

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

---

## Modelagem matemática e estudo da estabilidade de um sistema em imuno-oncologia: uma abordagem teórica

S. Palomino<sup>1</sup>

Departamento de Matemática, UFSC, Florianópolis, SC, Brasil

J. C. Samamé-Pérez-Vargas<sup>2</sup>

Oncologista Médico, Hospital Nacional Arzobispo Loayza, Lima, Perú

**Resumo.** O câncer é uma questão de prioridade pública que affige o mundo e muitos esforços através da pesquisa científica estão sendo realizados para o seu combate. Nesse sentido, a imunoterapia, como tratamento em imuno-oncologia, é considerada como modalidade terapêutica praticada nas duas últimas décadas. Neste trabalho, estuda-se o crescimento das células tumorais levando em consideração o microambiente em que elas se desenvolvem. Propõem-se um modelo com termo *switching* [10, 12] e se estuda a estabilidade numérica dessa variante do modelo apresentado por Arciero *et al.* [1] que leva em consideração o microambiente tumoral determinado pela interação que há entre as células tumorais com as células efectoras, citocinas anti-inflamatórias e um fator imuno-supressivo.

**Palavras-chave.** Modelagem matemática, imuno-oncologia, imunoterapia, estabilidade

### 1 Introdução

O câncer é uma doença que, na última década, tem dado muita preocupação nos governos, sendo uma questão prioritária na saúde pública. A Agência Internacional para pesquisa em câncer da OMS - Organização Mundial da Saúde, estimou que houve 14,2 milhões de casos novos e 8,2 milhões de mortes anuais no mundo todo em 2012. Estimou-se que em 2015 esse número chegou a 9 milhões de casos novos e 13,2 milhões de mortes e para o ano 2025 o número de casos novos chegará a 20 milhões. Nos Estados Unidos, as estatísticas apontam que 1600 pessoas morrem por dia por causa do câncer (representou 23% do total de mortes em 2010) e na Europa esses números não são muito diferentes. Dados fornecidos pelo Instituto Nacional do Câncer -INCA apontam que no Brasil, em 2016, se estima a ocorrência de 595 mil casos novos da doença (quase 300 mil casos do sexo feminino contra 295 mil do masculino). O câncer de próstata é o de maior incidência no sexo masculino (28,6 % das neoplasias em homens ) e no sexo feminino é o câncer de mama (28,1 % das neoplasias em mulheres) [3].

Denomina-se como câncer um conjunto de quase 100 doenças que afetam várias partes e órgãos do corpo, tendo como característica principal o crescimento descontrolado de

---

<sup>1</sup>sonia.palomino@ufsc.br

<sup>2</sup>jcsamamepv@gmail.com

células anormais e pouco diferenciadas com capacidade invasiva, incluindo à distancia (metástase). Nos dias atuais, o arsenal terapêutico contra o câncer tem-se ampliado. Além de se contar com a quimioterapia clássica, hormonoterapia, radioterapia e a cirurgia oncológica [2,14]; existem também as terapias biológicas dirigidas (ou terapia *target*) [14], e, recentemente, a imuno-oncologia [7]. Esses avanços, na maior parte dos casos, devem-se à melhor compreensão do câncer no ponto de vista genético e molecular. Uma vez estabelecida a doença e sabendo que as interações da região afetada podem ser estudadas em nível molecular, celular ou tecidual [2,5] é possível propor uma abordagem matemática com uso de diversos modelos dependendo do tipo de interação e do nível que quer ser estudado [8] sendo que os focos de estudo estipulam abordagens que, entre muitos outros, vão desde uma interação de competição [6] até uma modelagem hospedeiro-parasita como variante de uma interação presa-predador com encontros aleatórios fazendo uso de duas ou mais equações diferenciais ordinárias [9–12].

