

Proceeding Series of the Brazilian Society of Computational and Applied Mathematics

Modelagem matemática aplicada à dinâmica de células imunológicas mediante a presença de populações tumorais

Louise Reips¹

Departamento de Matemática, UFSC, Blumenau, SC

Luiz Augusto Scheuermann França²

Graduando em Engenharia de Controle e Automação, UFSC, Blumenau, SC

Rafael Aleixo³

Departamento de Matemática, UFSC, Blumenau, SC

Resumo. O câncer é uma patologia que tem como característica a mutação de células saudáveis em células anormais (tumorais), desenvolvendo-se de forma desordenada e agressiva. Na presente investigação, apresenta-se um modelo matemático que descreve a interação do sistema imunológico com as células tumorais. O modelo inclui a atuação e ativação de células da imunidade inata, como macrófagos dos tipos I e II, e da imunidade adaptativa, tais quais linfócitos T e B, bem como aborda a produção e secreção de citocinas pró e anti-inflamatórias por tais células. Para tal, fez-se uso de um modelo matemático proposto em [1] e novas equações referentes ao crescimento populacional celular de eosinófilos, basófilos e mastócitos, buscando enriquecer a representação do fenômeno biológico em questão.

Palavras-chave. Câncer, imunologia, modelagem matemática.

1 Introdução

O câncer é uma patologia com alta taxa de mortalidade global [8], não havendo causas específicas, surgindo da mutação de células saudáveis em células anormais (tumorais) através de um processo denominado oncogênese. A Agência Internacional de Pesquisa em Câncer (IARC) classifica, entre os agentes causadores, fatores internos (intrínsecos do genótipo do indivíduo) e fatores externos (relacionados ao meio) que podem colaborar para que tal proliferação de células venha a surgir no organismo. Estima-se ainda que uma parcela considerável de indivíduos acaba desenvolvendo a doença no processo de senilidade, visto que, na velhice, a reparação celular é menos eficaz. Estudos mostram que, mediante a implantação de estratégias de combate à doença em estágios iniciais da patologia, o tratamento se torna mais adequado, permitindo um potencial aumento na taxa de sobrevivência do indivíduo, ressaltando a importância do estudo de tal fenômeno biológico.

Na busca por métodos alternativos à radioterapia e quimioterapia, pesquisas recentes de Institutos de Oncologia trazem consigo resultados promissores da aplicação de tratamentos imunoterápicos em indivíduos acometidos pelo câncer [5, 14]. Nesse sentido, a imunoterapia é um trata-

¹l.reips@ufsc.br

²scheuermannfranca@gmail.com

³rafael.aleixo@ufsc.br

mento que fortalece o sistema imunológico do paciente forçando o próprio organismo a combater células tumorais sem a introdução de compostos químicos, não havendo efeitos colaterais negativos.

Com isso em vista, diversos modelos matemáticos buscam descrever esses processos através do uso de equações diferenciais [2, 7, 11], na tentativa de aproximar corretamente a dinâmica da resposta imunológica inata-adaptativa frente a patógenos tumorais.

2 O sistema imunológico

Para compreender os efeitos da imunoterapia no organismo, é necessário, primeiramente, entender como o sistema imunológico funciona. O sistema imunológico é dividido em duas ramificações: a imunidade inata e a adaptativa. Os macrófagos, os neutrófilos e as células dendríticas (DCs) são exemplos de células que compõem o sistema inato imune, já os linfócitos tipos B e T fazem parte da imunidade adaptativa [10, 16]. A composição desses dois sistemas tem como objetivo destruir de modo eficaz agentes infecciosos e substâncias nocivas ao corpo humano. Entre as incumbências da imunidade inata, pode-se citar a síntese de proteínas, citocinas e quimiocinas, além da fagocitose. Essa imunidade compõe um conjunto de tarefas inerentes ao ser humano, sem a introdução de compostos exteriores ao indivíduo. Já a resposta imune adaptativa atua no que se refere à ativação de células altamente especializadas, tendo como uma das principais características a memória imune, ou seja, tendo o indivíduo sido exposto a uma patologia infecciosa específica uma vez, futuramente, em caso de reincidência, seu organismo agirá de modo rápido e eficiente, identificando o agente causador e atuando contra ele.

