

Estudo sobre modelagem matemática baseado na dinâmica do sistema imunológico humano mediante a exposição tumoral



Barbara da Paixão Perez Rodrigues & Vinícius Francisco Wasques
 Ilum Escola de Ciência - Centro Nacional de Pesquisa em Energia e Materiais (CNPEM)
 E-mail: barbara220040@ilum.cnpem.br

Introdução

O surgimento de populações cancerígenas no organismo humano é um grande problema para a manutenção da saúde humana. Com isso, a prevenção e a solução para esta patologia é o foco de muitos estudos na ciência.

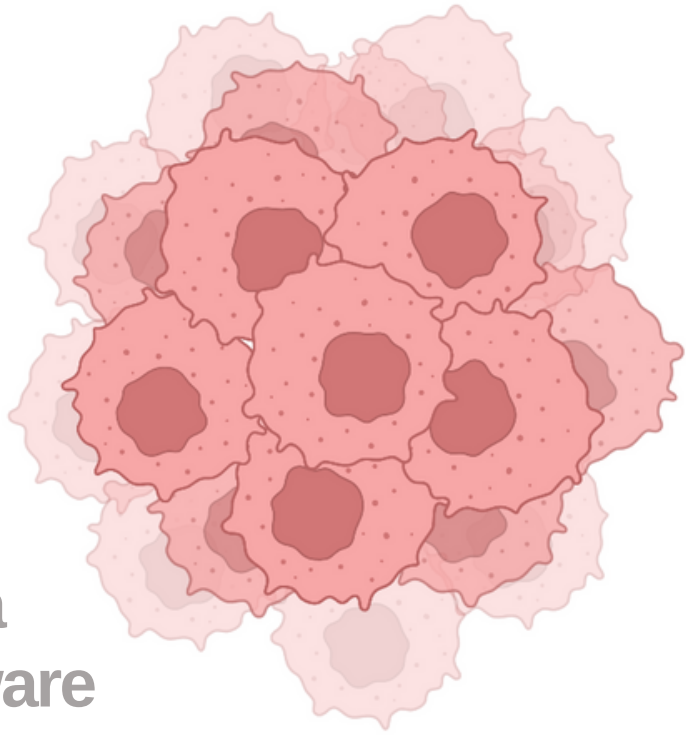


Imagem feita a partir do software Biorender

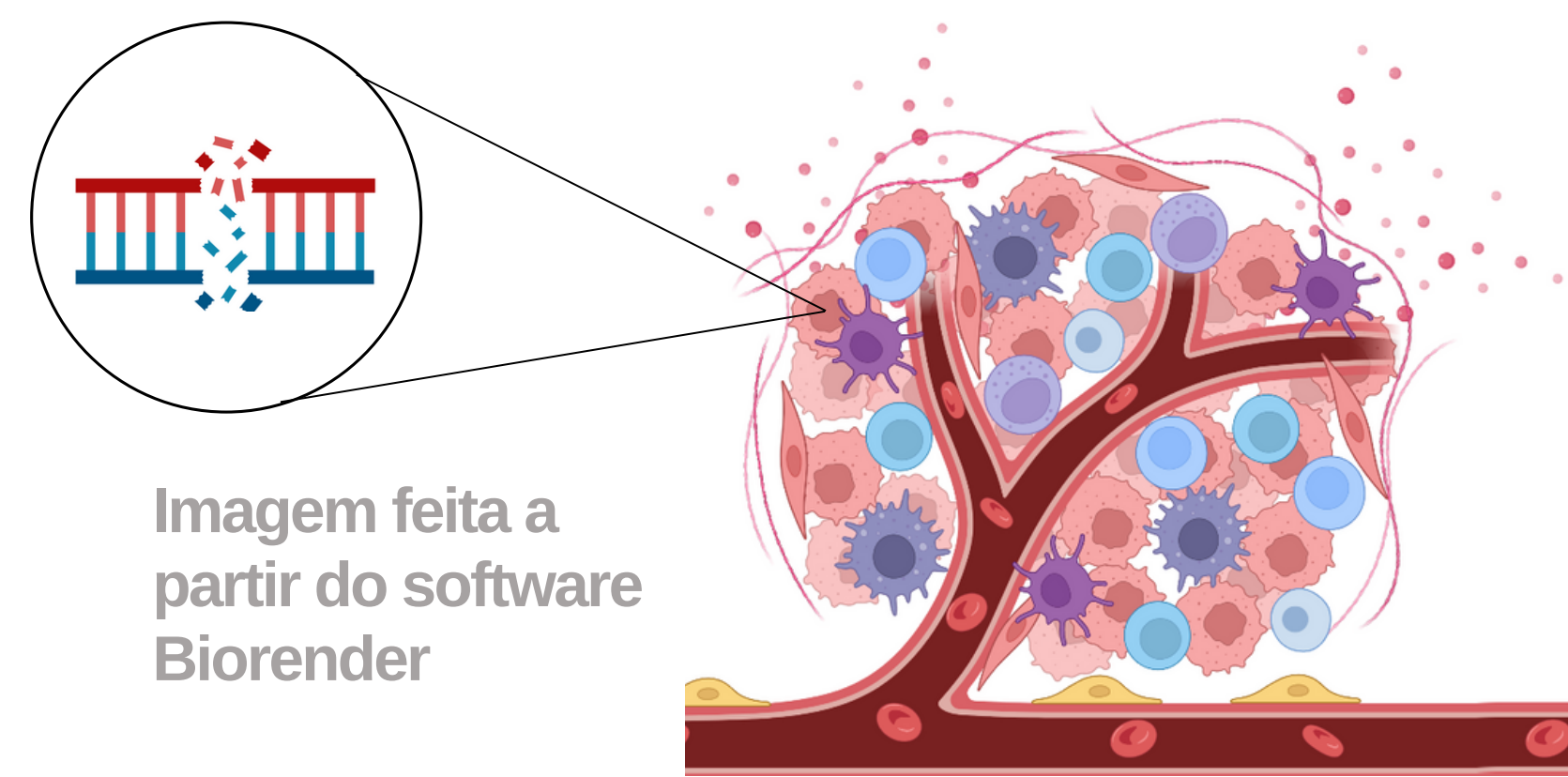


Imagem feita a partir do software Biorender

Esse fenômeno ocorre a partir do processo de mutação sem reparo de partes específicas do material genético presente no núcleo celular. Posterior a esse processo, o corpo inicia uma busca por modos de converter esse problema e para isso o sistema imunológico do indivíduo é ativado e os mais diversos linfócitos, células de combate a invasores, são ativados.

Neste trabalho temos como objetivo, então, mostrar como que todo esse mecanismo pode ser descrito por modelos matemáticos que permitam a compreensão e análise do crescimento tanto das células imunológicas, quanto cancerígenas. Com isso, torna-se possível o desenvolvimento de melhores estratégias para o controle e tratamento da patologia.



Imagem feita a partir do software Biorender

Modelagem

Para o estudo do modelo utilizamos inicialmente o trabalho de Louise Reips "Modelagem matemática aplicada à dinâmica de células imunológicas mediante a presença de populações tumorais" como fonte.

O problema estudado consiste em um sistema de equações que englobam as principais células imunológicas que atuam mediante a presença de tumores, sendo elas divididas em pró-inflamatórias, anti-inflamatórias, adaptativas e inatas.