Nas últimas duas décadas surgiram outros tipos de tratamento levando em consideração a resposta imunológica do corpo frente a qualquer fator invasivo, pois há evidências que o organismo pode reconhecer e eliminar os tumores malignos [4] (na área médica esta linha de pesquisa se denomina imuno-oncologia). Desde 1980, após o primeiro trabalho de Stepanova<sup>3</sup> têm sido publicados muitos outros trabalhos nesta direção. As pesquisas clínicas desse tipo fazem uso da imunoterapia, como outra frente de combate ao câncer, que age estimulando o sistema imune via injeção direta de citocinas [13], ou com uso de vacinas como a do Papilomavírus humano e a da hepatite como medida preventiva ao câncer de colo de útero e de fígado, respectivamente [3]. Nesta frente de pesquisa, ultimamente estão sendo aplicados ambos os tratamentos: imunoterapia e quimioterapia. Um exemplo de modelagem matemática nessa direção são os trabalhos de López *et al.* [9] e as referências nele inclusas.

Seja qual for a modelagem matemática, e para um suficiente entendimento da imunoterapia a ser usada, é importante levar sempre em consideração as várias componentes do microambiente em que o tumor se desenvolve: as células imunes, fibroblastos, moléculas sinalizadoras e os fatores de crescimento, entre outros [1]; fazer as respectivas interpretações e possíveis mecanismos de previsão do modelo a usar [5,13]. O intuito neste trabalho é estudar matematicamente o tratamento imuno-oncológico que leve em consideração a questão do microambiente tumoral, sujeito a um comportamento *switching*<sup>4</sup> como aplicado em trabalhos anteriores [10–12].

Após essa introdução, na seção 2 é proposto dois modelos: com e sem tratamento. Na seção 3, mostram-se os resultados e comentários das simulações numéricas dos modelos e na última seção apresentam-se as conclusões deste trabalho.

<sup>3</sup>Stepanova estudou a reação imune do desenvolvimento de um tumor maligno (*Biophysics*, 24: 917-923).

<sup>4</sup>Na modelagem do problema, o comportamento *switching* se refere ao uso de funções da forma  $h(w, z) = \frac{dw^n}{w^n + z^n}$ ,  $n \geq 1$  e  $d$  um valor constante (como será explicado mais adiante). Essas funções têm uma conotação parecida às equações de Hill ( $\theta = \frac{L^n}{K^n + L^n}$ ) usadas em bioquímica.

## 2 O Modelo Proposto

Tratamentos imuno-terapêuticos que consideram as interações das células tumorais com o microambiente tumoral tem o objetivo de eliminar ou diminuir o crescimento tumoral, como bem destaca o artigo de Arciero *et al.* (2004) e suas referências [1]. Na modelagem, esse trabalho utiliza o rol que as citocinas anti-inflamatórias apresentam no crescimento tumoral aliado aos fatores imuno-supressivos (citocinas do tipo interleucinas, a prostaglandina e os fatores de crescimento  $\beta$ ). Nessa linha de pesquisa, os autores fazem uma modelagem com duas situações: uma sem tratamento e outra com tratamento. Usando esse princípio e conforme a explicação mais adiante, neste trabalho se propõe inserir um comportamento *switching* [10–12]. Então, o modelo aqui proposto (que a partir de agora será denominado **modelo sem tratamento**) é o seguinte:

$$\begin{aligned} \dot{T} &= rT \left(1 - \frac{T}{K}\right) - \frac{aET}{g_2+T} + \frac{p_2ST}{g_3+S} \\ \dot{E} &= -\mu_1 E + \frac{cT}{1+\gamma S} + \left(\frac{EI}{g_1+I}\right) \left(p_1 - \frac{q_1 S}{q_2+S}\right) \\ \dot{I} &= \frac{p_3 ET}{(g_4+T)(1+\alpha S)} - \mu_2 I \\ \dot{S} &= h_1(T, n) - \mu_3 S \end{aligned} \tag{1}$$

com condições iniciais  $T(0) = T_0, E(0) = E_0, I(0) = I_0, S(0) = S_0$ .