O modelo matemático aqui proposto busca explorar a dinâmica de atuação do sistema imunológico, envolvendo citocinas (pró e anti-inflamatórias) atuantes na ativação ou inibição de células imunológicas [2], visto que possuem um papel fundamental no combate à proliferação de células tumorais [10, 19].

3 Modelo matemático

Conforme citado anteriormente, apresenta-se aqui um modelo matemático que inclui a atuação e ativação de células inatas, como macrófagos dos tipos I e II e células *natural killers* (NKs), bem como células imunes adaptativas (do tipo T-Helper e T-citotóxicas), além de englobar também a produção e secreção de citocinas pró-inflamatórias (IL-12, IFN- γ , TNF- α) e anti-inflamatórias (IL-6, IL-10, IL-23, TGF- β) na atuação da resposta imunológica em populações de células tumorais. Para tal, faz-se uso de um modelo matemático proposto em [1] e são acrescentadas três novas equações, as quais referem-se à dinâmica de três células do sistema imune inato, sendo elas: eosinófilos, basófilos e mastócitos. A seguir, detalha-se cada uma das equações envolvidas, dando ênfase para as modificações sugeridas, com as respectivas considerações:

- C_i representa o efeito de saturação de células cancerígenas e é dado por $C_i = \frac{C}{(k + C)}$. Esse termo está presente nas equações propostas, onde k é o nível de saturação média de células cancerígenas estimuladas devido à resposta imune [7];
- O termo referente à proliferação das células, considera que as células tumorais e imunológicas têm crescimento logístico sob uma taxa α_i , até uma capacidade de suporte β_i [12];
- Células imunes adaptativas devem ser ativadas através da produção de compostos por outras células. As citocinas são substâncias que impulsionam a proliferação e ativação das células imunes [19], e podem ser produzidas por células imunes inatas, células T, neutrófilos, eosinófilos e basófilos [7];
- Todas as células que possuem alguma interação direta com as células tumorais necessitam de sua desativação, que ocorre a uma taxa δ_i ;
- As células modeladas têm um período de meia vida (semidesintegração) μ_i^{-1} e estão consideradas na parcela que representa a apoptose celular.

• **Equação para Macrófagos do tipo I (M_1) e II (M_2):**

Os macrófagos, de ambos os tipos, são ativados a uma taxa ρ_m devido à interação com células tumorais [19] e à produção das interleucinas TNF- α e IL-10 por outras populações celulares. A segunda parcela em ambas as equações representa a proliferação de macrófagos do tipo I e II, que é inibida pelas interleucinas IL-23, TGF- β e IFN- γ , a uma taxa η_3 e η_1 respectivamente. O fenômeno de apoptose também está presente nas equações abaixo, onde o parâmetro μ_m foi retirado de [4]. Diferentemente da equação que representa os macrófagos do tipo II (2), na equação (1) considera-se o termo $\delta_m M_1 C$, com δ_m estimado em [6], que se refere à necrose, ou seja, a desativação devido à interação com as células tumorais pelo fato de macrófagos do tipo I produzirem citocinas pró-inflamatórias.

$$\frac{dM_1}{dt} = \rho_m I_\alpha C_i + \frac{\alpha_m M_1 \left(1 - \frac{M_1}{\beta_m}\right)}{1 + \eta_3 (I_\beta + I_{23})} - \delta_m M_1 C - \mu_m M_1, \quad (1)$$

$$\frac{dM_2}{dt} = \rho_m I_{10} C_i + \frac{\alpha_m M_2 \left(1 - \frac{M_2}{\beta_m}\right)}{1 + \eta_1 I_\gamma} - \mu_m M_2. \quad (2)$$

• **Equação para células NK:**

As células NKs são ativadas a uma taxa ρ_k devido à interação com células tumorais [19]. Novamente, a segunda parcela se refere à proliferação de células, sendo essa inibida pelas interleucinas IL-23, TGF- β , com parâmetros α_K retirado de [22] e β_k de [12,20]. As parcelas seguintes se referem à necrose e apoptose, respectivamente, considerando uma taxa de desativação δ_K [6] e um período de meia vida μ_k [18].

$$\frac{dN_K}{dt} = \rho_K I_\alpha C_i + \frac{\alpha_K N_K \left(1 - \frac{N_K}{\beta_K}\right)}{1 + \eta_3 (I_\beta + I_{23})} - \delta_K N_K C - \mu_K N_K. \quad (3)$$

