz extracelular ECM (denotada por  $E$ ) e a concentração de enzimas degradantes da matriz MDEs (denotada por  $M$ ). Para o desenvolvimento do modelo em [2] foi assumido o seguinte:

- as células tumorais produzem MDEs que degradam a ECM localmente. O espaço criado pela degradação possibilita que as células tumorais se movam por simples difusão, com coeficiente de difusão  $D_1$ . Além disso, a degradação provocada pelo câncer leva a uma reorganização da rede de proteínas que formam a ECM, o que promove a migração de células tumorais nessa direção. Esse movimento direcionado de células tumorais é denominado haptotaxia, com coeficiente haptotático  $\rho$ ;
- as MDEs degradam a ECM por contato e, conseqüentemente, o processo de degradação foi modelado pela lei de ação das massas, com constante de degradação  $\delta$ ;
- as MDEs são produzidas por células tumorais a uma taxa  $\mu$ , difundem-se em todo o tecido com coeficiente de difusão  $D_2$  e decaem linearmente a uma taxa  $\lambda$ .

De acordo com o descrito previamente, o sistema de equações diferenciais que descreve as interações entre as células tumorais, ECM e MDEs pode ser escrito como:

$$\left\{ \begin{array}{l} N_t = D_1 \nabla^2 N - \rho \nabla \cdot (N \nabla E), \\ E_t = -\delta M E, \\ M_t = D_2 \nabla^2 M + \mu N - \lambda M, \end{array} \right. \quad (1)$$

em que  $D_1$ ,  $D_2$ ,  $\rho$ ,  $\delta$ ,  $\mu$  e  $\lambda$  são constantes positivas,  $\nabla = (\partial_x, \partial_y, \partial_z)$  e  $\nabla^2 = \nabla \cdot \nabla$  é o laplaciano em 3-dimensões. Como domínio do sistema foi considerado uma região limitada do tecido, denotada  $\Omega$ , com condições iniciais apropriadas para cada variável. Uma vez que as células tumorais e as MDEs permanecem dentro do domínio, ou seja, o tecido em questão, condições apropriadas de contorno também são impostas em  $\partial\Omega$ , fronteira de  $\Omega$ .

Na Figura 1 e na Figura 2, para uma melhor visualização do processo de invasão do câncer, está esquematizado o modelo (1).

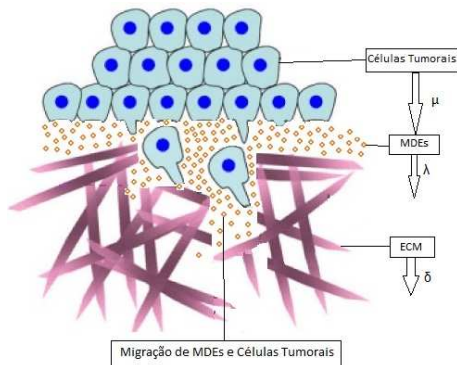


Figura 1: Adaptada pelos autores a partir de imagem que se encontra em [5]. Esta figura representa as células tumorais produzindo MDEs que degradam a ECM e, assim, tanto as células tumorais quanto as MDEs migram para o tecido circundante.

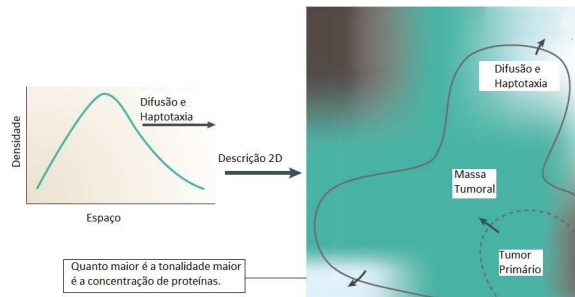


Figura 2: Adaptada pelos autores a partir de imagem que se encontra em [1]. Esta figura representa a difusão e haptotaxia com movimento governado no sentido da maior concentração de proteínas.

O estudo do modelo (1) em [2] foi numérico, por meio de simulações. Entretanto, um primeiro esforço em uma abordagem analítica do modelo (1), do ponto de vista de simetrias de Lie, foi apresentado em [4]. Aqui, o modelo (1) também foi estudado do ponto de vista de simetrias de Lie. Devido a isto, na seção 2, foi apresentado o teorema de maior relevância na construção de soluções do modelo (1).