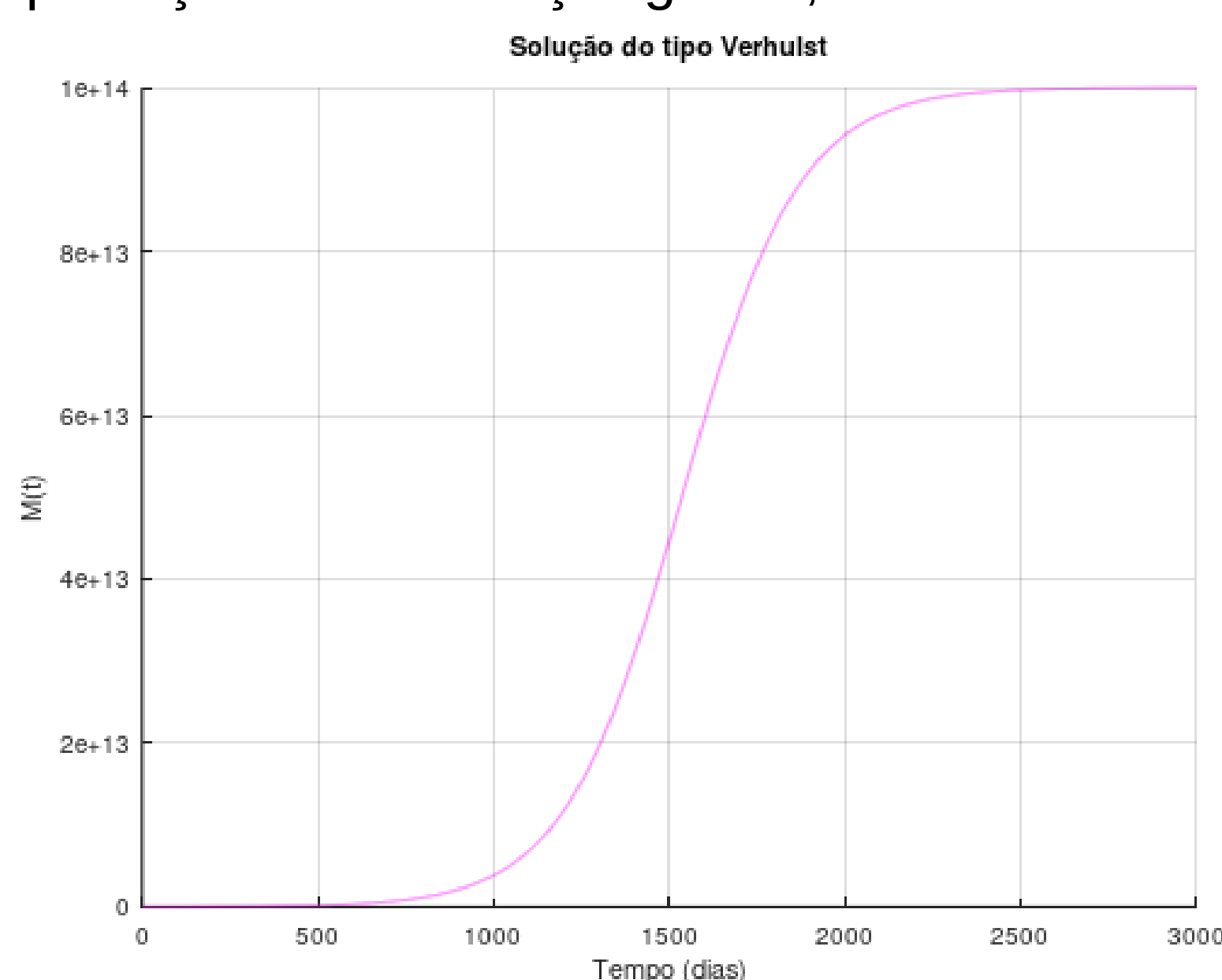
Então, com informações a respeito delas pode-se obter o modelo que é descrito por equações diferenciais, por exemplo as EDOs abaixo:

$$\begin{cases} \frac{dM_1}{dt} = \rho_m I_{\alpha} C_i + \frac{\alpha_m M_1 (1 - \frac{M_1}{\beta_m})}{1 + \eta_3 (I_{\beta} + I_{23})} - \delta_m M_1 C - \mu_m M_1 \\ \frac{dM_2}{dt} = \rho_m I_{10} C_i + \frac{\alpha_m M_2 (1 - \frac{M_2}{\beta_m})}{1 + \eta_1 I_{\gamma}} - \mu_m M_2 \\ \frac{dT_c}{dt} = \rho_{\delta} I_{12} C_i + \frac{\alpha_t T_c (1 - \frac{T_c}{\beta_t})}{1 + \eta_3 I_{\beta}} - \delta_t T_c C - \mu_{\delta} T_c \end{cases}$$

Ademais, também foi feito o uso do modelo descritivo do crescimento da população tumoral,

$$\frac{dC}{dt} = \alpha_c C \left(1 - \frac{C}{\beta_c}\right) + \theta_c M_2 C + \theta_1 P_C - \left[\frac{\Lambda_c (M_1 + N_K + T_c + T_1 + E + B + M_A)}{1 + \eta_3 I_{\beta}} + \mu_c \right] C$$

A partir das expressões, nos direcionamos ao entendimento de cada uma de suas parcelas com foco no modelo logístico presente em todas, o de Verhulst. Isso com o fim de entender seu comportamento no problema e o significado de cada um dos seus elementos, bem como a produção de sua solução gráfica,



