

Proceeding Series of the Brazilian Society of Computational and Applied Mathematics

Um Modelo Matemático Fracionário de Viroterapia no Tratamento de Tumores Agressivos

Robinson Tavoni ¹

IFSP, Departamento de Matemática e Educação, Araraquara

Pós-Graduação em Biometria, Unesp, Botucatu

Rubens de Figueiredo Camargo ²

Unesp, Faculdade de Ciências, Departamento de Matemática, Bauru

Paulo Fernando de Arruda Mancera ³

Unesp, Instituto de Biociências, Departamento de Bioestatística, Botucatu

Resumo. Este trabalho apresenta a versão fracionária de um modelo matemático para o tratamento de tumores agressivos através de terapia com vírus oncolítico. Também compara a estabilidade da solução do modelo de ordem inteira e fracionária. Além disso, mostra que, a modelagem fracionária para esse tipo de tratamento pode descrever, em alguns casos, um cenário de crescimento tumoral controlado.

Palavras-chave. Modelagem Fracionária, Estabilidade Fracionária, Vírus Oncolítico, Bio-matemática.

1 Introdução

O câncer é um grande problema de saúde pública em todo o mundo e é o resultado do crescimento incontrolável de células anormais. As células são como blocos de construção do corpo. Células normais se dividem para crescer a fim de manter a população celular em equilíbrio, repondo a morte celular. O câncer ocorre quando o crescimento ilimitado de células do corpo acontece rápido, mas também pode ocorrer quando as células perdem a capacidade de morrer. A doença pode ser causada, dentre outras, por substâncias químicas, excesso de consumo de bebida alcoólica, radiação solar e alterações genéticas [19]. Há vários tipos de cânceres, que podem se desenvolver em quase todos os órgãos ou tecidos, como pulmão, cólon, mama, pele, entre outros. Dados mostram que, em 2012, ocorreram 14,1 milhões de novos casos de cânceres mundiais (exceto câncer de pele) e 8,2 milhões de óbitos. Para 2018 estimava-se 600 mil novos casos da doença no Brasil, 1,8 milhões nos Estados Unidos e, mundialmente, 18,1 milhões de novos casos de câncer (17,0 milhões

¹robinson.tavoni@ifsp.edu.br

²rubens.camargo@unesp.br

³paulo.mancera@unesp.br

excluindo o câncer de pele não-melanoma) e 9,6 milhões de mortes por câncer (9,5 milhões excluindo câncer de pele não-melanoma) [3, 8, 15].

Tratamentos contra o câncer trazem muitos efeitos colaterais para o paciente. A quimioterapia e a radioterapia, por exemplo, matam células saudáveis do organismo, além das células cancerosas, debilitando muito a saúde da pessoa em tratamento. Uma nova forma de tratamento, sem danificar as células saudáveis, utiliza vírus no combate aos tumores. Os chamados vírus oncolíticos⁴ são vírus modificados através de engenharia genética para destruir células tumorais e induzir respostas imunes [6].

Bradbury (2001) [2] acreditava que nos próximos anos teria-se grandes avanços em vírus oncolíticos no tratamento de tumores e estavam em estudos cerca de dez deles e, havia indicações que a terapia com vírus oncolíticos funcionaria bem em combinação com outras terapias. Desde então os estudos avançaram muito e citamos alguns deles a seguir.

O vírus T-Vec (*Talimogene laherparepvec*), criado a partir da modificação do vírus herpes simplex tipo 1 (HSV-1) armado com GM-CSF⁵, foi o primeiro medicamento vírus oncolíticos aprovado nos EUA, em outubro de 2015, na Europa, em janeiro de 2016, e na Austrália, em maio do mesmo ano. O T-Vec cessa o crescimento do tumor, prolongando a sobrevida do paciente [7].

O carcinoma hepatocelular (CHC) é um tipo de câncer altamente agressivo e, quando a doença está em estágio avançado, resistente à radioterapia e às drogas citotóxicas convencionais. Numerosos vírus oncolíticos estão sendo testados em modelos pré-clínicos de CHC, com boa evidência direta e eficácia anti-tumoral [9].