## 2 Simetrias de Lie

Os aspectos teóricos relacionados a teoria de simetrias de Lie podem ser encontrados em [3,6]. Contudo, destaca-se o Teorema 2.1, fortemente utilizado neste trabalho, que se encontra em [6].

**Teorema 2.1.** (Construção de Invariantes). *Assuma que o seguinte sistema com  $m$  equações*

$$F_\alpha(\mathbf{x}, \mathbf{u}, \partial\mathbf{u}, \dots, \partial^k\mathbf{u}) = 0, \quad 1 \leq \alpha \leq s,$$

*admita um grupo contínuo  $G$ , e seja  $H$  um grupo com  $p$  geradores,*

$$X^\nu = \xi_\nu^i \frac{\partial}{\partial x^i} + \eta_\nu^\mu \frac{\partial}{\partial u^\mu}, \quad 1 \leq \nu \leq p, \quad \begin{matrix} i = 1, \dots, n, \\ \mu = 1, \dots, m. \end{matrix}$$

*Seja*

$$p_* = \text{posto} \left( \left[ \begin{array}{c|c|c|c|c|c} \xi_\nu^1 & \dots & \xi_\nu^n & \eta_\nu^1 & \dots & \eta_\nu^m \\ \hline \end{array} \right] \right).$$

Então,  $H$  possui  $(m + n - p_*)$  invariantes funcionalmente independentes:

$$J_1(\mathbf{x}, \mathbf{u}), \dots, J_{m+n-p_*}(\mathbf{x}, \mathbf{u}).$$

Suponha

$$\text{posto} \left( \frac{\partial J_\beta}{\partial u^\mu} \right) = m, \quad \mu = 1, \dots, m, \quad \beta = 1, \dots, m.$$

Então, definindo

$$\begin{aligned} \lambda^j &= J_{m+j}(\mathbf{x}, \mathbf{u}), \quad 1 \leq j \leq n - p_*, \\ \phi_\beta &= J_\beta(\mathbf{x}, \mathbf{u}), \quad 1 \leq \beta \leq m, \end{aligned}$$

podemos escrever as soluções invariantes da forma

$$\phi_\beta = \Phi_\beta(\lambda^1, \dots, \lambda^{n-p_*}), \quad 1 \leq \beta \leq m.$$

### 3 Resultados

O resultado principal deste trabalho é a apresentação de duas soluções particulares do sistema (1), caso em que  $\lambda = 0$ . Três subseções foram utilizadas para apresentar os resultados. Na subseção 3.1, consta o subgrupo de simetrias do sistema (1) para o caso em que os parâmetros são não-nulos, as soluções invariantes construídas e a transformação do sistema (1) em um novo sistema de EDPs. Na subseção 3.2, consta o subgrupo de simetrias do novo sistema para o caso em que apenas  $\lambda = 0$  e o sistema de EDOs obtido a partir das soluções invariantes construídas. Por fim, na subseção 3.3, as soluções obtidas.

#### 3.1 Subgrupo de Simetrias do Sistema (1) e Soluções Invariantes

**Teorema 3.1.** Para  $D_1 D_2 \neq 0$  e quaisquer valores de  $\rho, \delta, \mu$  e  $\lambda$ , os operadores

$$X = \partial_x, Y = \partial_y, Z = \partial_z, T = \partial_t, R_1 = x\partial_z - z\partial_x, R_2 = y\partial_z - z\partial_y \text{ e } R_3 = x\partial_y - y\partial_x,$$

formam um subgrupo de simetrias do sistema (1).

Considerou-se que o sistema (1) fosse simultaneamente invariante sob os operadores  $R_1, R_2$  e  $R_3$ . Então, utilizando o Teorema 2.1, foram construídos os seguintes invariantes:

$$N = \Phi_1(r, t), E = \Phi_2(r, t) \text{ e } M = \Phi_3(r, t),$$

em que

$$r = \sqrt{x^2 + y^2 + z^2}.$$

Assim o sistema (1) foi reescrito, em coordenadas esféricas, da seguinte forma:

$$\begin{cases} N_t = D_1 \left( N_{rr} + \frac{2}{r} N_r \right) - \rho \left( N_r E_r + N E_{rr} + \frac{2}{r} N E_r \right), \\ E_t = -\delta M E, \\ M_t = D_2 \left( M_{rr} + \frac{2}{r} M_r \right) + \mu N - \lambda M. \end{cases} \quad (2)$$

Como o resultado da transformação foi um novo sistema de EDPs, fez-se necessário repetir o processo. O resultado se encontra na seção 3.2.