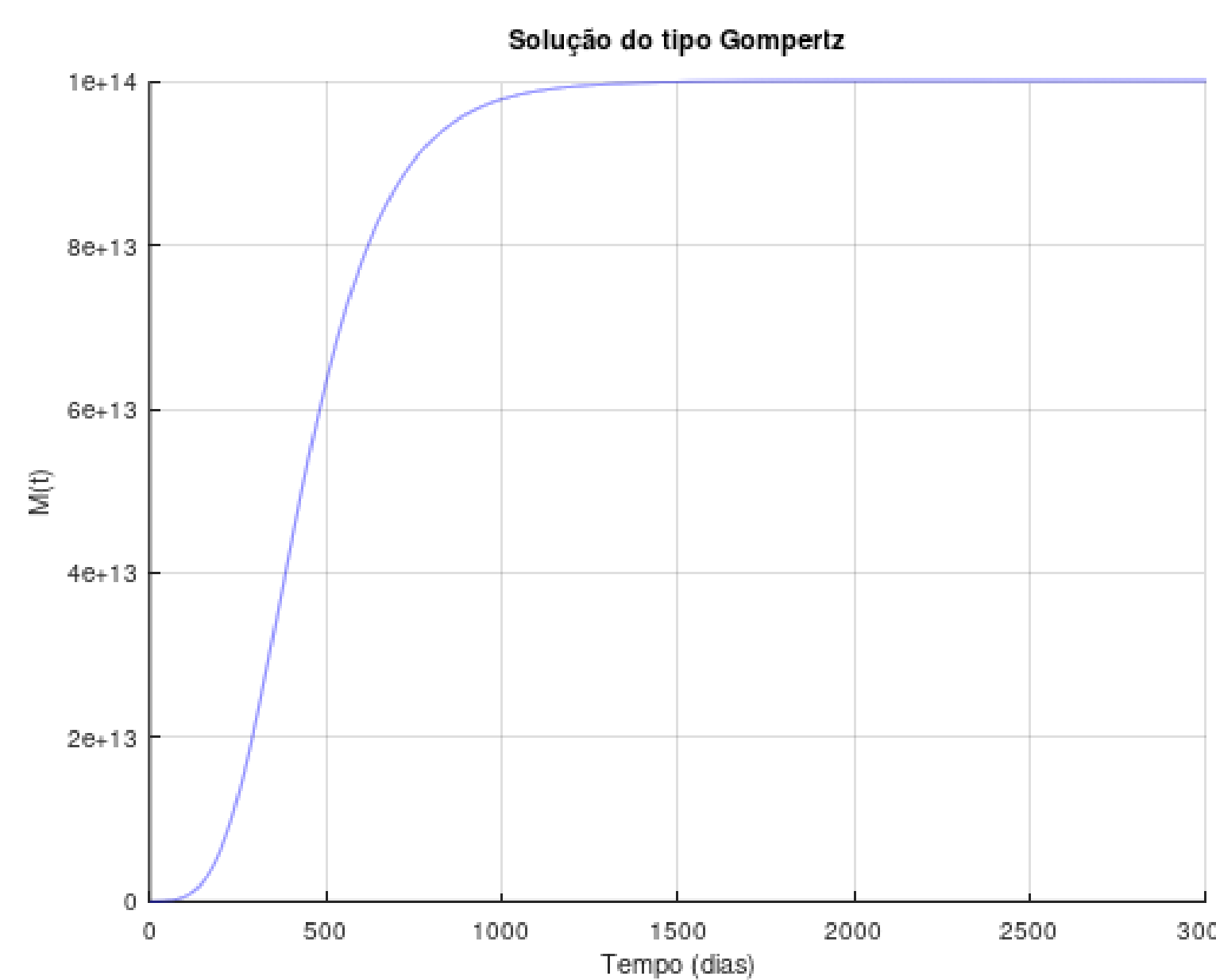
Solução de Verhulst produzida de forma autoral utilizando o software Octave (GUI)

Modelo proposto

Diante do conhecimento obtido a partir das equações, expostas acima, passamos a fazer uma análise de variados modelos pensando em diferentes estágios do câncer.