• **Equação para células T citotóxicas:**

As células T citotóxicas são ativadas a uma taxa ρ_8 devido à interação com células tumorais [19] através da interleucina IL-12. A proliferação de células é inibida pela interleucina TGF- β a uma taxa η_3 e os parâmetros α_t e β_t foram retirados de [20,22]. A necrose está relacionada a uma taxa de desativação δ_t [6] e um período de meia vida μ_8 [18].

$$\frac{dT_C}{dt} = \rho_8 I_{12} C_i + \frac{\alpha_t T_C \left(1 - \frac{T_C}{\beta_t}\right)}{1 + \eta_3 I_\beta} - \delta_t T_C C - \mu_8 T_C. \quad (4)$$

• **Equação para células T Helper Th0, Th1, Th2 e Th17:**

As células T Helper Th0 são ativadas a uma taxa ρ_t devido à interação com células tumorais [19] pela interleucina IL-12. Essas células (Th0) possuem uma particularidade, pois se diferenciam em células Th1, Th2 e Th17, que serão modeladas implicitamente como segue, e são ativadas à mesma taxa mas por interleucinas diferentes. A proliferação dessas células é inibida por interleucinas diferentes e a desativação está relacionada a uma taxa δ_t [6] e um período de meia vida μ_t [18]. As

equações referentes a essas células são dadas abaixo:

$$\frac{dT_0}{dt} = \rho_t I_{12} C_i + \frac{\alpha_t T_0 \left(1 - \frac{T_0}{\beta_t}\right)}{1 + \eta_3 I_\beta} - \delta_t T_0 C - \mu_t T_0, \quad (5)$$

$$\frac{dT_1}{dt} = \rho_t I_{12} T_0 + \frac{\alpha_t T_1 \left(1 - \frac{T_1}{\beta_t}\right)}{1 + (\eta_3 I_\beta + \eta_2 I_4)} - \delta_t T_1 C - \mu_t T_1, \quad (6)$$

$$\frac{dT_2}{dt} = \rho_t I_4 T_0 + \frac{\alpha_t T_2 \left(1 - \frac{T_2}{\beta_t}\right)}{1 + \eta_3 I_\beta} - \mu_t T_2, \quad (7)$$

$$\frac{dT_{17}}{dt} = \rho_t I_6 T_0 + \frac{\alpha_t T_{17} \left(1 - \frac{T_{17}}{\beta_t}\right)}{1 + \eta_1 I_\gamma} - \mu_t T_{17}. \quad (8)$$

3.1 Equação para eosinófilos

Os eosinófilos, bem como basófilos e mastócitos, podem produzir quantidades abundantes de IL-4, uma citocina que é sintetizada pelas células Th2. Além disso, eosinófilos também produzem citocinas do tipo IL-15, que são importantes no processo de crescimento tumoral visto que atuam no fator de crescimento de células NKs, proliferando-as e aumentando a liberação de interferon- γ (IFN- γ) pelas NKs. O IFN- γ é uma citocina capaz de ativar os macrófagos e é eficaz na inibição e progressão de tumores.

O fator de necrose tumoral (TNF) atua diretamente na apoptose dos eosinófilos [17], porém, não há pesquisas consistentes que demonstram como de fato isso ocorre. Tumores sólidos ou hematológicos (benignos ou malignos) são apontados como uma das causas comuns de eosinofilia, logo, fica evidente a importância de acrescentar-se tal equação no estudo de crescimento tumoral. Dessa forma, apesar dos eosinófilos atuarem diretamente em infecções parasitárias e reações alérgicas, indiretamente são ativados pelas células Th2 e influenciam as células NKs e macrófagos na presença de células tumorais [21]. Dessa forma, a equação referente aos eosinófilos, ignorando a ativação devido à processos parasitários, é dada por:

$$\frac{dE}{dt} = \phi_E I_5 C_i + \frac{\alpha_E E \left(1 - \frac{E}{\beta_E}\right)}{1 + \eta_3 I_\beta} - \delta_E E C - \mu_E E. \quad (9)$$

Os eosinófilos são ativados a uma taxa ϕ_E devido à presença de células cancerígenas [19] e ativados por células T através da produção de citocinas do tipo IL-5. A segunda parcela se refere à proliferação da população eosinofílica. Os eosinófilos crescem a uma taxa α_E até uma capacidade β_E , estimulada por IFN- γ , secretada pelas células NKs [19]. A proliferação dos eosinófilos é inibida a uma taxa η_3 , devido à citocinas TGF- β [15]. Os eosinófilos são desativados devido à interação com células cancerígenas a uma taxa δ_E [6] e tem uma meia vida de μ_E^{-1} [9], que correspondem as parcelas de necrose e apoptose (via receptores de morte), respectivamente.