O modelo (1) descreve a taxa de variação no tempo das variáveis que representam, respectivamente, a densidade populacional das células tumorais  $T$ , células efetoras  $E$ , citocinas  $I$  (do tipo IL-2) e as proteínas  $S$  (fator de crescimento TGF- $\beta$ ). Todos os parâmetros colocados no modelo são considerados como constantes positivas descritas logo a seguir. O parâmetro  $r$  representa a taxa de crescimento intrínseco e o parâmetro  $K$  a capacidade de suporte do crescimento das células tumorais;  $a$  é a força da resposta imune;  $p_2$  é a máxima taxa de crescimento proliferativo de TGF- $\beta$ ;  $\mu_1, \mu_2, \mu_3$  são, respectivamente, as taxas de decaimento das células efetoras  $E$ , citocinas  $I$  e proteínas  $S$ . O fator antigênico  $c$ , representa a habilidade que o sistema imunológico tem de reconhecer as células tumorais;  $\gamma$  é o parâmetro inibidor que reduz a expressão antigênica;  $g_1, g_2, g_3$ , são as taxas de saturação média das variáveis  $I, T, S$ , respectivamente. O parâmetro  $p_1$  representa a máxima taxa da atividade entre as populações  $E$  e  $I$  na ausência das proteínas;  $q_1$  é o parâmetro que representa a máxima taxa do efeito anti-proliferativo e  $q_2$  é a taxa de saturação média de  $S$ ;  $p_3$  é a máxima taxa de citocinas produzidas pela interação entre as populações  $E$  e  $T$ . O parâmetro  $g_4$  mede a saturação média das células tumorais na ausência de  $S$  e  $\alpha$  é a taxa de inibição do crescimento de  $I$  na presença de  $S$ . Conforme usado em trabalhos anteriores [10–12], o termo  $h_1(T, n)$  dado por

$$h_1(T, n) = \frac{p_4 T^n}{\tau_c^n + T^n}, \quad n \geq 2 \tag{2}$$

descreve o comportamento *switching*, no modelo aqui proposto, e mede o efeito estabilizador da população de células tumorais<sup>5</sup>. Quando falamos em *switching* neste trabalho, dá-se uma conotação similar (e diferente em forma) à fornecida em [10–12]. Esses trabalhos, com aplicação biológica-ecológica, referem-se a populações num nível macroscópico e aqui, no microambiente tumoral, é considerado num nível microscópico. Arciero *et al.* [1]

<sup>5</sup>Na bioquímica este tipo de função é conhecida como função ativadora (ou repressora) de Hill.

e Lopez *et al.* [9] usam essas funções com conotação bioquímica, cujos gráficos resultam ser sigmóides como mostrado em [10]<sup>6</sup>.

Na última equação do modelo (1), o termo  $h_1$  representa a influência que as células tumorais têm no crescimento das proteínas  $S$ , dessa forma  $\tau_c$  é o parâmetro que indica o valor crítico de células tumorais e  $p_4$  é o parâmetro que representa a máxima taxa de produção de TGF- $\beta$  pela influência das células tumorais. Por último,  $n$  é a intensidade do *switching*.

## 2.1 Modelagem com tratamento imuno-terapêutico

Como segunda variante, aqui se considera a inserção de um tratamento no modelo. O tratamento fornece um modelo pré-clínico do tipo *siRNA*<sup>7</sup> (*small interfering RNA*) em que se limita ou suprime a produção da expressão TGF- $\beta$  nas células tumorais. Essa metodologia terapêutica usa as citocinas do tipo IL-2 como estratégia de neutralização para inibir a produção e os efeitos imuno-supressivos do TGF- $\beta$ . Nos últimos anos, estão sendo publicados trabalhos que relacionam o *siRNA* com os ligantes 1 e 2 do receptor PD-1 (ou *Programmed Cell Death-1*), outro *pathway* muito relevante em terapias imuno-oncológicas clínicas [7].