O uso de vírus oncolíticos contra glioblastoma (câncer cerebral altamente letal) com Zika vírus (ZIKV)⁶ está em fase estudos em camundongos. Resultados preliminares mostraram que o ZIKV infectou e matou células-tronco de glioblastoma, preferencialmente, em relação à progênie diferenciada do tumor ou às células neuronais normais combatendo o tumor ou dando maior sobrevida. Assim, cepas geneticamente modificadas podem ter eficácia terapêutica para pacientes adultos com glioblastoma [11, 21].

Modelos matemáticos podem ajudar a entender as interações entre câncer e vírus, interpretar resultados experimentais e projetar novas experiências [1, 20]. E, embora não exista uma interpretação física e geométrica trivial para a derivada e a integral fracionária [17], as equações diferenciais de ordem fracionária estão naturalmente relacionadas a sistemas com memória, já que as derivadas fracionárias, geralmente, não são operadores locais, ou seja, o cálculo da derivada fracionária temporal em algum momento requer todo o anterior [4]. Como nesse tipo de tratamento e na imunoterapia há processos com memória [13, 16] e, além disso, equações diferenciais fracionárias podem nos ajudar a reduzir os erros decorrentes dos parâmetros modelando fenômenos da vida real [5]. Neste trabalho, utilizamos a modelagem fracionária para entender a dinâmica do tratamento com vírus oncolítico em

⁴“onco” significa câncer, e “lítico” significa destruir.

⁵Fator estimulante de colônias de granulócitos e macrófagos, também conhecido como fator estimulador de colônias 2, é uma glicoproteína monomérica secretada por macrófagos, células T, mastócitos, células natural killer, células endoteliais e fibroblastos que funciona como uma citocina.

⁶Zika vírus é um flavivírus, designação de um gênero de vírus que causa doenças no homem e em outros vertebrados, transmitidas por certos vetores (entre as doenças encontram-se a febre amarela, a dengue e a febre do Nilo Ocidental), que induz a morte celular e diferenciação de células precursoras neurais no feto em desenvolvimento.

um tumor agressivo.

2 Modelo

Jenner e Coster [10] propõem o modelo a seguir com três equações diferenciais ordinárias para o tratamento de um tumor agressivo através de terapia com vírus oncolítico. Seja o seguinte sistema de equações diferenciais ordinárias

$$\begin{cases} \frac{du}{dt} = ru - \beta uv \\ \frac{di}{dt} = \beta uv - d_I i \\ \frac{dv}{dt} = -d_v v + \alpha d_I i \end{cases}, \quad (1)$$

em que u e i representam, respectivamente, a população de células tumorais não infectadas e infectadas por partículas virais e v a população de vírus ao decorrer do tempo. Este sistema de equações diferenciais modela uma forma agressiva de tumor, admitindo que as células não infectadas, pelo vírus, do tumor replicam a uma taxa r proporcional à sua população. Biologicamente, esse crescimento exponencial do tumor é inviável devido às limitações de nutrientes e espaço. Contudo, o crescimento exponencial ainda pode ser visto como uma aproximação suficiente para o crescimento do tumor sob tratamento com um vírus oncolítico, já que a escala de tempo da interação entre partículas de vírus e células tumorais é curta [10]. A taxa de infecção da população de células tumorais não infectadas é proporcional ao produto das populações de vírus e células tumorais e que este ocorre com taxa β [12]. Além disso, admite-se que, uma vez infectadas, as células tumorais são incapazes de divisão e a partícula do vírus dentro da célula tem o controle da máquina celular para a auto-replicação. As células tumorais infectadas com vírus irão explodir devido à lise a uma taxa d_I , liberando a uma taxa α nova partículas de vírus. d_v representa a taxa de mortalidade das partículas virais.