3.2 Equação para mastócitos

Os mastócitos são células produtoras da interleucina IL-4, a qual interfere diretamente em células Th2, podendo atuar de modo inibidor ou promotor de células tumorais, dependendo do tipo patológico em questão [10], especialmente porque detém a capacidade de produzir substâncias que favorecem o desenvolvimento da angiogênese. Para esse estudo, considerou-se apenas a contribuição positiva dessas células, ignorando as contribuições relacionadas ao favorecimento da progressão tumoral. Certas doenças, como problemas cardiovasculares, cânceres e infecções agudas, acarretam

a liberação de intercessores mastocitários que atuam na resposta imunológica do paciente e, por esse motivo, inclui-se aqui uma equação para representar a contribuição de tais células no processo do estudo do desenvolvimento tumoral.

Os mastócitos originam-se na medula óssea através de um célula precursora ainda desconhecida [10,16] e produzem as interleucinas IL-5 (cujas células receptoras são os eosinófilos e linfócitos B), IL-10 (que tem como função a ativação de linfócitos B, mastócitos e Th2), além de IL-13. A equação referente aos mastócitos é dada como:

$$\frac{dM_A}{dt} = \phi_{M_A} I_\alpha C_i + \frac{\alpha_{M_A} M_A \left(1 - \frac{M_A}{\beta_{M_A}}\right)}{1 + \eta_3 I_\beta} - \delta_{M_A} M_A C - \mu_{M_A} M_A. \quad (10)$$

Os mastócitos são ativados a uma taxa ϕ_{M_A} [13,19] devido à presença de células cancerígenas, consideradas na primeira parcela da equação. O modelo considera, ainda, que a população mastocitária cresce a uma taxa α_{M_A} [22] até uma capacidade β_{M_A} [20] e sua proliferação é inibida a uma taxa η_3 , devido às citocinas TGF- β [10]. Os mastócitos são desativados a uma taxa δ_{M_A} [6] e tem uma meia-vida de $\mu_{M_A}^{-1}$ [9].

3.3 Equação para basófilos

Os basófilos correspondem de 0 a 2% do número total de leucócitos circulantes e estão associados a respostas do sistema imunológico contra parasitas (juntamente com os eosinófilos) e alérgenos. Porém, como respostas a alguns tipos específicos de doenças como o câncer, podem ocasionar um aumento considerável do número de basófilos no sangue (basofilia), devido à presença de processos inflamatórios [10]. Eles são responsáveis pela produção de interleucinas IL-4, que possuem a função de diferenciar células Th0 em Th2.

Como a presente investigação ponderou apenas processos tumorais, foi ignorada a ativação dessas células devido à processos alérgenos, levando em consideração apenas a influência de células NKs na população de basófilos. Sendo assim, a equação para os basófilos é dada por:

$$\frac{dB}{dt} = \phi_B I_8 C_i + \frac{\alpha_B B \left(1 - \frac{B}{\beta_B}\right)}{1 + \eta_3 I_\beta} - \delta_B B C - \mu_B B. \quad (11)$$

Os basófilos são ativados a uma taxa ϕ_B [13,19] devido à presença de células cancerígenas e crescem a uma taxa α_B [22] até uma capacidade β_B [20], com sua proliferação inibida a uma taxa η_3 , devido à citocinas TGF- β [10]. Os mastócitos são desativados a uma taxa δ_B [6] e tem uma meia-vida de μ_B^{-1} [9].

