

Modelagem Matemática da Resposta Imune Antitumoral

Luis P. Lombardi Jr.¹

IMECC - UNICAMP, Campinas, SP

Hyun M. Yang²

IMECC - UNICAMP, Campinas, SP

Resumo. O câncer é um problema de saúde mundial e uma das mais relevantes causas de mortalidade e morbidade em adultos e crianças. Neste trabalho desenvolvemos um modelo matemático para representar a resposta imunológica adaptativa contra tumores baseando-se em um sistema de equações diferenciais ordinárias não-linear, com o intuito de avaliar a dinâmica hospedeiro-tumor-sistema imune.

Palavras-chave. crescimento tumoral, modelagem matemática, sistema de equações diferenciais ordinárias.

1 Introdução

O câncer surge do acúmulo de alterações genéticas juntamente com a perda de processos regulatórios celulares, causando uma proliferação e disseminação descontrolada de células anormais. A letalidade dos tumores está relacionada com sua alta capacidade proliferativa, resistência à apoptose celular e pela possibilidade de invasão de diversos órgãos e tecidos do hospedeiro em diferentes partes do corpo, a chamada metástase [1, 6].

De acordo com a teoria da vigilância imunológica [3], o sistema imunológico monitora constantemente o surgimento de células anormais ou tumorais e é capaz de eliminá-las antes de dar origem a um tumor clinicamente manifesto. Dessa forma, as células tumorais são imunogênicas e induzem uma resposta imunológica adaptativa que pode impedir o surgimento de um câncer. Para que essa resposta imune seja eficaz, uma série de eventos em cascata deve ocorrer, culminando na morte das células tumorais. Estas etapas formam o Ciclo de Imunidade ao Câncer [2], representado pela figura 1.

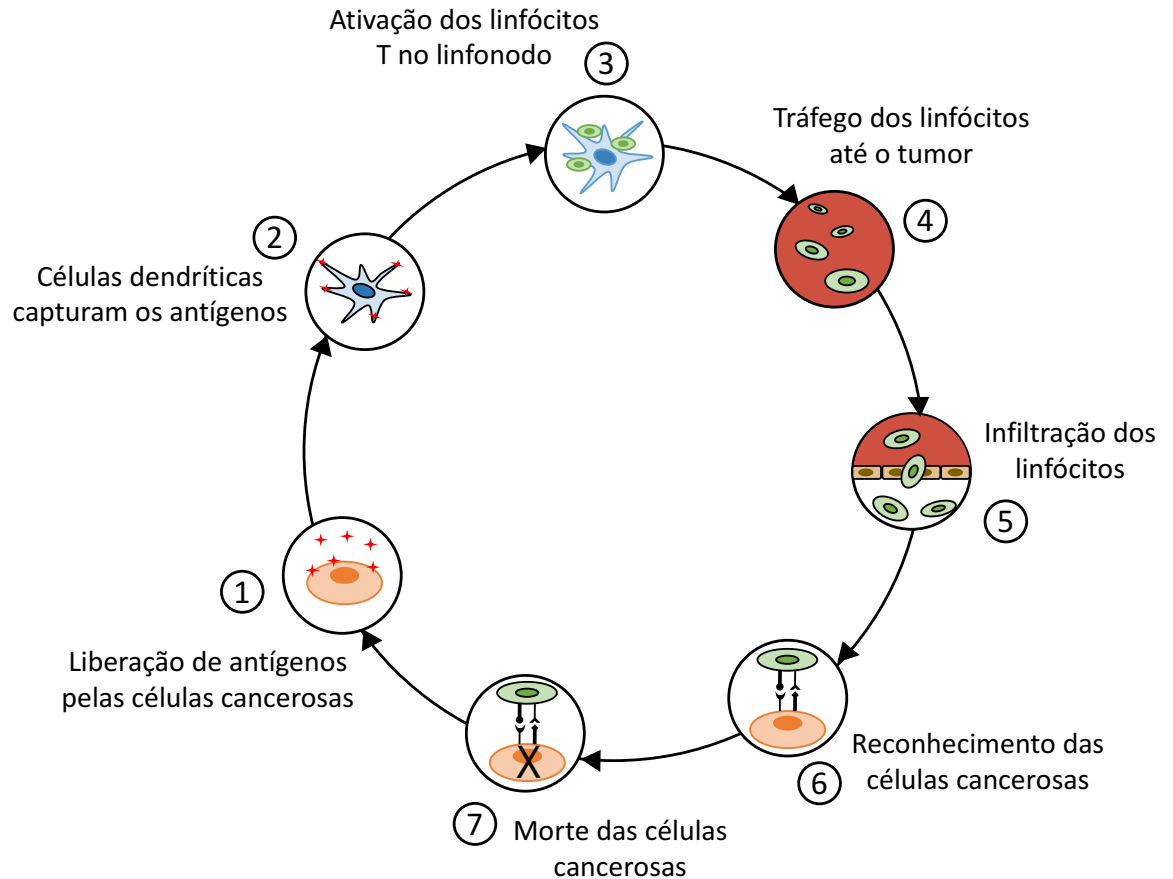
Na primeira etapa, os neoantígenos liberados durante a oncogênese são capturados pelas células dendríticas (DCs). Em seguida, as DCs migram para o linfonodo próximo e apresentam os antígenos capturados para as células T (etapa 2), resultando na ativação das respostas das células T efetoras contra os antígenos específicos do câncer (etapa 3). A ativação dos linfócitos $CD4^+$ pelas DCs induz a produção de citocinas, especialmente a interleucina 2 (IL-2), que por sua vez é responsável pela ativação e proliferação dos linfócitos citotóxicos $CD8^+$. Durante as etapas 4 e 6, os linfócitos efetores migram para o sítio tumoral, onde irão reconhecer (etapa 7) e eliminar (etapa 8) as células tumorais.

