

Estudo da atuação do quimioterápico doxorrubicina para avaliação do comportamento celular tumoral em um modelo proposto

Milene K. Gubetti¹, Louise Reips²
 UFSC, Blumenau, SC

Incluem-se nos modelos [1, 2], propostos pelas autoras, termos de morte quimioterapêutica em cada uma das equações de população celular. Portanto, usa-se o termo de saturação $1 - \exp(-\phi_\varphi Q)$, $\varphi = M_1, M_2, N_K, T_C, T_0, T_1, T_2, T_{17}, D, C$ para representar a morte celular parcial devido à quimioterapia. Em concentrações relativamente baixas de droga, a taxa de morte é quase linear, enquanto em concentrações mais altas de droga, a taxa de morte se estabiliza [3, 4]. A terminologia matemática usada reflete as curvas dose-resposta propostas na literatura. Portanto, para cada população envolvida, a morte celular em razão da quimioterapia é representada por $K_\varphi(1 - \exp(-\phi_\varphi Q))\varphi$. Determina-se que a doxorrubicina representa um agente quimioterápico específico para permitir uma determinação mais precisa dos parâmetros. Define-se $v_Q(t)$ como a dose de doxorrubicina injetada por litro de volume corporal por dia (mg/l por dia). A equação diferencial ordinária acrescentada é dada por $dQ/dt = -\gamma_Q Q + v_Q(t)$, onde γ_Q é a taxa de excreção e eliminação da doxorrubicina. Substituindo as citocinas de estado quase estacionário [1] no modelo [2] e trabalhando com sua forma adimensional, produz-se:

$$\frac{dM_1}{dt} = \varphi_1(T_1 + D)C_i + \frac{\alpha_m M_1 \left(1 - \frac{M_1}{\beta_m}\right)}{1 + \pi_2 C + \pi_1 C} - \delta_m M_1 C - \mu_m M_1 - K_{M_1}(1 - \exp(-\phi_{M_1} Q))M_1, \quad (1)$$

$$\frac{dM_2}{dt} = \varphi_1 T_2 C_i + \frac{\alpha_m M_2 \left(1 - \frac{M_2}{\beta_m}\right)}{1 + \pi_0 T_1 + \pi_0 C} - \mu_m M_2 - K_{M_2}(1 - \exp(-\phi_{M_2} Q))M_2, \quad (2)$$

$$\frac{dN_K}{dt} = \varphi_1(M_1 + T_1 + D)C_i + \frac{\alpha_K N_K \left(1 - \frac{N_K}{\beta_K}\right)}{1 + \pi_2 C + \pi_1 C} - \delta_K N_K C - \mu_K N_K - K_{N_K}(1 - \exp(-\phi_{N_K} Q))N_K, \quad (3)$$

$$\frac{dT_C}{dt} = \varphi_2 D C_i + \frac{\alpha_t T_C \left(1 - \frac{T_C}{\beta_t}\right)}{1 + \pi_2 C} - \delta_t T_C C - \mu_8 T_C - K_{T_C}(1 - \exp(-\phi_{T_C} Q))T_C, \quad (4)$$

$$\frac{dT_0}{dt} = \varphi_3 D C_i + \frac{\alpha_t T_0 \left(1 - \frac{T_0}{\beta_t}\right)}{1 + \pi_2 C} - \delta_t T_0 C - \mu_t T_0 - K_{T_0}(1 - \exp(-\phi_{T_0} Q))T_0, \quad (5)$$

$$\frac{dT_1}{dt} = \varphi_3 D T_0 + \frac{\alpha_t T_1 \left(1 - \frac{T_1}{\beta_t}\right)}{1 + \pi_2 C + \pi_1 M_2} - \delta_t T_1 C - \mu_t T_1 - K_{T_1}(1 - \exp(-\phi_{T_1} Q))T_1, \quad (6)$$

$$\frac{dT_2}{dt} = \varphi_3 M_2 T_0 + \frac{\alpha_t T_2 \left(1 - \frac{T_2}{\beta_t}\right)}{1 + \pi_2 C} - \mu_t T_2 - K_{T_2}(1 - \exp(-\phi_{T_2} Q))T_2, \quad (7)$$

$$\frac{dT_{17}}{dt} = \varphi_3 M_2 T_0 + \frac{\alpha_t T_{17} \left(1 - \frac{T_{17}}{\beta_t}\right)}{1 + \pi_0 T_1 + \pi_0 T_C} - \mu_t T_{17} - K_{T_{17}}(1 - \exp(-\phi_{T_{17}} Q))T_{17}, \quad (8)$$