Resolvemos propor, então, nos baseando em pesquisa bibliográfica, o modelo de Gompertz devido ao seu fator logarítmico que torna o crescimento mais lento no início e no final de determinado período. Dessa forma fizemos essa modificação na EDO que descreve o tumor e observamos a solução produzida por ele utilizando valores presentes na literatura.

$$\frac{dC}{dt} = \alpha_c C \ln\left(\frac{\beta_c}{C}\right) + \theta_c M_2 C + \theta_1 P_C - \left[\frac{\Lambda_c (M_1 + N_K + T_c + T_1 + E + B + M_A)}{1 + \eta_3 I_{\beta}} + \mu_c \right] C$$

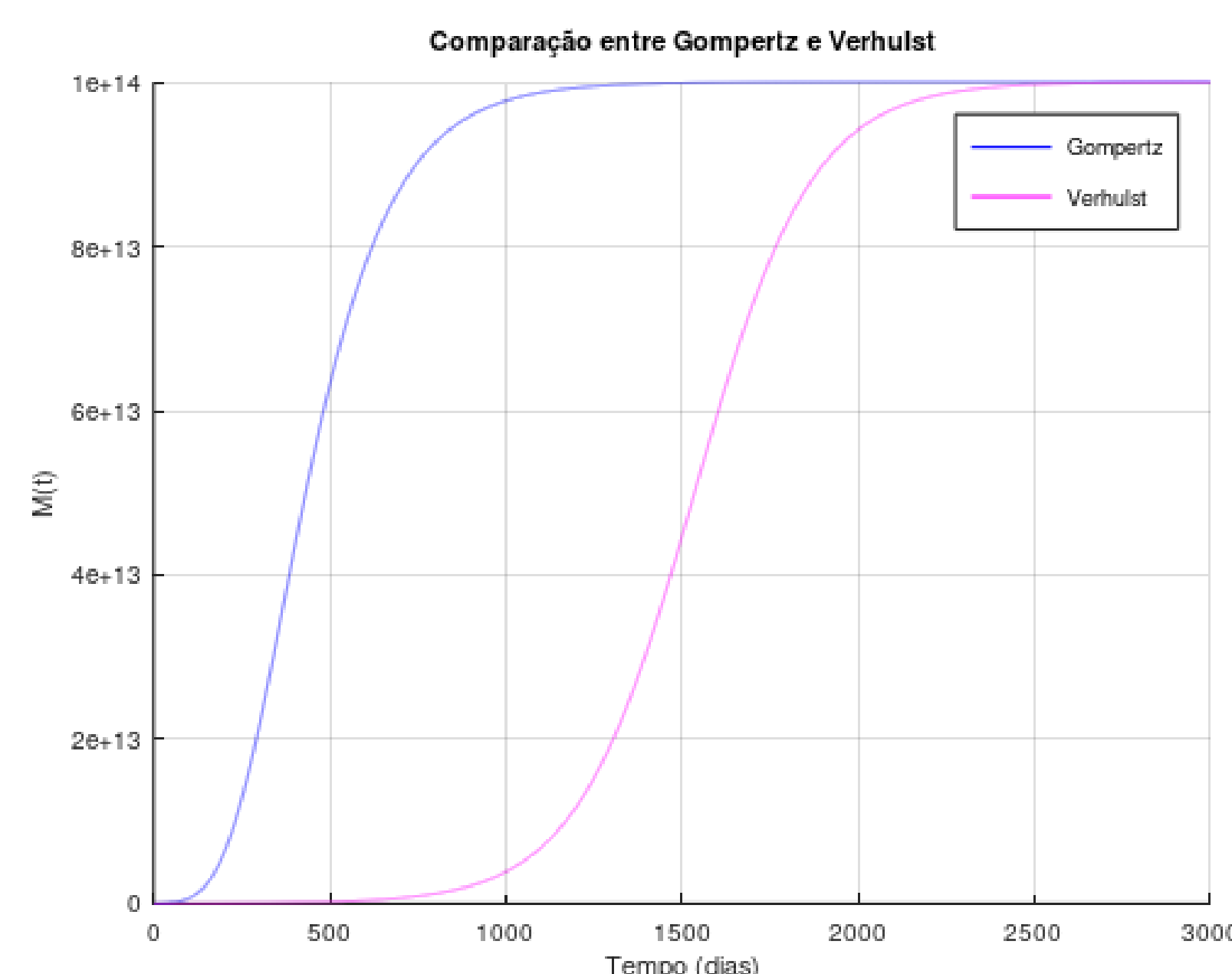


Solução de Gompertz produzida de forma autoral utilizando o software Octave (GUI)

Discussão dos modelos

Com o resultado dos dois modelos, foi possível compará-los e analisar o quão fiel estavam do problema.