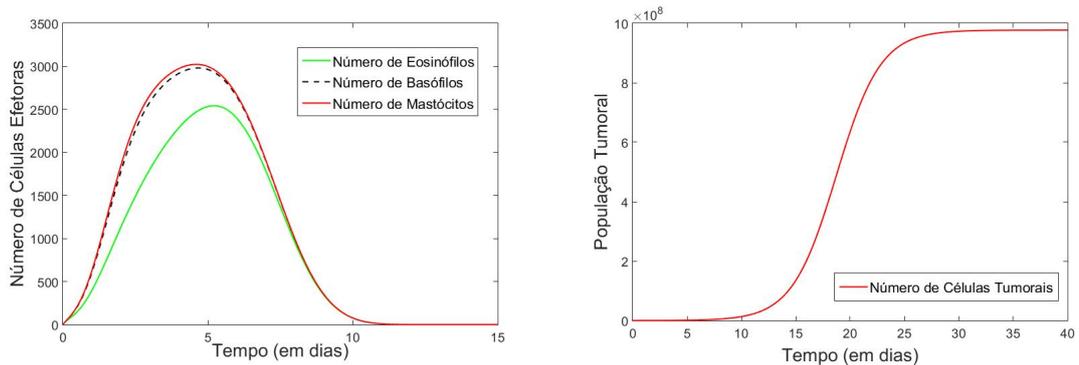
3.4 Equação para células cancerígenas

As células cancerígenas crescem a uma taxa α_C , até uma taxa de capacidade β_C [4,12,20]. A segunda parcela se refere à atuação de macrófagos M_2 , que impulsionam o crescimento da população tumoral a uma taxa θ_C [4]. Outras células cancerígenas podem ser fagocitadas por macrófagos do tipo 1 e destruídas pelas células efectoras como células citotóxicas, NKs, Th1, eosinófilos, basófilos e mastócitos, a uma taxa Λ_C [4], podendo inibir essa desativação através da produção de citocinas TGF- β [13]. Além disso, considera-se aqui o termo de apoptose a uma taxa μ_C estimada em [3]. A equação referente as células cancerígenas é fornecida por:

$$\frac{dC}{dt} = \alpha_C C \left(1 - \frac{C}{\beta_C}\right) + \theta_C M_2 C + \theta_1 P_C - \left[\frac{\Lambda_C (M_1 + N_K + T_C + T_1 + E + B + M_A)}{1 + \eta_3 I_\beta} + \mu_C \right] C. \quad (12)$$

4 Resultados numéricos

Para o sistema de equações diferenciais aqui proposto, considerou-se como condições iniciais o fato de que a população de células cancerígenas e células pertencentes ao sistema inato são diferentes de zero; já a população inicial de células referentes ao sistema imune adaptativo é considerada nula. Assumiu-se ainda que todas as soluções são não negativas para $t \geq 0$. Todos os parâmetros utilizados foram retirados da literatura, conforme experimentos relatados e podem ser facilmente encontrados nas referências citadas anteriormente. Mostra-se, abaixo, o crescimento populacional de células tumorais, além de eosinófilos, basófilos e mastócitos, fazendo uso do método numérico de Runge-Kutta de quarta ordem.



(a) População de eosinófilos, basófilos e mastócitos (b) População de células tumorais

Figura 1: Crescimento populacional de células tumorais, eosinófilos, basófilos e mastócitos.

5 Conclusões

Apresentamos um modelo matemático que descreve a dinâmica da resposta imunológica inata-adaptativa frente a patógenos tumorais. O modelo proposto, quando comparado a outros encontrados na literatura atualmente, apresenta novas equações referentes ao crescimento populacional celular de eosinófilos, basófilos e mastócitos. Tais equações levam em consideração uma extensa pesquisa bibliográfica para incluir as respectivas interleucinas concernentes relatadas em artigos médicos e biológicos encontrados na literatura. Experimentos numéricos apresentam os gráficos de crescimento populacional para essas três populações celulares e sua atuação na presença de células cancerígenas, com resultados que corroboram aos apresentados em [4] relativos à população celular tumoral.

Referências

- [1] Amima, I. M. Investigating tumour micro environment dynamics based on cytokine-mediated innate-adaptive immunity, Dissertação de Mestrado, Stellenbosch University, 2018.
- [2] Bellomo, N. and Preziosi, L. Modelling and mathematical problems related to tumor evolution and its interaction with the immune system, *Mathematical and Computer Modelling*, 32:413-452, 2000. DOI: 10.1016/S0895-7177(00)00143-6.
- [3] Benzekry, S., Lamont, C. et al. Classical mathematical models for description and prediction of experimental tumor growth, *PLoS Computational Biology*, 10:e1003800, 2014. DOI: 10.1371/journal.pcbi.1003800.

