

Proceeding Series of the Brazilian Society of Computational and Applied Mathematics

Simulação Numérica da Viroterapia Oncolítica como Tratamento do Câncer

S. Palomino ¹

Departamento de Matemática, UFSC, Florianópolis, SC

V. Gittens ²

Departamento de Matemática, UFSC, Florianópolis, SC

J. C. Samamé-Pérez-Vargas³

Oncologia Médica, Hospital Nacional Arzobispo Loayza, Lima, Perú

Resumo. Neste trabalho é apresentado um modelo alternativo ao modelo dado no trabalho de Macnamara [1] usando viroterapia oncolítica para o tratamento do câncer. Após apresentação do modelo, as simulações mostradas devem indicar a aceleração ou não do processo evolutivo (no tempo) da população de células tumorais quando comparadas com os resultados do artigo em estudo.

Palavras-chave. Modelagem matemática, viroterapia, estabilidade, simulações numéricas.

Segundo Martin A. Nowak [2], o câncer pode ser encarado como uma evolução destrutiva por se livrar de mecanismos que foram desenvolvidos para nos proteger do mesmo. A prioridade quando se desenvolvem imunoterapias para câncer (referido em [4]) é a procura de mecanismos biológicos viáveis que levem à erradicação do câncer ou controle do mesmo. É bem conhecido o fato de que após uma reação positiva a um patógeno, a imunidade a longo prazo pode ser estimulada. Aproveitar o sistema de defesa que já possuímos através de vacinas é, há tempos, um importante aliado no combate de doenças e infecções. Com relação ao câncer, foram propostas estratégias para otimizar a imunidade e uma delas é o uso da viroterapia oncolítica, utilizada desde 2015, quando o tratamento com o talimogene (T-VEC) foi aprovado para o melanoma [5]. Esta terapia baseia-se na geração de uma resposta anti-tumoral direta, infectando a célula tumoral com vírus (naturais ou geneticamente modificados) gerando sua subsequente lise e, portanto, *neo-antígenos* relacionados ao tumor, que servem para promover uma resposta imune local adaptável à distância. Os principais vírus que estão sendo utilizados em ensaios clínicos e pré-clínicos são o Adenovírus, Herpesvírus, Vaccinia, Reovírus ou Coxsackievírus, entre outros; testados em modelos murinos e em humanos (em neoplasmas múltiplos) principalmente no caso de gliomas e tumores pancreáticos.

Da mesma forma como é estudado clinicamente, a utilização de modelos matemáticos [1, 3, 4] ajuda na compreensão de como as células tumorais são atingidas quando se usa a viroterapia oncolítica. E, é esse o assunto que abordamos neste trabalho.

¹sonia.palomino@ufsc.br

²vicgittens@gmail.com

³jcsamamepv@gmail.com

Para modelar a interação entre tumor e vírus, consideremos as seguintes populações (em densidade): células doentes não infectadas x_u e infectadas x_i , células imunes de memória x_m e efectoras x_e , e as partículas de vírus x_v . Aqui, as partículas de vírus são os *Vesicular Stomatitis Virus*, e as células de memória efectoras são do tipo $CD8^+$.

As equações abaixo levam em consideração o fato de que a proliferação das células efectoras é estimulada pela presença de partículas livres de vírus e das células doentes não infectadas. Dessa forma, a diferença de [1] e com base em trabalhos anteriores [3,4], neste trabalho propomos estudar o seguinte modelo:

$$\begin{aligned} \dot{x}_u &= r x_u \left(1 - \frac{x_u + x_i}{k}\right) - d_u \left(\frac{x_u^n}{h_u^n + x_u^n}\right) x_v - d_u x_u \left(\frac{x_e^n}{h_e^n + x_e^n}\right) \\ \dot{x}_i &= d_u \left(\frac{x_u^n}{h_u^n + x_u^n}\right) x_v - \delta x_i - d_u x_i \left(\frac{x_e^n}{h_e^n + x_e^n}\right) \\ \dot{x}_m &= p_m \left(\frac{x_v^n}{h_u^n + x_v^n}\right) x_m \left(1 - \frac{x_m}{M}\right) \\ \dot{x}_e &= p_e \frac{(x_v + x_u)^t}{h_u^t + (x_v + x_u)^t} x_m - d_e x_e - d_t x_u x_e, \quad t \leq n \\ \dot{x}_v &= \delta b x_i - \omega x_v \end{aligned} \tag{1}$$

com condições iniciais $x_u(0) = x_{u0}, x_i(0) = x_{i0}, x_m(0) = x_{m0}, x_e(0) = x_{e0}, x_v(0) = x_{v0}$ (t, n são inteiros positivos). Pela limitação de espaço, os parâmetros do modelo serão definidos posteriormente. Os resultados das simulações indicarão a aceleração (ou não) da evolução do crescimento das células tumorais no tempo. Também, compararemos os resultados com aqueles descritos no modelo em [1].

Referências

- [1] C. K. Macnamara and R. Eftimie. Memory versus effector immune responses in oncolytic virotherapy. *J. Theor. Biol.* 377: 1-9, 2015. DOI: 10.1016/j.jtbi.2015.04.004
- [2] M. Nowak. *Evolutionary Dynamics: Exploring the Equations of Life*. Harvard University Press, Cambridge, 2006.
- [3] S. Palomino, J.C. Samamé, Análise de estabilidade de um problema em imuno-oncologia: uma abordagem teórica, *Proceeding Series of the Brazilian Society of Applied and Computational Mathematics*, volume 5 (1), 2017. DOI:10.5540/03.2017.005.01.0073.
- [4] S. Palomino, Análise da estabilidade de um problema em imuno-oncologia: uma abordagem teórica ampliada, *Trends in Appl. and Comput. Math.*, volume 18 (3), 493-514, 2017. DOI:10.5540/tema.2017.018.03.0493.
- [5] J. Pol, G. Kroemer and L. Galluzzi. First oncolytic virus approved for melanoma immunotherapy. *OncoImmunol.*, 5 (1), 2016. DOI: 10.1080/2162402X.2015.1115641.