O modelo (1) adimensionalizado é dado por [10]

$$\begin{cases} \frac{dU}{d\tau} = \varepsilon U - UV \\ \frac{dI}{d\tau} = UV - I \\ \frac{dV}{d\tau} = -mV + I \end{cases}, \quad (2)$$

com $U = \frac{\alpha\beta}{d_I}u$, $I = \frac{\alpha\beta}{d_I}i$, $V = \frac{\beta}{d_I}v$, $\tau = d_I t$, $\varepsilon = \frac{r}{d_I}$ e $m = \frac{d_v}{d_I}$.

Como o modelo (2) é adimensional, a sua versão fracionária é dada por [18]:

$$\begin{cases} D^\alpha U = \varepsilon U - UV \\ D^\alpha I = UV - I \\ D^\alpha V = -mV + I \end{cases}, \quad (3)$$

em que D^α é a derivada de Caputo de ordem α , $0 < \alpha \leq 1$.

O modelo de ordem inteira (1) e não inteira (3), $0 < \alpha \leq 1$, apresentam dois pontos de equilíbrio: $E_1 = (0, 0, 0)$ e $E_2 = (m, m\varepsilon, \varepsilon)$. A estabilidade para o modelo (1), de ordem inteira, é discutida em [10] e, de ordem fracionária (3), com $0 < \alpha < 1$, em [18].

3 Estabilidade e simulação numérica

Para este trabalho, escolhemos os seguintes parâmetros para o modelo (3): $\varepsilon = 0,5$, $m = 0,01$, $U_0 = 0,4$, $I_0 = 0,0243$ e $V_0 = 0,56$ [10], e analisamos o ponto de equilíbrio E_2 . A matriz jacobiana em E_2 é:

$$J(E_2) = \begin{pmatrix} 0 & 0 & -0,5 \\ 0,5 & -1 & 0,5 \\ 0 & 1 & -0,5 \end{pmatrix}.$$

A equação característica associada é $\lambda^3 + 1,5\lambda^2 + 0,25 = 0$. E, os autovalores são:

$$\lambda_1 = -1,598, \quad \lambda_{2,3} = 0,049 \pm 0,393i.$$

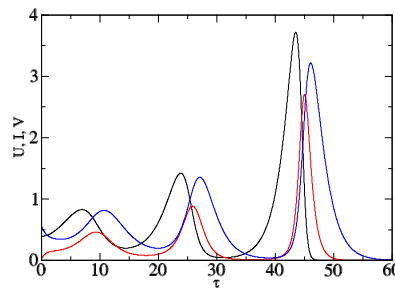


Figura 1: Dinâmica das células cancerosas não infectadas (preto), infectadas por partículas virais (vermelho) e partículas virais (azul) para $\alpha = 1$.

Portanto, o ponto de equilíbrio E_2 se torna estável para o modelo (3) de ordem α , para

$$\alpha < \frac{2}{\pi} \arctan \frac{0,393}{0,049} \simeq 0,921.$$

Pela Figura 1, com modelo de ordem inteira, é possível observar que a amplitude das oscilações cresce em todas as variáveis de interação entre os vírus oncolíticos e as células tumorais.

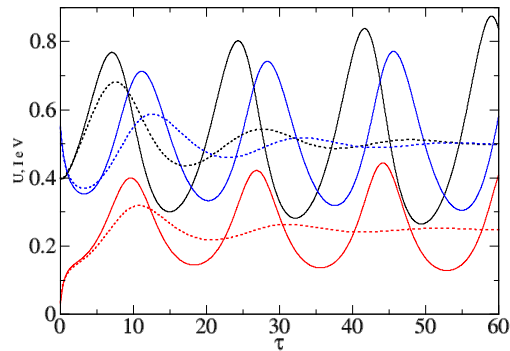


Figura 2: Dinâmica das células cancerosas não infectadas (preto), infectadas por partículas virais (vermelho) e partículas virais (azul) para $\alpha = 0,93$ (linha contínua) e $\alpha = 0,9$ (linha pontilhada).

