

Análise de Estabilidade e Simulações Numéricas para um Modelo de Viroterapia Oncolítica usando Cálculo Fracionário

Roniel Antonio de Araújo¹

Programa de Pós-Graduação em Biometria, IBB, Unesp, Botucatu, SP

Paulo Fernando de Arruda Mancera²

Departamento de Biodiversidades e Bioestatística, IBB, Unesp, Botucatu, SP

Rubens de Figueiredo Camargo³

Departamento de Matemática, FC, Unesp, Bauru, SP

A terapia viral oncolítica tem se tornado uma opção eficaz no tratamento do câncer. Os recentes avanços em engenharia genética de vírus utilizados como agentes terapêuticos anti-tumorais têm sido muito promissores, tanto em estudos experimentais como clínicos [1].

Segundo [1], a viroterapia oncolítica é uma abordagem terapêutica que visa combinar a lise com as propriedades de entrega de outras drogas anticâncer. Nessa terapia, os vírus oncolíticos são modificados geneticamente para expressar genes que promovem a replicação viral em células tumorais e inibem a replicação em células saudáveis. A estratégia visa minimizar a toxicidade sistêmica, garantindo que a carga viral remanescente após a erradicação das células tumorais decaia com o tempo e não afete outras partes do corpo. Uma vez dentro de uma célula tumoral, as partículas virais se replicam até atingirem a capacidade de controlar o crescimento das células tumorais, ponto em que a célula se rompe, lisa e libera a progênie viral em seu interior. Ao se replicar dentro das células tumorais, os vírus oncolíticos são capazes de aumentar rapidamente sua quantidade nos locais do tumor.

Há diversas áreas de estudo dedicadas à pesquisa do câncer, com o intuito de desenvolver métodos eficazes para um controle da doença. Nessa perspectiva, os modelos matemáticos baseados em equações diferenciais, por exemplo, podem ser efetivamente usados para prever o comportamento de longo prazo de células tumorais sob várias terapias. Entre as possíveis abordagens, destaca-se o cálculo fracionário com derivadas de ordem não inteira. Uma das vantagens dessa técnica é que ela permite criar modelos mais consistentes com o comportamento biológico, uma vez que as derivadas fracionárias são capazes de capturar as propriedades de memória e herança desses modelos [2].

Motivados por essas considerações, o objetivo deste estudo é investigar quais cenários e mudanças relevantes podem ser alcançados por meio do cálculo fracionário em um modelo matemático de viroterapia oncolítica, utilizando resultados analíticos e simulações numéricas.

O sistema de equações diferenciais ordinárias abaixo representa o modelo base em análise, o qual foi proposto e estudado por [3]:

¹ra.araujo@unesp.br

²paulo.mancera@unesp.br

³rubens.camargo@unesp.br

$$\begin{cases} \frac{dT_u}{dt} &= rT_u - \beta T_u V, \\ \frac{dT_i}{dt} &= \beta T_u V - \delta_i T_i, \\ \frac{dV}{dt} &= b\delta_i T_i - \delta_v V - \kappa T_u V, \end{cases} \quad (1)$$

em que $T_u(t)$ são células tumorais não infectadas, $T_i(t)$ células tumorais infectadas por vírus e $V(t)$ partículas de vírus livre no tempo t , r taxa de crescimento do tumor, β taxa de infecção do vírus, δ_i taxa de morte de células tumorais infectadas, b “tamanho” de explosão do vírus livre, δ_v taxa de eliminação do vírus e κ descreve a eliminação de vírus devido à infecção de células tumorais.

Para reduzirmos o número de parâmetros do modelo, adimensionalizamos o sistema (1), definindo $t = \frac{1}{\delta_i} t^*$, $T_u = \frac{\delta_i}{b\beta} T_u^*$, $T_i = \frac{\delta_i}{b\beta} T_i^*$, $V = \frac{\delta_i}{\beta} V^*$, $\gamma = \frac{r}{\delta_i}$, $a = \frac{\delta_v}{\delta_i}$ e $c = \frac{\kappa}{b\beta}$. Considerando o operador diferencial de Caputo ${}_c D^\alpha$ de ordem $0 < \alpha \leq 1$ e o fato do modelo (1) ter sido adimensionalizado, a versão fracionária proposta é dada por

$$\begin{cases} {}_c D^\alpha T_u(t) &= \gamma T_u - T_u V, \\ {}_c D^\alpha T_i(t) &= T_u V - T_i, \\ {}_c D^\alpha V(t) &= T_i - aV - cT_u V. \end{cases} \quad (2)$$

Por meio da análise de estabilidade fracionária do modelo (2), levando em consideração a seleção dos parâmetros e a ordem da derivada, identificamos cenários nos quais ocorre a erradicação total do tumor, bem como um cenário que denota o sucesso parcial do tratamento, no qual há coexistência de células tumorais com o vírus.

Agradecimentos

Agradecemos o apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001. Número do Processo: 88887.604591/2021-0.

Referências

- [1] A. L. Jenner, A. C. F. Coster, P. S. Kim e F. Frascoli. “Treating cancerous cells with viruses: insights from a minimal model for oncolytic virotherapy”. Em: **Letters in Biomathematics** 05 (2018), S117–S136. DOI: 10.1080/23737867.2018.1440977.
- [2] J. A. T. Machado. “Entropy analysis of integer and fractional dynamical systems”. Em: **Non-linear Dynamics** 62 (2010), pp. 371–378. DOI: 10.1007/s11071-010-9724-4.
- [3] S. M. Al-Tuwairqi, N. O. Al-Johani e E. A. Simbawa. “Modeling dynamics of cancer radiotherapy”. Em: **Journal of Theoretical Biology** 506 (2020), p. 110405. DOI: 10.1016/j.jtbi.2020.110405.