

Análise de Sensibilidade da Dinâmica Tumoral

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

A análise de sensibilidade é uma forma de medir como pequenas mudanças nos parâmetros de entrada de um modelo matemático afetam a saída [2]. O objetivo do trabalho é analisar a sensibilidade da densidade de células tumorais (C) no modelo (3.2.2) da referência [1], em que os autores usam o pacote Flexible Modelling Environment desenvolvido por Soetaert e Petzoldt [3] para determinar os parâmetros importantes no modelo.

Qual é o impacto na saída de um modelo da mudança de um parâmetro ligeiramente em relação à sua média? A maneira mais fácil de investigar é através de um gráfico: aumenta-se ligeiramente cada parâmetro em 10% um de cada vez, executa-se o modelo com esses valores alterados e compara-se a saída com a saída original [2]. O modelo proposto por [1] contém dez equações diferenciais ordinárias capazes de prever a dinâmica das células imunes no ambiente tumoral. Nele, a taxa de crescimento natural das células tumorais, α_c , e sua capacidade de suporte, β_c , afetam quantas células tumorais existem. Aumentar os outros parâmetros, descritos na Tabela 1, em 10% tem pouco efeito sobre a quantidade de células tumorais (Figura 1).

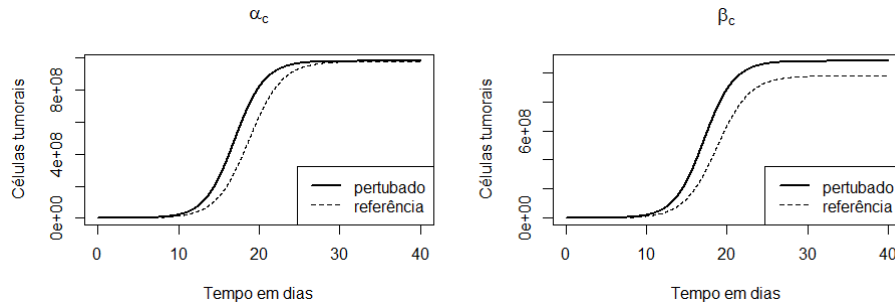


Figura 1: Impacto de um aumento de 10% no valor dos parâmetros α_c e β_c na densidade de C . Fonte: das autoras.

Em [2], transforma-se a informação gráfica em uma série de números chamados funções de sensibilidade. Essas funções mostram como cada variável y_i de um modelo é sensível a um único parâmetro θ_j , levando em conta o tamanho das variáveis Δy_i e a incerteza do parâmetro $\Delta \theta_j$: $S_{ij} = \frac{\Delta \theta_j}{\Delta y_i} \cdot \frac{\partial y_i}{\partial \theta_j}$. A combinação dos n parâmetros serve para diferenciar aqueles que são conhecidos com precisão dos que são mais incertos. Para um modelo resolvido numericamente, é mais fácil aproximar numericamente a mudança da saída em relação aos parâmetros: $\frac{\partial y_i}{\partial \theta_j} \approx \frac{y_i|_{\theta_j^*} - y_i|_{\theta_j}}{\theta_j^* - \theta_j}$, onde θ_j^* é o valor do parâmetro ligeiramente mudado ($\approx 1e-8$) e $y_i|_{\theta_j^*}$ é a saída do modelo ao usar esse valor. A sensibilidade geral da saída em relação a cada parâmetro pode ser calculada usando medidas, como:

$$\delta_i^{Sqr} = \sqrt{\frac{1}{n} \sum_{j=1}^n S_{ij}^2}, \quad \delta_i^{Abs} = \frac{1}{n} \sum_{j=1}^n |S_{ij}|. \quad (1)$$

¹milene.gubetti@grad.ufsc.br

²l.reips@ufsc.br

É importante que a solução numérica seja precisa. Caso contrário, as funções de sensibilidade podem ser apenas ruído. Por exemplo, ao usá-las com um modelo dinâmico usando métodos numéricos, definem-se as tolerâncias para um valor menor. Isso ajudará a verificar se os resultados de sensibilidade são coerentes [2].