Pudemos observar que os dois representam muito bem populações tumorais, atingindo em certo ponto uma estabilidade correspondente a capacidade de suporte conforme a limitação de nutrientes do ambiente em que o tumor se encontra. No entanto, também foi possível observar uma diferença entre eles correspondente a velocidade do desenvolvimento do câncer em cada caso. Sendo a do modelo de Gompertz maior que a de Verhulst.



Comparação entre a solução de Gompertz e Verhulst produzida de forma autoral utilizando o software Octave (GUI)

Considerações finais

Por fim, chegamos a conclusão de que o modelo de Gompertz é o mais adequado para a fase inicial do câncer em que há uma pequena quantidade de células formando uma massa baixa e sólida e assim cresce de forma mais acelerada com as células se dividindo mais em um menor tempo.

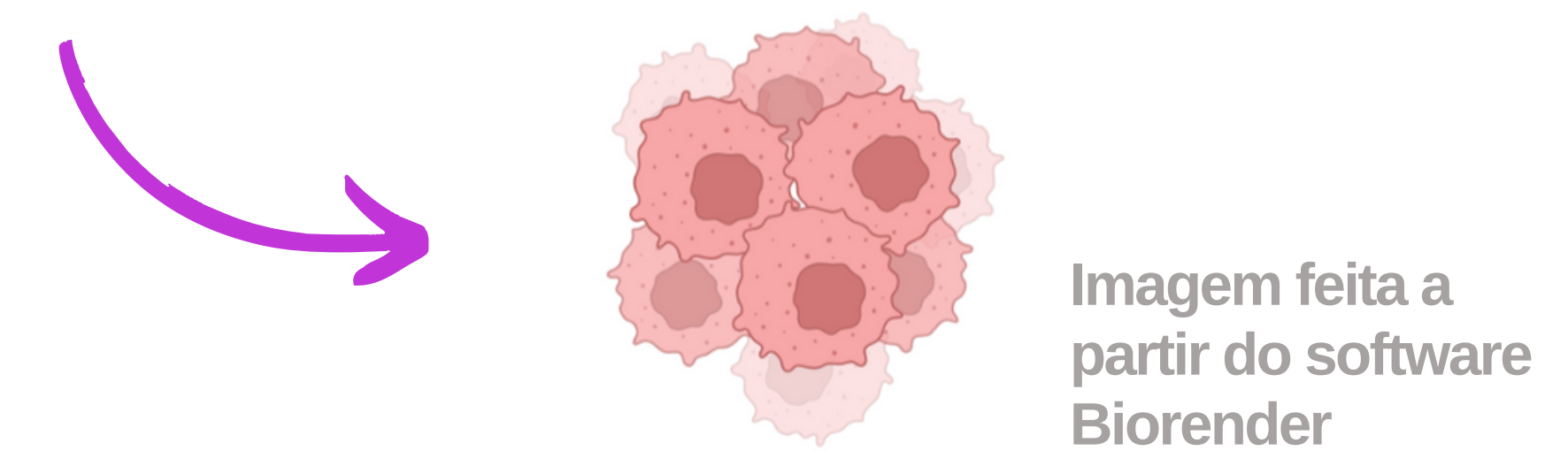


Imagem feita a partir do software Biorender

No entanto, para fases mais avançadas em que o tumor já está grande, vascularizado e em metástase, o mais adequado é utilizar o modelo de Verhulst que demonstra um desenvolvimento mais lento.