O uso de modelos matemáticos no estudo do crescimento tumoral tem sido bastante útil para se obter informações a respeito da dinâmica do câncer e do uso de terapias, como a radioterapia e quimioterapia, no combate às neoplasias. Em [4], por exemplo, estudou-se como a interação tumor-hospedeiro, juntamente com a quimioterapia, pode levar à remissão de um tumor.

¹luis.lombardijr@gmail.com

²hyunyang@ime.unicamp.br

Figura 1: Ciclo de Imunidade ao Câncer conforme descrito em [2].



Neste trabalho propomos um modelo matemático de equações diferenciais que representa o ciclo de imunidade tumoral, a fim de avaliar o papel da resposta mediada por células T no controle do câncer.

2 Modelagem Matemática

As variáveis utilizadas estão descritas na tabela 1. As hipóteses por trás do modelo são apresentadas a seguir.

Sejam A e N as populações de células tumorais e células saudáveis, respectivamente. Neste trabalho assumimos um crescimento logístico para o tumor, sendo K é a respectiva capacidade de suporte. Esta hipótese pode ser aplicada em tumores avasculares, quando não há o processo de angiogênese, isto é, a formação de capilares que nutrem a massa tumoral. Quanto às demais células, dentre elas N , assumiremos uma taxa de recrutamento constante que está relacionada com o processo de homeostase natural do corpo humano.

Os parâmetros c_1 e c_2 correspondem aos efeitos negativos que A e N causam umas nas outras, como competição por recursos, espaço, toxicidade, etc. A população de células dendríticas está dividida em: inativadas D (antes da captura de antígenos), ativadas D_a (após a captura de

Tabela 1: Variáveis de Estado

Variável	Descrição
A	Células Tumorais
N	Células Teciduais Saudáveis
D	Células Dendríticas Inativadas
D_a	Células Dendríticas Ativadas
D_{al}	Células Dendríticas no linfonodo
H_v	Linfócitos $CD4^+$ virgens
H_l	Linfócitos $CD4^+$ efetores
C_v	Linfócitos $CD8^+$ virgens
C_l	Linfócitos $CD8^+$ efetores
C	Linfócitos $CD8^+$ efetores no sítio tumoral

antígenos, sendo γ a taxa de captura), e as DCs que migraram para o linfonodo, D_a^l , sendo ϕ_d o fluxo de migração.

Uma vez no linfonodo, estas células apresentam os antígenos tumorais para os linfócitos $CD4^+$ virgens, denotados por H_v , a uma taxa σ , que então se tornam células $CD4^+$ efetoras, H . Estas células efetoras induzem a diferenciação dos linfócitos $CD8^+$ virgens, C_v , em linfócitos citotóxicos efetores (CTLs), denotados por C_l , sendo δ o parâmetro correspondente à taxa de diferenciação. Finalmente, os CTLs trafegam de volta para o sítio tumoral a uma taxa ϕ_c , onde eliminam as células cancerosas de acordo com o parâmetro β .