Pelas Figuras 2 e 3, é possível observar que para $\alpha = 0,93$ o ponto de equilíbrio E_2 é instável e para $\alpha = 0,9$ é estável, o que está de acordo com o resultado analítico, pois

$$\alpha = 0,9 < \frac{2}{\pi} \arctan \frac{0,393}{0,049} = 0,921.$$

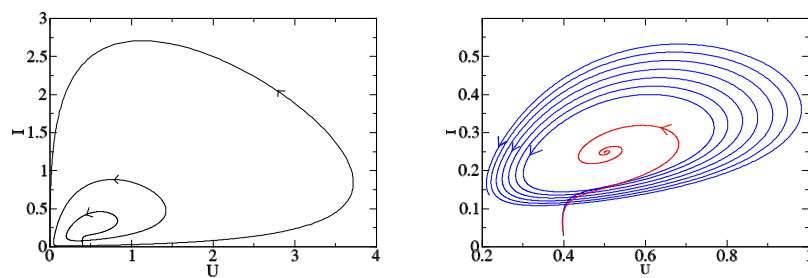


Figura 3: Retrato de fase: células cancerosas não infectadas \times células cancerosas infectadas, $\alpha = 1$ (preto); $\alpha = 0,93$ (azul) e $\alpha = 0,9$ (vermelho).

4 Considerações finais

Ao compararmos os resultados (ver Figuras 1, 2 e 3) para diferentes valores de α , é possível observar que a estabilidade está relacionada a ordem da derivada fracionária e

observamos também que, conforme a ordem da derivada diminui, ocorre um maior amortecimento do sistema com perdas de oscilações do sistemas. A versão fracionária descreveu melhor este cenário, pois além de capturar esse efeito de memória, demonstrou um cenário em que o tratamento controla o crescimento tumoral [14]. Pelo fato de, em algumas simulações, o modelo de ordem inteira apresentar um crescimento descontrolado das células com oscilações frequentes, em contrapartida, para valores convenientes de ordem da derivada, o modelo fracionário converge a um equilíbrio, que pode representar uma situação de controle ou remissão tumoral, e corrobora com a análise de estabilidade.

Referências

- [1] N. Bagheri, M. Shiina, D. A. Lauffenburger and W. M. Korn. A dynamical systems model for combinatorial cancer therapy enhances oncolytic adenovirus efficacy by MEK-inhibition, *PLoS Comput. Biol.*, 7(2):e1001085. DOI:10.1371/journal.pcbi.1001085.
- [2] J. Bradbury. Oncolytic viral anti-cancer therapy: a magic bullet? *The Lancet*, 357:614, 2001. DOI:10.1016/S0140-6736(05)71407-0.
- [3] F. Bray, J. Ferlay, I. Soerjomataram, R. L. Siegel, L. A. Torre and A. Jemal. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries, *CA: A Cancer J. for Clin.*, 58(6):394–424, 2018. DOI:10.3322/caac.21492.
- [4] R. F. Camargo e E. C. Oliveira. Cálculo fracionário, *Livraria da Física*, Sao Paulo, 2015.
- [5] L. C. Cardoso, F. L. P. Santos and R. F. Camargo. Analysis of fractional-order models for hepatitis B, *Comp. Appl. Math.*, 37(4):4570–4586, 2018. DOI:10.1007/s40314-018-0588-4.
- [6] E. Costanzi-Strauss e B. E. Strauss. Perspectivas da terapia gênica, *Rev. Med.*, 94(4):211–222, 2015. DOI:10.11606/issn.1679-9836.v94i4p211-222.
- [7] H. Fukuhara, Y. Ino and T. Todo. Oncolytic virus therapy: a new era of cancer treatment at dawn, *Cancer Sci.*, 107(10):1373–1379, 2016. DOI:10.1111/cas.13027.
- [8] INCA. *Estimativa 2018: incidência de câncer no Brasil*. INCA, Rio de Janeiro, 2017.
- [9] A. H. Jebar, F. Errington-Mais, R. G. Vile, J. Peter, A. A. Melcher and S. Griffin. Progress in clinical oncolytic virus-based therapy for hepatocellular carcinoma, *J. Gen. Virol.*, 96(7):1533–1550, 2015. DOI:10.1099/vir.0.000098.
- [10] A. L. Jenner, A. C. F. Coster, P. S. Kim and F. Frascoli. Treating cancerous cells with viruses: insights from a minimal model for oncolytic virotherapy, *Biomaths Lett.*, 5:S117–S136, 2018. DOI:10.1080/23737867.2018.1440977.