Tabela 1: As medidas δ_i^{Sqr} e δ_i^{Abs} em $1e + 10$.

| Parâmetro | Descrição | δ_i^{Sqr} | δ_i^{Abs} |
|-------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|------------------|
| φ_1 | Taxa de ativação de células imunológicas M_1 , M_2 e N_K | 8,80 | 3,20 |
| φ_2 | Taxa de ativação de células imunológicas T_C | 6,80 | 3,60 |
| φ_3 | Taxa de ativação de células imunológicas T_0 , T_1 , T_2 e T_{17} | 9,10 | 3,40 |
| π_0 | Taxa de inibição das células M_2 e T_{17} | 6,90 | 3,50 |
| π_1 | Taxa de inibição das células M_1 , M_2 , N_K e T_1 | 6,80 | 3,60 |
| π_2 | Taxa de inibição das células M_1 , N_K , T_C , T_0 , T_1 , T_2 e C | 5,00 | 2,00 |
| α_m | Taxa de crescimento intrínseco dos macrófagos | 6,80 | 3,60 |
| α_k | Taxa de crescimento intrínseco das células <i>natural killer</i> | 6,60 | 2,90 |
| α_t | Taxa de crescimento intrínseco das células T | 6,60 | 2,90 |
| α_c | Taxa de crescimento intrínseco das células tumorais | 6,80 | 3,20 |
| β_m | Capacidade de carga dos macrófagos | 6,80 | 3,60 |
| β_k | Capacidade de carga das células <i>natural killer</i> | 4,90 | 2,00 |
| β_t | Capacidade de carga das células T | 2,70 | 1,10 |
| β_c | Capacidade de carga das células tumorais | 6,80 | 3,60 |
| δ_m | Taxa de inativação dos macrófagos devido às suas interações com células tumorais | 9,30 | 4,10 |
| δ_k | Taxa de inativação das células <i>natural killer</i> devido às suas interações com células tumorais | 8,00 | 4,60 |
| δ_t | Taxa de inativação das células T devido às suas interações com células tumorais | 9,30 | 4,20 |
| μ_k | Taxa de morte natural das células <i>natural killer</i> | 6,80 | 3,60 |
| μ_m | Taxa de morte natural dos macrófagos | 1,90 | 0,78 |
| μ_8 | Taxa de morte natural das células T citotóxicas | 1,30 | 0,48 |
| μ_t | Taxa de morte natural das células T | 2,00 | 0,82 |
| μ_i | Taxa de morte natural das células pré-cancerígenas | 6,80 | 3,60 |
| μ_c | Taxa de morte natural das células tumorais | 6,60 | 2,90 |
| κ | Nível de meia saturação das células cancerígenas | 6,90 | 3,50 |
| Λ_c | Taxa de inativação de células tumorais devido à sua interação com células efectoras | 6,80 | 3,60 |
| θ_c | Taxa de produção de novas células tumorais por macrófagos | 7,30 | 3,60 |
| θ_i | Taxa de produção de novas células tumorais por células pré-cancerígenas | 6,80 | 3,60 |

Isso permite classificar no modelo [1] a importância dos diferentes parâmetros de acordo com a sensibilidade decrescente (Tabela 1). Alguns dos parâmetros que não foram observados por [1], incluindo π_1 e π_2 , foram identificados como sensíveis. Enquanto outros, como μ_i , μ_c e θ_i , estão relacionados ao número básico de reprodução R_0 - número médio de células imunes infectadas produzidas por uma única célula tumoral - calculado em [1].

Referências

- [1] I. M. Amima. “Investigating tumour micro environment dynamics based on cytokine-mediated innate-adaptive immunity”. Tese de doutorado. Stellenbosch: Stellenbosch University, 2018.
- [2] K. Soetaert e P. M. Herman. **A practical guide to ecological modelling: using R as a simulation platform**. Vol. 7. 7. Springer, 2009. ISBN: 978-1-4020-8624-3.
- [3] K. Soetaert e T. Petzoldt. “Inverse Modelling, Sensitivity and Monte Carlo Analysis in R Using Package FME”. Em: **Journal of Statistical Software** 33.3 (2010), pp. 1–28. DOI: 10.18637/jss.v033.i03.