Com base nas hipóteses acima e no ciclo da imunidade tumoral anteriormente apresentado, propomos o seguinte modelo para a resposta antitumoral mediada por células T

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dN}{dt} = r_n - c_1 AN - \mu_n N \\ \frac{dA}{dt} = r_a A \left(1 - \frac{A}{k}\right) - c_2 AN - \beta AC - \mu_n A \\ \frac{dD}{dt} = r_d - \gamma DA - \mu_d \\ \frac{dD_a}{dt} = \gamma DA - (\phi_d + \mu_{da}) D_a \\ \frac{dD_{al}}{dt} = \phi_d D_a - \mu_{dal} D_{al} \\ \frac{dH_v}{dt} = r_h - \sigma H_v D_a^l - \mu_{hv} H_v \\ \frac{dH}{dt} = \sigma H_v D_{al} - \mu_h H \\ \frac{dC_v}{dt} = r_c - \delta C_v H - \mu_{cv} C_v \\ \frac{dC_l}{dt} = \delta C_v H - (\phi_c + \mu_{cl}) C_l \\ \frac{dC}{dt} = \phi_c C_l - \mu_c C \end{array} \right. \quad (1)$$

A tabela 2 contém a descrição dos parâmetros do sistema 1.

Tabela 2: Descrição dos parâmetros usados na modelagem

Parâmetro	Descrição
r_a	Taxa de crescimento tumoral
r_i	Taxa de recrutamento celular
μ_i	Taxa de mortalidade natural
K	Capacidade de suporte do tumor
c_1	Agressividade das células tumorais
c_2	Resposta tecidual
γ	Taxa de captura de antígenos
ϕ_d	Fluxo de DCs do tecido para o linfonodo
ϕ_c	Fluxo de CTLs do linfonodo para o tecido
σ	Taxa de apresentação de antígenos
δ	Taxa de diferenciação dos linfócitos $CD8^+$
β	Taxa de eliminação pelas CTLs

3 Resultados

Seja $\bar{P} = (\bar{N}, \bar{A}, \bar{D}, \bar{D}_a, \bar{D}_{al}, \bar{H}_v, \bar{H}_l, \bar{C}_v, \bar{C}_l, \bar{C})$ um ponto de equilíbrio arbitrário do sistema 1 e considere os seguintes termos

$$c_1^{th} = \frac{\mu_n r_a}{(r_a - \mu_a)K}, \quad c_2^{th} = \frac{\mu_n(r_a - \mu_a)}{r_n}. \quad (2)$$

Seja agora P_0 o ponto de equilíbrio trivial, ou livre de tumor, dado por

$$P_0 = \left(0, \frac{r_n}{\mu_n}, 0, \frac{r_d}{\mu_d}, 0, 0, \frac{r_h}{\mu_{hv}}, 0, \frac{r_c}{\mu_{cv}}, 0\right). \quad (3)$$

Por meio dos autovalores da matriz jacobiana do sistema 1, aplicado em P_0 , determinamos que o ponto livre de tumor será localmente estável se, e somente se, $c_2 > c_2^{th}$. Isto mostra que, a possibilidade de eliminação total do tumor acontece somente quando há uma boa resposta tecidual, caso contrário P_0 é instável.

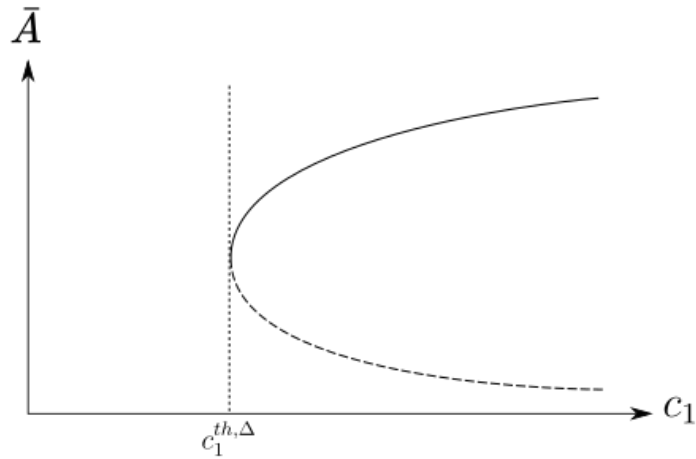
Uma vez que a estabilidade de P_0 depende da posição relativa entre c_2 e c_2^{th} , dividiremos a análise do sistema em dois casos: $c_2 > c_2^{th}$ e $c_2 < c_2^{th}$.