- [4] Breems, N. Y. den and Eftimie, R. The re-polarisation of M2 and M1 macrophages and its role on cancer outcomes, *Journal of Theoretical Biology*, 390:23–39, 2016. DOI: 10.1016/j.jtbi.2015.10.034.
- [5] Byrne, A. , Savas, P., et al. Tissue-resident memory T cells in breast cancer control and immunotherapy responses, *Nature R. Clinical Oncology*, 2020. DOI: 10.1038/s41571-020-0333-y.
- [6] Dieffenbach, A. , Jensen, E. R., Jamieson, A. M. and Raulet, D. H. Rae1 and H60 ligands of the NKG2d receptor stimulate tumour immunity, *Nature*, 413:165-171, 2001. DOI: 10.1038/35093109.
- [7] Eftimie, R. and Hamam, H. Modelling and investigation of the CD4+ T cells–macrophages paradox in melanoma immunotherapies, *Journal of Theoretical Biology*, 420:82-104, 2017. DOI: 10.1016/j.jtbi.2017.02.022.
- [8] Gupta, S., Harper, A., Ruan, Y., Barr, R., Frazier, A. L., Ferlay, J, Steliarova-Foucher, E. and Fidler-Benaoudia, M .M. International trends in the incidence of cancer among adolescents and young adults, *J. of the National Cancer Institute*, 2020. DOI: 10.1093/jnci/djaa007.
- [9] Keohane, E. M., Rodak, B. F., Smith, L. J. and Walenga, J. M. *Rodak's Hematology: clinical principles and applications, 5a. edição*. Elsevier Saunders, 2016.
- [10] Kindt, T. J., Goldsby, R. A., et al. *Kuby Immunology, 6a. edição*. W. H. Freeman, 2007.
- [11] Kirschner, D. and Panetta, J. C. Modeling immunotherapy of the tumor–immune interaction, *Journal of Mathematical Biology*, 37:235-252, 1998. DOI: 10.1007/s002850050127.
- [12] Kuznetsov, V. A., Makalkin, I. A., Taylor, M. A and Perelson, A. S. Nonlinear dynamics of immunogenic tumors: parameter estimation and global bifurcation analysis, *Bulletin of Mathematical Biology*, 56: 295-321, 1994. DOI: 10.1016/S0092-8240(05)80260-5.
- [13] Lippitz, B. E. Cytokine patterns in patients with cancer: a systematic review, *The Lancet Oncology*, 14:e218–e228, 2013. DOI: 10.1016/S1470-2045(12)70582-X.
- [14] Liu, E., Marin, D., et al. Use of CAR-Transduced Natural Killer Cells in CD19-Positive Lymphoid Tumors, *The New England Journal of Medicine*, 382:545-553, 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa1910607.
- [15] Mumm, J. and Oft, M. Cytokine-based transformation of immune surveillance into tumor-promoting inflammation, *Oncogene*, 27:5913–5919, 2008. DOI: 10.1038/onc.2008.275.
- [16] Murphy, K. *Imunobiologia de Janeway, 8a. edição*. Tradução: D. C. Machado, G. Renard, L. P. Gualdi; revisão técnica: D. C. Machado. Artmed, Porto Alegre, 2014.
- [17] Park, Y. M. and Bochner, B. S. Eosinophil Survival and Apoptosis in Health and Disease, *Allergy Asthma Immunology Research*, 2:87-101, 2010. DOI: 10.4168/aaair.2010.2.2.87.
- [18] Pillis, L. G., Radunskaya, A. E. and Wiseman, C. L. A validated mathematical model of cell-mediated immune response to tumor growth, *Cancer Research*, 65:7950-7958, 2005. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-05-0564.
- [19] Sompayrac, L. M. *How the immune system works*. John Wiley & Sons, Iowa, 2015.
- [20] Uhr, J. W., Tucker, T., et al. Cancer dormancy: studies of the murine BCL1 lymphoma, *Cancer Research*, 51:5045s–5053s, 1991.
- [21] Weller, P. F. and Lim, K. Human eosinophil-lymphocyte interactions, *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*, 92:173-182, 1997. DOI: 10.1590/S0074-02761997000800023.
- [22] Wilkie, K. P. and Hahnfeldt, P. Tumor-immune dynamics regulated in the microenvironment inform the transient nature of immune-induced tumor dormancy, *Cancer Research*, 73:3534-3544, 2013. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-12-4590.