### 3.2 Subgrupo de Simetrias do Sistema (2) e Soluções Invariantes

**Teorema 3.2.** Para  $D_1 D_2 \delta \mu \rho \neq 0$  e  $\lambda = 0$ , os operadores

$$X_1 = \frac{r}{2} \partial_r + t \partial_t - M \partial_M - 2N \partial_N \text{ e } T = \partial_t,$$

formam um subgrupo de simetrias do sistema (2).

Considerou-se que o sistema (2), com  $\lambda = 0$ , fosse invariante sob o operador  $X_1$ . Então, utilizando o Teorema 2.1, foram construídas as seguintes soluções invariantes:

$$N = \frac{1}{r^4} \Phi_1(w), E = \Phi_2(w) \text{ e } M = \frac{1}{r^2} \Phi_3(w), \quad (3)$$

em que  $w = \frac{r}{\sqrt{t}}$  e, assim, o sistema (2) foi transformado no seguinte sistema de EDOs:

$$\begin{cases} -\frac{1}{2} w^3 \Phi_1' = D_1 (12\Phi_1 - 6w\Phi_1' + w^2\Phi_1'') - \rho (w^2\Phi_1'\Phi_2' + w^2\Phi_1\Phi_2'' - 2w\Phi_1\Phi_2'), \\ \frac{1}{2} w^3 \Phi_2' = \delta \Phi_3 \Phi_2, \\ -\frac{1}{2} w^3 \Phi_3' = D_2 (2\Phi_3 - 2w\Phi_3' + w^2\Phi_3'') + \mu \Phi_1. \end{cases} \quad (4)$$

### 3.3 Soluções do Sistema (4)

As duas soluções obtidas para o sistema (4) são:

1. Para  $D_1 = D_2$ :

$$\Phi_1(w) = w^3 e^{-\frac{w^2}{4D_1}} (w^2 - 2D_1), \Phi_2(w) = 0 \text{ e } \Phi_3(w) = \mu w^3 e^{-\frac{w^2}{4D_1}}. \quad (5)$$

2. Para  $D_1 \neq D_2$ :

$$\Phi_1(w) = w^3 e^{-\frac{w^2}{4D_1}} (2D_1 - w^2), \Phi_2(w) = 0 \text{ e } \Phi_3(w) = w e^{-\frac{w^2}{4D_2}} + \frac{4D_1^2 \mu}{D_2 - D_1} w e^{-\frac{w^2}{4D_1}}. \quad (6)$$

Substituindo (5) e (6) em (3) e voltando as variáveis originais, obtem-se as duas soluções particulares do sistema (1) para o caso em que  $\lambda = 0$ .

## 4 Conclusões

Soluções particulares do sistema (1), que descrevem um caso extremo em que o câncer degradou toda a ECM, foram obtidas por meio da aplicação da técnica de simetrias de Lie. Logo, a técnica pode ser uma alternativa para se encontrar soluções analíticas de modelos matemáticos para invasão tumoral.

## Agradecimentos

O primeiro autor agradece à UFABC pelo apoio financeiro. O segundo autor agradece ao CNPq (processos 404912/2016-8 e 308516/2016-8) pelo auxílio financeiro.

## Referências

- [1] P. M. Altrock, L. L. Liu and F. Michor. The mathematics of cancer: integrating quantitative models, *Nat. Rev. Cancer*, 15:730–745, 2015.
- [2] A. R. A. Anderson, M. A. J. Chaplain, E. L. Newman, R. J. C Steele and A. M. Thompson. Mathematical modelling of tumour invasion and metastasis, *J. Theor. Med.*, 2:129–154, 2000.
- [3] G. Bluman, A. Cheviakov, and S.C. Anco. *Applications of Symmetry Methods to Partial Differential Equations*. Springer, New York, 2010.
- [4] A. Bortuli Junior, I. L. Freire e N. A. Maidana. Tumores Sólidos Localizados: Uma Abordagem Via Simetrias de Lie, *Proceeding Series of the Brazilian Society of Computational and Applied Mathematics*, volume 6, 2018.
- [5] J. J. Bravo-Cordero, L. Hodson and J. Condeelis. Directed cell invasion and migration during metastasis, *Curr. Opin. Cell Biol*, 24:277–283, 2012.
- [6] N. H. Ibragimov. *Elementary Lie group analysis and ordinary differential equations*. John Wiley and Sons, United Kingdom, 1999.