Caso 1: $c_2 > c_2^{th}$

Ao analisarmos o sistema 1 considerando o caso $c_2 > c_2^{th}$ obtivemos que a existência de pontos de equilíbrio não triviais, isto é, com presença de células tumorais, fica atrelada ao valor de c_1 , parâmetro relacionado à agressividade do tumor. Quando $c_1 < c_1^{th}$, um tumor com baixa agressividade, então o único ponto de equilíbrio existente é P_0 que, como já discutimos anteriormente, é localmente estável. No entanto, à medida que aumentamos c_1 , para $c_1 > c_1^{th}$, surgem dois pontos de equilíbrio não triviais, um estável e outro instável. Para ilustrar esta situação, construímos na Figura 3 um diagrama de bifurcação calculando a população tumoral em equilíbrio \bar{A} à medida que variamos o parâmetro de agressividade do tumor, c_1 , sendo $c_1^{th,\Delta}$ o valor de c_1 , para $c_1 > c_1^{th}$, no qual surgem os equilíbrios não triviais. Para cada valor de c_1 verificamos a estabilidade dos equilíbrios \bar{A} obtidos, de forma que o ramo contínuo representa que o ponto é estável, enquanto o ramo tracejado representa instabilidade.

Observe que, para cada valor de $c_1 > c_1^{th,\Delta}$ dois valores de \bar{A} foram obtidos, representando dois pontos de equilíbrio não triviais. O ramo superior corresponde ao ponto de equilíbrio estável,

Figura 2: Comportamento do sistema para $c_2 > c_2^{th}$. O ramo superior e contínuo representa o equilíbrio tumoral estável, enquanto o ramo inferior, em linha tracejada, corresponde ao equilíbrio instável.



enquanto que o ramo inferior, tracejado, é um equilíbrio instável, o qual repele as trajetórias do sistema, sendo então atraídas para o equilíbrio tumoral superior ou para o equilíbrio trivial. Deste modo, quando o tumor é altamente agressivo o sistema apresenta biestabilidade entre o estado livre de tumor e o estado tumoral. Analogamente, quando a agressividade é fraca o tumor não consegue se instalar, uma vez que os pontos de equilíbrio tumorais desaparecem e P_0 se torna o único ponto de equilíbrio existente.

Ao aumentarmos a eficiência dos linfócitos, isto é aumentando β , também aumentamos o valor de c_1^{th} e conseqüentemente, o diagrama de bifurcação acima é deslocado para direita. Isto nos mostra que, quanto mais eficiente for a resposta imune, mais agressivo o tumor precisa ser para se instalar no hospedeiro.

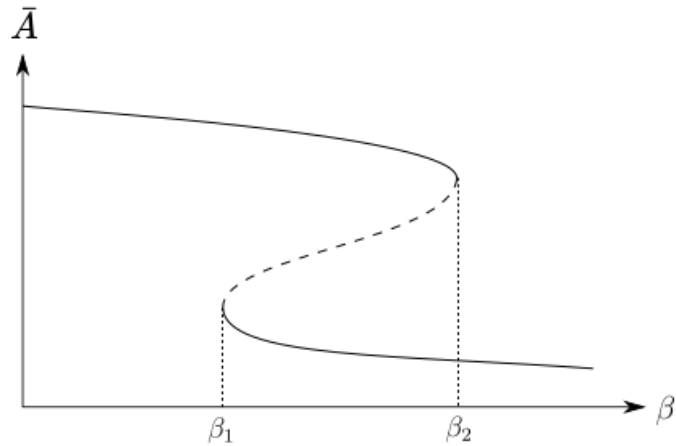
Caso 2: $c_2 < c_2^{th}$

Quando a resposta tecidual é fraca ($c_2 < c_2^{th}$), temos que P_0 é instável e, além disso, podemos mostrar que sempre haverá ao menos um ponto de equilíbrio não trivial, ou seja, o tumor sempre será capaz de se instalar no organismo do hospedeiro. A existência de mais pontos de equilíbrio, neste caso, está relacionada à ação imune e ao parâmetro β .

O diagrama de bifurcação abaixo apresenta a existência de pontos de equilíbrio tumorais à medida que aumentamos a taxa de eliminação do tumor pelas CTLs, dado por β . Para cada um dos pontos obtidos foi analisada sua estabilidade por meio da matriz Jacobiana no sistema 1. Como antes, o ramo contínuo representa que o ponto é estável, enquanto que o ramo tracejado representa a instabilidade do ponto de equilíbrio.

Três regiões distintas podem ser destacadas. Para $\beta < \beta_1$ existe um único equilíbrio não-trivial com alta carga tumoral. Quando $\beta > \beta_2$ um único ponto não-trivial foi encontrado, mas com baixa carga tumoral. Agora, note que se $\beta_1 < \beta < \beta_2$, então para cada valor de β existem três pontos de equilíbrio, representados pelo ramo superior, que é estável, o ramo intermediário que representa um ponto de equilíbrio instável, e o ramo inferior, representando um ponto de equilíbrio novamente estável. Deste modo, nesta região existe biestabilidade entre dois pontos de equilíbrio tumorais,

Figura 3: Comportamento do sistema para $c_2 < c_2^{th}$. A linha contínua representa um ponto de equilíbrio estável, enquanto a linha tracejada corresponde ao equilíbrio instável.



sendo um deles com alta carga tumoral, e outro com baixa. O ponto intermediário (instável) divide as bacias de atração dos dois equilíbrios estáveis. O comportamento descrito por este diagrama de bifurcação corresponde a um fenômeno de histerese [5].

