

Modelagem de Resistência aos Fármacos na Quimioterapia

Thaís M. O. Mendonça¹, Regina C. Almeida²

Laboratório Nacional de Computação Científica – LNCC, Petrópolis, RJ

Anna C. M. Resende³

Diagnósticos da América SA – DASA, São Paulo, SP

1 Introdução

A resistência aos fármacos no tratamento do câncer é um obstáculo para o sucesso do tratamento. Células cancerosas expostas a um fármaco podem adquirir resistência a múltiplas drogas devido à superexpressão da proteína transportadora glicoproteína-P (P-gp) [2, 3]. O mecanismo de transferência da P-gp pode ocorrer por contato entre células ou através de microvesículas (MVs), como investigado em [1, 3]. Considerando que a modelagem matemática pode ajudar na compreensão dos mecanismos de aquisição de resistência, neste trabalho avaliamos os modelos propostos em [1] e desenvolvemos novos modelos, cujos parâmetros foram estimados via inferência Bayesiana usando dados *in vitro* do crescimento de mistura de células em diversas proporções.

2 Materiais e Métodos

Os modelos matemáticos para o cenário *in vitro* de interesse consideram três diferentes fenótipos de células dependendo do nível de expressão do P-gp. As populações de células sensíveis ($S(t)$) e resistentes ($R(t)$) apresentam, respectivamente, baixa e alta expressão de P-gp. Nestas definições, t denota a variável tempo expressa em horas. Células sensíveis podem se tornar temporariamente resistentes ($S_R(t)$) pelo aumento da expressão do P-gp. Um dos modelos analisados neste trabalho considera também a concentração de MVs, denotada por $Q(t)$, que são capazes de aumentar a expressão de P-gp das células sensíveis, tornando-as resistentes temporariamente. A Tabela 1 sintetiza os modelos considerados, sendo que os dois primeiros foram propostos em [1]. Basicamente, a dinâmica de cada variável é representada pelo balanço entre o crescimento intrínseco e os mecanismos de resistência (aquisição e perda). O crescimento das populações de células é modelado de forma logística ($M1$, $M2$ e $M3$) ou exponencial ($M4$), o qual se justifica pois a análise é feita até um tempo inferior ao do pico do crescimento da mistura de células. A aquisição de resistência acontece por contato entre células sensíveis com células resistentes ($M2$, $M3$ e $M4$) ou com as MVs ($M1$). As células S_R eventualmente readquirem o fenótipo sensível pela redução da expressão de P-gp através da divisão celular. O crescimento das MVs depende exponencialmente das células permanentemente resistentes que expressam P-gp e decaem quando absorvidas pelas células sensíveis. Finalmente, o modelo $M3$ não distingue as células temporariamente resistentes, que não são identificadas experimentalmente.

Os parâmetros dos modelos foram estimados via inferência Bayesiana, usando distribuições *a priori* uniformes e função de verossimilhança Gaussiana. A calibração foi realizada em duas etapas: (i) estimamos os parâmetros do crescimento das células sensíveis e resistentes com dados

¹m.thais04@gmail.com

²rcca@lncc.br

³annaclaudia@gmail.com

independentes de cultura dessas células; (ii) mantendo fixos estes parâmetros, estimamos os demais utilizando os dados da mistura com os dois fenótipos.

Tabela 1: Descrição dos modelos utilizados neste trabalho. Os superescritos nos parâmetros os associam ao modelo, exceto para os parâmetros do crescimento, diferenciados por l e e , que denotam, respectivamente, crescimento logístico ou exponencial. A população total da mistura de células é denotada por N e $\dot{() } = d()/dt$.

Taxa de Variação	Crescimento	Resistência		Crescimento	Resistência	
		Aquisição	Perda		Aquisição	Perda
	Modelo M1 ($N = S + R + S_R$)			Modelo M2 ($N = S + R + S_R$)		
$\dot{S} =$	$+\frac{S}{\tau_s^l} \left(1 - \frac{R + S + S_R}{K}\right)$	$-\frac{SQ}{\tau_c^1}$	$+\frac{S_R}{\tau_*^1}$	$+\frac{S}{\tau_s^e} \left(1 - \frac{R + S + S_R}{K}\right)$	$-\frac{SR}{\tau_c^2}$	$+\frac{S_R}{\tau_*^2}$
$\dot{R} =$	$+\frac{R}{\tau_r^l} \left(1 - \frac{R + S + S_R}{K}\right)$			$+\frac{R}{\tau_r^e} \left(1 - \frac{R + S + S_R}{K}\right)$		
$\dot{S}_R =$	$+\frac{S_R}{\tau_r^l} \left(1 - \frac{R + S + S_R}{K}\right)$	$-\frac{S_R}{\tau_*^1}$	$+\frac{SQ}{\tau_c^1}$	$+\frac{S_R}{\tau_r^e} \left(1 - \frac{R + S + S_R}{K}\right)$	$-\frac{S_R}{\tau_*^2}$	$+\frac{SR}{\tau_c^2}$
$\dot{Q} =$	$+\lambda_1 R$	$-\lambda_2 S \left(\frac{Q}{Q_{th} + Q}\right)$				
	Modelo M3 ($N = S + R$)			Modelo M4 ($N = S + R + S_R$)		
$\dot{S} =$	$+\frac{S}{\tau_s^l} \left(1 - \frac{R + S}{K}\right)$	$-\frac{SR}{\tau_c^3}$	$+\frac{R}{\tau_*^3}$	$+\frac{S}{\tau_s^e}$	$-\frac{SR}{\tau_c^4}$	$+\frac{S_R}{\tau_*^4}$
$\dot{R} =$	$+\frac{R}{\tau_r^l} \left(1 - \frac{R + S}{K}\right)$	$-\frac{R}{\tau_*^3}$	$+\frac{SR}{\tau_c^3}$	$+\frac{R}{\tau_r^e}$		
$\dot{S}_R =$				$+\frac{S_R}{\tau_r^e}$	$-\frac{S_R}{\tau_*^4}$	$+\frac{SR}{\tau_c^4}$

3 Conclusão

Neste trabalho avaliamos quatro diferentes modelos para descrever a mistura *in vitro* de células sensíveis e resistentes, diferenciadas pela expressão da proteína P-gp. Apesar dos modelos serem globalmente identificáveis, a calibração se mostrou muito sensível aos níveis altos de ruído presentes nos dados experimentais disponíveis. Não observamos diferenças significativas entre os mecanismos de aquisição de resistência. Observamos que os modelos com crescimento logístico subestimam o crescimento da mistura ao longo do tempo, o que é parcialmente resolvido com o modelo de crescimento exponencial. A comparação sistemática entre os modelos está sendo realizada.

Acknowledgement: Thaís M. O. Mendonça agradece à CAPES 88887.601677/2021-00 pelo apoio financeiro.

Referências

- [1] M. R. Durán et al. “Transfer of Drug Resistance Characteristics Between Cancer Cell Subpopulations: A Study Using Simple Mathematical Models”. Em: **Bull Math Biol** 78 (2016), pp. 1218–1237. DOI: 10.1007/s11538-016-0182-0.
- [2] M. M. Gottesman et al. “Toward a Better Understanding of the Complexity of Cancer Drug Resistance”. Em: **Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.** 50 (2016), pp. 1–20. DOI: 10.1146/annurev-pharmtox-010715-103111.
- [3] A. Levchenko et al. “Intercellular transfer of P-glycoprotein mediates acquired multidrug resistance in tumor cells”. Em: **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America - PNAS** 102.6 (2005), pp. 1933–1938. DOI: 10.1073/pnas.0401851102.