Ao incorporar o tratamento imunoterapêutico *siRNA* no modelo, faz-se necessária a inserção de uma nova variável que a denominamos como  $A$  que representa a densidade populacional de ligantes vinculados ao *siRNA*. Dessa forma, insere-se uma equação adicional ao modelo (1), dando como origem um modelo de cinco equações em que se troca o termo  $h_1(T, n)$  por  $h_2(T, n) = \frac{p_4 T^n}{\tau_c^n + (1 + \frac{IA}{k_1}) T^n}$ ,  $n \geq 2$ . Assim, o modelo é representado por

$$\begin{aligned} \dot{T} &= rT \left(1 - \frac{T}{K}\right) - \frac{aET}{g_2 + T} + \frac{p_2 ST}{g_3 + S} \\ \dot{E} &= -\mu_1 E + \frac{cT}{1 + \gamma S} + \left(\frac{EI}{g_1 + I}\right) \left(p_1 - \frac{q_1 S}{q_2 + S}\right) \\ \dot{I} &= \frac{p_3 ET}{(g_4 + T)(1 + \alpha S)} - \mu_2 I \\ \dot{S} &= \frac{p_4 T^n}{\tau_c^n + (1 + \frac{IA}{k_1}) T^n} - \mu_3 S, \quad n \geq 2 \\ \dot{A} &= D_1(t) - \mu_A A \end{aligned} \tag{3}$$

com condições iniciais  $T(0) = T_0, E(0) = E_0, I(0) = I_0, S(0) = S_0, A(0) = A_0$ .

O que diferencia o nosso modelo dos modelos apresentados em [1] e [9] é a modificação do primeiro termo na quarta equação por eles propostos. Neste caso,  $h_2(T, n)$  deixa de ser um comportamento *switching* (como explicado no modelo (1)) e os valores de  $n$ , neste caso, melhoram os resultados quando comparados com o modelo de Arciero *et al.*

<sup>6</sup>Em [11] se generaliza o conceito da interação entre populações de  $n$  espécies com comportamento *switching*. Em [10] se exhibe, para o caso de três espécies (duas presas e um predador), como são os gráficos das superfícies sigmóides nos casos  $n = 1$  e  $n = 10$ .

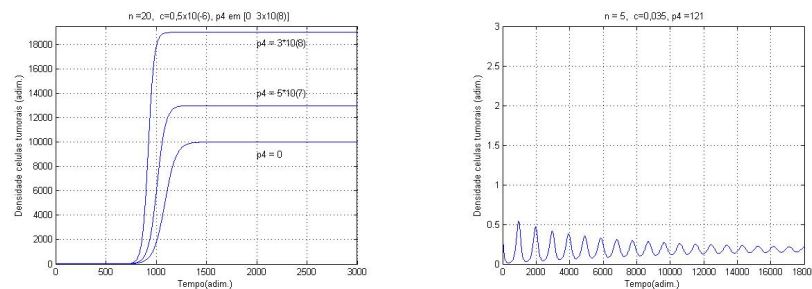
<sup>7</sup>Modelo pré-clínico, na terminologia médica indica um tratamento realizado *in vitro*.

O modelo (3) apresenta três novos parâmetros positivos:  $k_1$ ,  $f$  e  $\mu_A$ . O *siRNA* age como um inibidor não-competitivo do supressor com taxa constante de inibição  $k_1$  e  $f$  é a proporção de ligantes  $A$ , dessa forma  $fA$  representa a quantidade de fios *siRNA* ligados. Na última equação,  $D_1$  descreve a dose de infusão contínua. Por último, o parâmetro  $\mu_A$  representa a taxa de decaimento da população  $A$ .

### 3 Resultados das Simulações Numéricas

Nesta seção, após os modelos (1) e (3) serem submetidos ao processo de adimensionalização (e cujos equacionamentos não são aqui apresentados pela limitação de espaço), exibimos os resultados da respectiva evolução das células tumorais (escala adimensional) em cada caso, como se observa nas Figuras 1 e 2. Também, explicitamos que, ao trabalhar o modelo com tratamento, neste artigo se mostra apenas as simulações usando a dose de infusão contínua  $D_1$  igual a uma constante.

A Figura 1a exibe três resultados simultâneos obtidos para um valor de  $c$  pequeno ( $c = 0,5 \times 10^{-6}$ ), mostrando em todos os casos atingir a capacidade de suporte para valores de  $p_4 \in \{0, 5 \times 10^7, 3 \times 10^8\}$ . Esse comportamento acontece em valores próximos a 1000 unidades e não muda ao modificar  $n$  entre 2 e 65. Quando  $c$  deixa de ser pequeno ( $c = 0,035$ ) e  $p_4 = 121$ , observa-se que a população de células tumorais vai para estabilidade assintótica. Esse resultado é mostrado na Figura 1b.