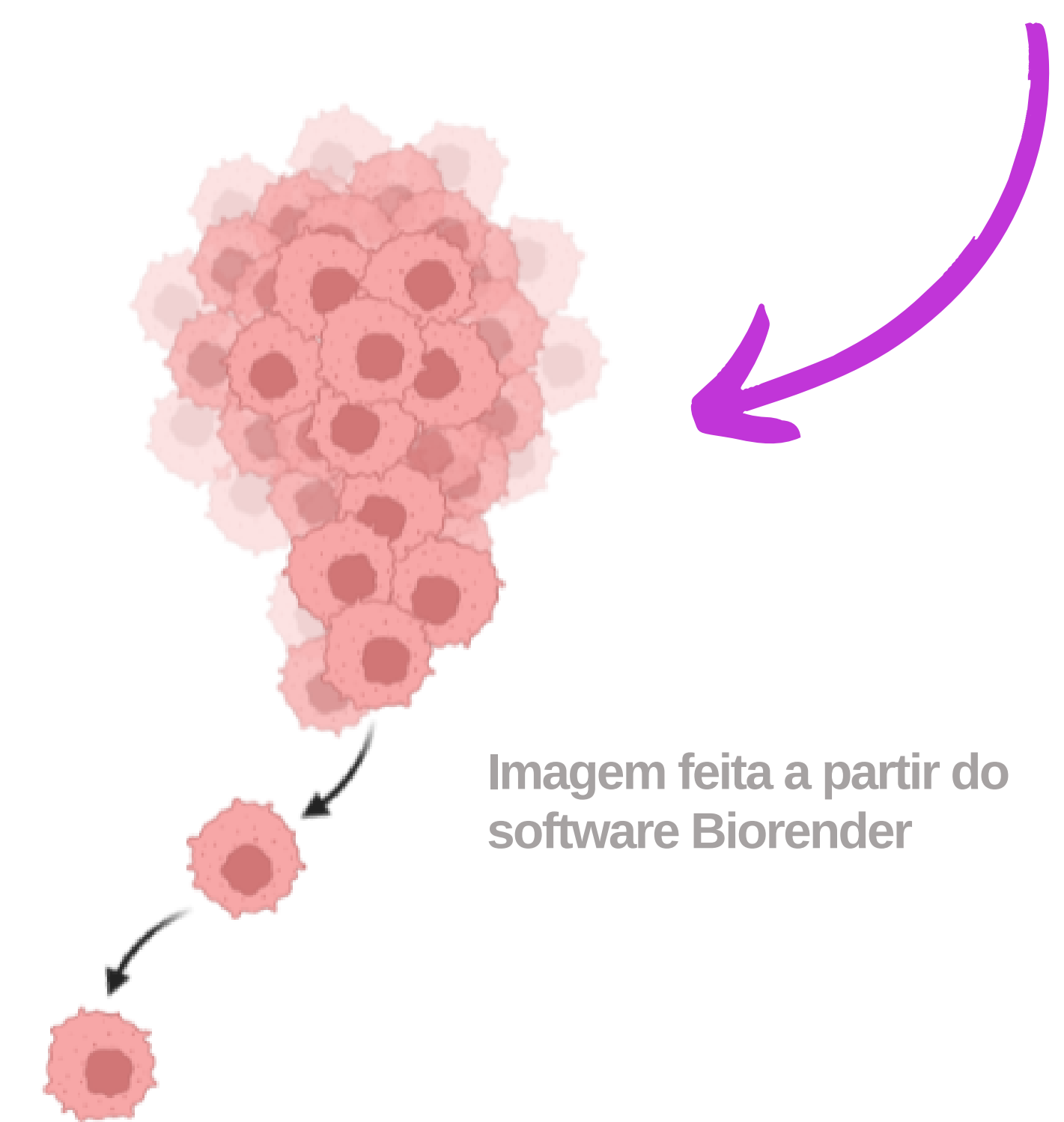


Imagem feita a partir do software Biorender

Agradecimentos

Agradecemos à Ilum Escola de Ciência e ao CNPEM pelo apoio financeiro dado para a produção do pôster.

Referências

- [1] BRITTON, Nicholas Ferris. Essential Mathematical Biology. London: Springer London, 2003. (Springer Undergraduate Mathematics Series). Disponível em: <<http://link.springer.com/10.1007/978-1-4471-0049-2>>. Acesso em: 10 jan. 2023.
- [2] Amima. Investigating tumour micro environment dynamics based on cytokine-mediated innate-adaptive immunity. Master's thesis, Stellenbosch University, África do Sul, 2018.
- [3] W. E. Boyce and R. C. DiPrima. Elementary Differential Equations and Boundary Value Problems. John Wiley & Sons, 2009.
- [4] Reips, L. A. S. França, and R. Aleixo. Modelagem matemática aplicada à dinâmica de células imunológicas mediante a presença de populações tumorais. In Proceeding Series of the Brazilian Society of Computational and Applied Mathematics, volume 8, pages 1–7, São Carlos, 2021. SBMAC.
- [5] L. Edelstein-Keshet. Mathematical Models in Biology. SIAM, 1988.