Proceeding Series of the Brazilian Society of Computational and Applied Mathematics, v. 9, n. 1, 2022.

Trabalho apresentado no XLI CNMAC, Unicamp - Campinas - SP, 2022.

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

Investigações Numéricas de um modelo matemático de ordem fracionária para proliferação e exaustão de células CAR-T

Roniel Antonio de Araújo[1]
Programa de Pós-Graduação em Biometria, UNESP, Botucatu
Paulo Fernando de Arruda Mancera[2]
Instituto de Biociências, UNESP, Botucatu
Rubens de Figueiredo Camargo[3]
Departamento de Matemática, UNESP, Bauru

Apesar dos enormes avanços na terapia do câncer nos últimos anos, o câncer ainda é uma doença complexa de curar. Os tratamentos tradicionais de câncer, incluindo quimioterapia, radioterapia e cirurgia, têm um fraco efeito terapêutico, enfatizando a importância de empregar tratamentos inovadores como a terapia celular ativada. A célula T receptora de antígeno quimérico é um dos tipos mais prevalentes de terapia celular ativada que foi desenvolvida para direcionar linfócitos T para câncer (células CAR-T) [4]. Essa terapia mostrou-se promissora no tratamento de cânceres hematológicos e está atualmente sendo investigada para tumores sólidos, incluindo tumores cerebrais de glioma de alto grau [5].

O presente trabalho é baseado em [5], que propõe um modelo matemático da dinâmica predador-presa, que foi definido como um modelo de resposta ao tratamento de células T do receptor de antígeno quimérico em glioma. Esse modelo é composto pelo seguinte sistema de equações diferenciais:

$$\begin{cases} \dfrac{dX}{dt} = \rho X\left(1 - \dfrac{X}{K}\right) - \kappa_1 XY \\ \\ \dfrac{dY}{dt} = \kappa_2 XY - \theta Y \end{cases}, \tag{1}$$

em que X representa a densidade de células cancerosas, Y a densidade de células CAR-T, ρ a taxa de crescimento líquida de células cancerosas, K a capacidade de carga das células cancerosas, κ_1 a taxa de morte de células CAR-T ao encontrar o tumor, κ_2 a taxa líquida de proliferação e exaustão de células CAR-T quando estimuladas por células cancerígenas e θ o termo que representa a taxa de morte de células CAR-T.

É visto que a modelagem fracionária tem sido amplamente utilizada para generalizar e, em muitos casos, tornar mais precisa a modelagem usual. A razão mais comum encontrada para este tipo de generalização é que "quando se modela um determinado fenômeno é comum fazer algumas simplificações, geralmente essas simplificações, se consideradas no modelo, levam a uma diminuição da taxa de variação do fenômeno. Assim, ao invés de considerar vários fatores na equação, pode-se embutir sua influência na ordem da derivada" [2]. Vale resssaltar que, quando se faz a generalização

[1]ra.araujo@unesp.br
[2]paulo.mancera@unesp.br
[3]rubens.camargo@unesp.br

de um modelo idealizado por equações diferenciais ordinárias para o fracionário, esse processo requer especial atenção, pois ao fazer a substituição de um operador usual pela derivada fracionária, há um desbalanceamento das dimensões e unidades dos parâmetros do modelo original. Portanto, ao propormos a versão fracionária do modelo (1), adotamos a estratégia enfatizada em [1], ou seja, propômos a reformulação dos parâmetros de modo que a consistência dimensional do sistema dinâmico seja preservada, fazendo com que todos os parâmetros fossem elevado a α [3]. Assim, segue o modelo fracionário proposto:

$$\begin{cases} \mathrm{D}^{\alpha}X(t) = \rho^{\alpha}X\left(1 - \dfrac{X}{K^{\alpha}}\right) - \kappa_1^{\alpha}XY \\ \\ \mathrm{D}^{\alpha}Y(t) = \kappa_2^{\alpha}XY - \theta^{\alpha}Y \end{cases}, \tag{2}$$

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

Definição 0.1. *Seja $\alpha \in \mathbb{C}$ com $Re(\alpha) > 0$, n o menor inteiro maior que $Re(\alpha)$ e $\nu = n - \alpha$, ou seja, $0 < Re(\alpha) \leq 1$. Nessas condições, a derivada de ordem α de $f(t)$, segundo Caputo, denotada por D^{α}, é definida da seguinte maneira,*

$$\mathrm{D}^{\alpha}f(t) = {}_c\mathcal{I}_t^{\nu}[\mathrm{D}^n f(t)], \tag{3}$$

na qual D^n é a derivada de ordem n inteira e ${}_c\mathcal{I}_t^{\nu}$ é a integral segundo Riemann-Liouville.

O modelo (2) possui os seguintes pontos de equilíbrio:

$$P_1 = (0,0) \quad , \quad P_2 = (K^{\alpha}, 0) \quad \text{e} \quad P_3 = \left(\left(\frac{\theta}{\kappa_2}\right)^{\alpha}, \frac{\rho^{\alpha}\big((\kappa_2 K)^{\alpha} - \theta^{\alpha}\big)}{(\kappa_2\kappa_1 K)^{\alpha}}\right).$$

No modelo (1) foram estudados em [5]: pontos de equilíbrio, análise de estabilidade e simulações computacionais. Com esse trabalho, pretendemos seguir o mesmo caminho para o modelo (2), visando verificar o que se ganha, o que se perde e o que se transforma quando se usa a Derivada Fracionária.

Agradecimentos

Agradecemos o apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001. Número do Processo: 88887.604591/2021-00

Referências

[1] Amin Jajarmi e Dumitru Baleanu. "A new fractional analysis on the interaction of HIV with CD4+ T-cells". Em: **Chaos, Solitons & Fractals** 113 (2018), pp. 221–229.

[2] Lucas Kenjy Bazaglia Kuroda et al. "Unexpected behavior of Caputo fractional derivative". Em: **Computational and Applied Mathematics** 36.3 (2017), pp. 1173–1183.

[3] Vinıcius Machado Martinez. "Cálculo Fracionário aplicado à dinâmica do HIV: dados reais, estimação de parâmetros e estratégias computacionais." Em: (2020).

[4] Ali Zarezadeh Mehrabadi et al. "Therapeutic potential of CAR T cell in malignancies: A scoping review". Em: **Biomedicine & Pharmacotherapy** 146 (2022), p. 112512.

[5] Prativa Sahoo et al. "Mathematical deconvolution of CAR T-cell proliferation and exhaustion from real-time killing assay data". Em: **Journal of the Royal Society Interface** 17.162 (2020), p. 20190734.