¹milene.gubetti@grad.ufsc.br

²l.reips@ufsc.br

$$\frac{dD}{dt} = \varphi_1(T_1 + M_1)C_i + \frac{\alpha_D D \left(1 - \frac{D}{\beta_D}\right)}{1 + \pi_2 T_2} - \delta_D DC - \mu_D D - K_D(1 - \exp(-\phi_D Q))D, \quad (9)$$

$$\frac{dC}{dt} = \alpha_C C \left(1 - \frac{C}{\beta_C}\right) + \theta_C M_2 C - \left[\frac{\Lambda_C(M_1 + N_K + T_C + T_1 + D)}{1 + \pi_2 C}\right] C - \mu_C C - K_C(1 - \exp(-\phi_C Q))C. \quad (10)$$

$$\frac{dQ}{dt} = -\gamma_Q Q + v_Q(t), \quad (11)$$

Os parâmetros utilizados foram retirados da literatura médica, como [5], e usa-se o método numérico Runge-Kutta de quinta ordem. O protocolo seguido corresponde à administração intravenosa de medicamentos a cada 21 dias a partir do dia 10, conforme a Figura 1. Para tal, considera-se que a população celular tumoral e pertencentes ao sistema inato é maior que zero e a população de células adaptativas é zero em $t = 0$.

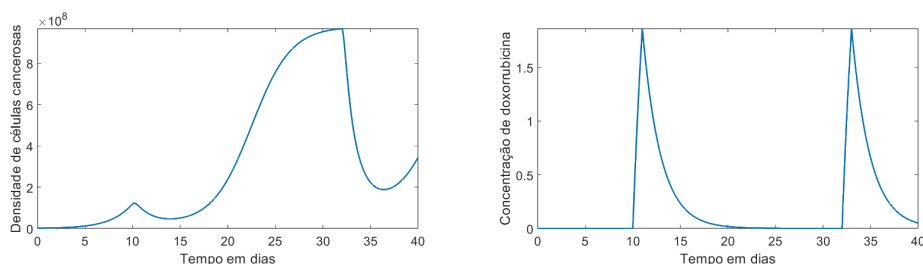


Figura 1: Densidade de células cancerígenas e concentração de doxorubicina.

O comportamento do quimioterápico está em consonância com as evidências descritas na literatura médica, a partir dos relatos de experiências com pacientes que possuem câncer. Esse medicamento nem sempre é eficaz na eliminação da patologia, pois vários protocolos requerem a coadministração de dois ou mais medicamentos ou terapias.

Referências

- [1] M. K. Gubetti e L. Reips. “Modelo matemático para a atividade imunológica com atuação de interleucinas aplicado ao estudo do câncer”. Em: **Proceeding Series of the Brazilian Society of Computational and Applied Mathematics**. 2022.
- [2] M. K. Gubetti e L. Reips. “Modelo matemático para a dinâmica imunológica celular incluindo células dendríticas”. Em: **Caderno de Resumos - J3M**. 2022, pp. 57–59.
- [3] L. G. de Pillis, W. Gu e A. E. Radunskaya. “Mixed immunotherapy and chemotherapy of tumors: modeling, applications and biological interpretations”. Em: **Journal of Theoretical Biology** 238 (2006), pp. 841–862. DOI: 10.1016/j.jtbi.2005.06.037.
- [4] L. de Pillis, K. Renee Fister, W. Gu, C. Collins, M. Daub, D. Gross, J. Moore e B. Preskill. “Mathematical model creation for cancer chemo-immunotherapy”. Em: **Computational and Mathematical Methods in Medicine** 3 (2009), pp. 165–184. DOI: 10.1080/17486700802216301.
- [5] A. Diefenbach, E. R. Jensen, A. M. Jamieson e D. H. Raulet. “Rae1 and H60 ligands of the NKG2d receptor stimulate tumour immunity”. Em: **Nature** (2001), pp. 165–171. DOI: 10.1038/35093109.