- [11] C. Kaid, E. Goulart, L. C. Caires-Júnior, B. H. S. Araujo, A. Soares-Schanoski, H. M. S. Bueno, K. A. T. Silva, R. M. Astray, A. F. Assoni, A. F. Ribeiro Júnior, D. C. Ventini, A. L. P. Puglia, R. P. Gomes, M. Zatz and O. K. Okamoto. Zika virus selectively kills aggressive human embryonal CNS tumor cells in vitro and in vivo, *Cancer Res.*, 78(12):3363–3374, 2018. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-17-3201.
- [12] A. S. Novozhilov, F. S. Berezovskaya, E. V. Koonin and G. P. Karev. Mathematical modeling of tumor therapy with oncolytic viruses: regimes with complete tumor elimination within the framework of deterministic models, *Biol. Direct.*, 1(1):6, 2006. DOI:10.1186/1745-6150-1-6
- [13] V. O. Pimentel, N. H. Rekers, A. Yaromin, N. G. Lieuwes, R. Biemans, C. M. L. Zegers, W. T. V. Germeraad, E. J. Van Limbergen, D. Neri, L J Dubois and P Lambin. OC-0051: Radiotherapy causes long-lasting antitumor immunological memory when combined with immunotherapy, *Radiother. Oncol.*, 127:S22, 2018. DOI:10.1016/S0167-8140(18)30361-X.
- [14] J M Ricca, A Oseledchyk, T Walther, C Liu, L Mangarin, T Merghoub, J D Wolchok and D Zamarin. Pre-existing immunity to oncolytic virus potentiates its immunotherapeutic efficacy, *Mol. Ther.*, 26(4):1008–1019, 2018. DOI:10.1016/j.ymthe.2018.01.019.
- [15] R. L. Siegel, K. D. Miller and A. Jemal. Cancer statistics, 2018, *CA: A Cancer J. for Clin.*, 68:7–30, 2018. DOI: 10.3322/caac.21442.
- [16] P. Sopasakis, H. Sarimveis, P. Macheras and A. Dokoumetzidis. Fractional calculus in pharmacokinetics, *J. Pharmacokinet. Pharmacodyn.*, 45(1):107–125, 2018. DOI:10.1007/s10928-017-9547-8.
- [17] M. H. Tavassoli, A. Tavassoli and M. R. O. Rahimi. The geometric and physical interpretation of fractional order derivatives of polynomial functions, *Differ. Geom.-Dyn. Syst.*, 15:93–104, 2013.
- [18] R. Tavoni, Modelos fracionários de terapia gênica para o tratamento do câncer. Tese de Doutorado, Instituto de Biociências, UNESP, Botucatu, 2019.
- [19] A. Tsygvintsev and S. Marino. A Mathematical Model of Gene Therapy for the Treatment of Cancer, *Mathematical Methods and Models in Biomedicine*, Springer New York, pages 367–385, 2013.
- [20] D. Wodarz and N. L. Komarova. Dynamics of cancer: mathematical foundations of oncology, *Gene therapy and oncolytic virus therapy*, World Scientific, 2014.
- [21] Z. Zhu, M. J. Gorman, L. D. McKenzie, D. Lisa, J. N. Chai, C. G. Hubert, B. C. Prager, E. Fernandez, J. M. Richner, R. Zhang, C. Shan, E. Tycksen, X. Tycksen, P. Y. Shi, M. S. Diamond, J. N. Rich and M. G. Chheda. Zika virus has oncolytic activity against glioblastoma stem cells, *J. Exp. Med.*, 214(10):2843–2857, 2017. DOI:10.1084/jem.20171093.