(a) Capacidade de suporte das células tumorais ( $n = 20$  e  $c = 0,5 \times 10^{-6}$ ). (b) Estabilidade assintótica ( $n = 5$ ,  $p_4 = 121$  e  $c = 0,035$ ).

Figura 1: Resultados do modelo (1) (sem tratamento).

Na Figura 2 se comparam os resultados do modelo com tratamento aqui proposto (modelo (3)), com aquele de [1] que utiliza o valor fixo  $n = 2$ . Quando o valor da resposta imune aumenta de  $a = 0,1$  para  $a = 0,13$ , percebe-se uma resposta oscilatória na densidade das células tumorais (adimensionais) por conta da dose de infusão contínua. Observa-se que o valor dos picos decresce (valores próximos de 1,5 para 1) em quanto o número dos mesmos aumenta (de 7 para 8) como se exibe na Figura 2. Ao mesmo tempo acontece um atraso nos picos na escala adimensional do tempo ao compararmos as figuras 2a e 2b, o que fornece uma forma de controlar o crescimento do tumor ao longo do tempo (adimensional) e com um valor máximo de menor intensidade a cada vez.

Nas simulações mostradas nesta seção os parâmetros usados, em quase todos casos,

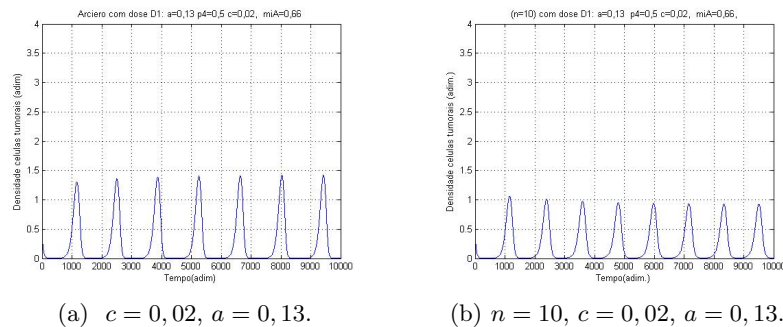


Figura 2: Com tratamento: à esquerda o modelo de Arciero e à direita o modelo (3) .

foram aqueles dos trabalhos [1] e [9]:  $r = 0,18, K = 10^9, a = 1, p_2 = 0,27, \mu_1 = 0,03, \mu_2 = 10, \mu_3 = 10, c \in [0, 0,035], \gamma = 10, \alpha = 10^{-3}, n \in [0, 200], g_1 = 2 \times 10^7, g_2 = 10^5, g_3 = 2 \times 10^7, p_1 = 0,1245, q_1 = 0,1121, q_2 = 2 \times 10^6, p_3 = 5, g_4 = 10^3, p_4 \in [0, 3 \times 10^8], \tau_c = 10^6, D_1 = 5 \times 10^{10}, \mu_A = 0,66, f = 0,9, k_1 = 1.$

## 4 Conclusões

Neste artigo apresentamos duas variantes dos modelos, com e sem tratamento, dados em [1] que consideram a evolução no tempo das células tumorais no seu microambiente. Microambiente determinado pela interação entre as células tumorais com as células efeto-ras, citocinas anti-inflamatórias e um fator imuno-supressivo. Essas variantes consideram o comportamento *switching* como trabalhado em Palomino *et al.* [10–12].

Os resultados do modelo sem tratamento são similares aos obtidos em Arciero *et al.* [1] em que ao considerar-se uma fraca habilidade do sistema imunológico em reconhecer as células tumorais  $T$  e uma baixa produção de TGF- $\beta$ , se observa que a quantidade de células tumorais cresce rapidamente até atingir a capacidade de suporte das mesmas. Mas, ao aumentar esses valores, consegue-se modificar o nível de células  $T$  e se obter estabilidade assintótica com apenas aumentar o valor de  $n$  em uma unidade ( $n = 3$ ), enquanto o modelo em [1] faz atingir a capacidade de suporte (crescimento acelerado do nível das células tumorais). Quando inserindo um tratamento, como mostra o modelo (3), e ao comparar os resultados, o modelo aqui proposto fornece um comportamento oscilatório com diminuição do nível dessas células e retardando o crescimento das mesmas. Dessa forma o modelo aqui proposto mostra que simulando com valores de  $n$  até 100 a densidade de células tumorais decresce mais<sup>8</sup> que ao utilizar o modelo de Arciero *et al.* [1].