Caminhando sobre o ramo superior da curva, observe que à medida que aumentamos β , a quantidade de células tumorais no equilíbrio não-trivial decai de maneira lenta, isto é, há uma resistência do tumor à resposta imune. No entanto, quando β atinge o limiar β_2 , a população tumoral sofre uma queda brusca e dá um salto em direção ao ramo inferior. Logo, aumentando a eficácia dos linfócitos, podemos saltar de um regime com alta carga tumoral, para uma remissão do tumor, no qual a massa tumoral ainda persiste, mas com baixa concentração.

Analogamente, se partirmos do ramo inferior e diminuirmos a eficácia dos linfócitos, observamos que a população tumoral se mantém em níveis baixos até que β atinge o limiar β_1 , neste ponto o tumor consegue progredir de maneira rápida, saltando para o ramo superior da curva no gráfico. Este comportamento pode ser comparado aos casos de recidiva tumoral, no qual após um período de remissão do tumor, a doença volta a se manifestar.

Em suma, quando a resposta tecidual é fraca o tumor sempre consegue se estabelecer. No entanto, a resposta imune é capaz de controlar a massa tumoral e levá-la a níveis baixos. Por outro lado, se a resposta antitumoral não for eficiente, a massa tumoral progride, atingindo uma alta população celular.

4 Conclusões

Propomos neste trabalho um modelo matemático que descreve o ciclo da imunidade contra tumores. A partir da análise de existência e estabilidade dos pontos de equilíbrio do sistema dinâmico, verificamos que o modelo apresenta dois comportamentos distintos a depender da resposta tecidual frente ao surgimento do tumor. Quando esta resposta é fraca, existe possibilidade de cura, uma vez que o equilíbrio trivial é estável; somente tumores agressivos conseguem se estabelecer nessa situação. Por outro lado, quando a resposta tecidual é fraca, este equilíbrio perde a estabilidade e o tumor progride.

Neste cenário, o sistema imune desempenha um papel importante no controle da massa tumoral. A partir de um certo limiar para β , o sistema imune consegue controlar a população de tumores, mantendo-a em níveis baixos. No entanto, se esta ação imune perde sua força até um determinado nível, o tumor volta a crescer rapidamente e se instalar.

Na ausência da resposta imune, o modelo 1 é bastante similar ao proposto em [4], no qual estudou-se a interação entre tumor e tecido saudável. Esse modelo obteve a existência de três regimes: no primeiro o tumor não se estabelece uma vez que o equilíbrio livre de tumores é globalmente estável. No segundo regime, existe biestabilidade entre o equilíbrio com presença de tumor e o equilíbrio livre de tumores. No terceiro regime o equilíbrio tumoral é globalmente estável, ou seja, o tumor sempre se estabelece. Comparando os dois modelos observamos o papel da resposta imune no controle do tumor, forçando que o mesmo seja mais agressivo para se estabelecer, ou então criando um segundo equilíbrio tumoral com baixa população de células, algo que não ocorria no modelo sem ação imune.

Agradecimentos

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.

Referências

- [1] Abbas, A. K., Lichtman, A. H. e Pillai, S. *Imunologia celular e molecular*, 6a. edição. Elsevier, Brasil, 2008.
- [2] Chen, D. S., e Mellman, I. *Oncology meets immunology: the cancer-immunity cycle*. *Immunity*, 39(1): 1-10, 2013.
- [3] Dunn, G. P., Bruce, A. T., Ikeda, H., Old, L. J., e Schreiber, R. D. *Cancer immunoediting: from immunosurveillance to tumor escape*. *Nature immunology*, 3(11): 991-998, 2002.
- [4] Fassoni, A. C., e Yang, H. M. . *An ecological resilience perspective on cancer: insights from a toy model*. *Ecological Complexity*, 30: 34-46, 2017.
- [5] Murray, J.D. *Mathematical Biology I. An Introduction*, 3a. edição. Springer, 2002.
- [6] Tian, T., Olson, S., Whitacre, J. M. e Harding, A. *The origins of cancer robustness and evolvability*, *Integrative Biology*, 3(1):17-30, 2010.