Para outro conjunto de parâmetros, observa-se também a presença de ciclos limites cujos gráficos aqui não se apresentam por limitação de espaço e é essa mudança nos parâmetros  $c, p_4$  e  $a$  que mostra um estudo futuro de bifurcações com relação a esses parâmetros. Também, como trabalho futuro, e dado que so há trabalhos de cunho clínico [7], propõe-se estudar matematicamente a terapia *siRNA* que inibe os ligantes 1 e 2 do receptor PD-1 para morte programada das células tumorais  $T$ .

<sup>8</sup>Decresce no tempo (adimensional).

## Referências

- [1] J. C. Arciero, T. Jackson and D. Kirschner, A mathematical model of tumor-immune evasion and siRNA treatment. *Discrete and Cont. Dynam. Syst.*, 4(1): 39-58, 2004.
- [2] N. Bellomo and L. Preziosi, Modelling and mathematical problems related to tumor evolution and its interaction with the immune system, *Math. Comp. Model.*, 32: 413-452, 2000.
- [3] Brasil, *Estimativa 2016: incidência de câncer no Brasil*. INCA, Rio de Janeiro, 2015.
- [4] H. Byrne, S. Cox and C. Kelly, Macrophage-tumor interactions: in vivo dynamics, *Discr. Cont. Dyn. Syst. B*, 4(1): 81-98, 2004.
- [5] L. De Pillis, A. Radunskaya and C. Wiseman, A validated mathematical model of cell mediated immune response to tumor growth, *Cancer Res.*, 65(17): 7950- 7958, 2005.
- [6] B. I. Freedman, Modeling cancer treatment using competition: a survey. In: *Mathematics for Life Science and Medicine*, chapter 9, pages 207-223, 2007. ISSN:1618-7210.
- [7] K. Iwamura, T. Kato, Y. Miyahara, H. Naota, J. Mineno, H. Ikeda and H. Shiku, siRNA mediated silencing of PD-1 ligands enhances tumor-specific human T-cell effector functions, *Gene Ther.*, 19(10):959-966, 2012.
- [8] T. Kammertoos, T. Shuler and T. Blankestien, Immunotherapy targets the stroma to hit the tumor, *Trends Mol. Med.*, (11)5: 225-231, 2005.
- [9] A. López, J. Seoane and M. Sanjuán, A validated mathematical model of tumor growth including tumor-host interaction, cell-mediated immune response and chemotherapy, *Bull. Math. Biol.*, 76: 2884-2906, 2014.
- [10] S. Palomino, A. Vilcarromero, O. Bonato and J. Fernandes, Co-existência de espécies em sistemas presa-predador com switching, *Tendências em Matemática Aplicada e Computacional, TEMA*, 7 (2): 317-326, 2006.
- [11] S. Palomino, D. Coutinho and K. Barbosa, A convex approach for controlled Lotka Volterra multi-species model. In *II Conf. Comp. Math. Pop. Dyn. (CMPD2)*, *Abstract Book*, p. 121, Campinas, SP, Brasil, 2007.
- [12] S. Palomino and M. Uzeda, Análise de estabilidade em interações de tipo hospedeiro-parasita: o caso generalizado, *Proceeding Series of the Brazilian Society of Computational and Applied Mathematics*, volume 3, N. 1, 2015. DOI: 10.5540/03.2015.003.01.0053.
- [13] S. Rosenberg, Y. Yang and N. Restifo, Cancer immunotherapy moving beyond current vaccines, *Nat. Med.*, 10: 909-915, 2004.
- [14] A. Sudhakar, History of Cancer, Ancient and Modern Treatment Methods, *J. Cancer Sci. Ther.*, 1(2): 1-7, 2009.