

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

Barbara P. P. Rodrigues,¹ Vinícius F. Wasques²
Ilum Escola de Ciência, CNPEM – 13.087-548, Campinas/SP.

Resumo. Neste estudo é proposta uma modelagem via equações diferenciais que descrevem o crescimento tumoral cancerígeno considerando muitos dos fatores que o ajudam a se desenvolver, além dos que tentam o impedir a se proliferar. Ademais, realiza-se um estudo sobre a dinâmica do sistema imunológico diante dessas populações tumorais, a fim de compreender matematicamente o seu comportamento e propor formas diferentes de interpretar seus resultados. Além da modelagem, este trabalho fornece interpretações biológicas para possivelmente auxiliar estudos oncológicos.

Palavras-chave: Câncer; Biomatemática.

1. Introdução

A Oncologia é a área da medicina responsável por tratar o desenvolvimento de tumores, sejam eles benignos ou malignos formados a partir da proliferação descontrolada de células dentro de um organismo. Este ramo da ciência é atualmente um dos mais requisitados, pois no mundo a cada ano mais de 10 milhões de pessoas vão a óbito em consequência do câncer, versão maligna dos tumores, de acordo com a Organização Pan-Americana da saúde OPAS/OMS (2020).

A grande incidência de casos de câncer na contemporaneidade pode ser associada a globalização, a qual com ela trouxe a urbanização que em termos

¹barbaraperezrodrigues@gmail.com

²vwasques@outlook.com - FAPESP nº 2023/03927-0

de saúde provocou uma mudança no estilo de vida das pessoas. Sendo assim, com essa mudança no estilo de vida, apesar do avanço da ciência, que busca a cura dessa doença, o aumento do consumo de alimentos industrializados com uma grande quantidade de conservantes provocou o aumento da probabilidade do surgimento dessas enfermidades cada vez em maior escala na população (Sung et al., 2021). Ademais, o sedentarismo cada vez mais instaurado na população também contribui para essa situação.

No entanto, reiterando, também houveram avanços nas técnicas para o tratamento dos tumores como a radioterapia, que usa radiação ionizante para conter o tumor, quimioterapia, a qual faz uso de medicamentos para destruir o câncer e técnicas cirúrgicas de remoção da massa. Dessa forma, um impasse parece surgir, pois de um lado há a melhoria nas estratégias que visam acabar com os tumores e do outro há o aumento nos números de óbitos por causa dessa proliferação. Então, o mais sensato parece ser buscar maneiras de aperfeiçoar ainda mais as condutas de tratamento da doença (Duarte et al., 2022).

Nas próximas seções serão abordados os fatores envolvidos na doença para maior entendimento da proposta discutida neste trabalho.

2. Carcinogênese e desenvolvimento

As células são pequenas estruturas que compõem todo o corpo de seres vivos. Nos seres humanos elas são eucarióticas, ou seja, possuem um núcleo bem definido em seu interior, o qual contém toda a informação genética para a formação de proteínas essenciais para a manutenção e sobrevivência do corpo humano. Toda a informação genética é armazenada em forma de DNA, ácido desoxirribonucleico e RNA, ácido ribonucleico. Para a geração de novas células somáticas é preciso ocorrer o processo de mitose, o qual consiste na multiplicação dos ácidos nucleicos o que gera, a partir de uma célula-mãe, duas células-filhas. Entretanto, alguns problemas podem ocorrer durante esse procedimento, ocasionando em mutações na informação genética gerando células diferentes das que deveriam existir. Geralmente, nestes casos entram em ação proteínas responsáveis por gerar a morte ou reparo destas células mutantes, como a proteína p53 (Carvalho e Recco-Pimentel, 2019). No entanto, quando nenhum mecanismo atua visando detê-las, essas mutações se propagam de célula em célula, o que é extremamente prejudicial ao corpo, principalmente na sua forma maligna a qual se espalha descontroladamente pelo organismo inva-

dindo e danificando tecidos e órgãos, como pode ser observado na Figura 1. Ademais, estes tumores podem ainda se espalhar para variadas partes do corpo formando metástases (Britton, 2003).

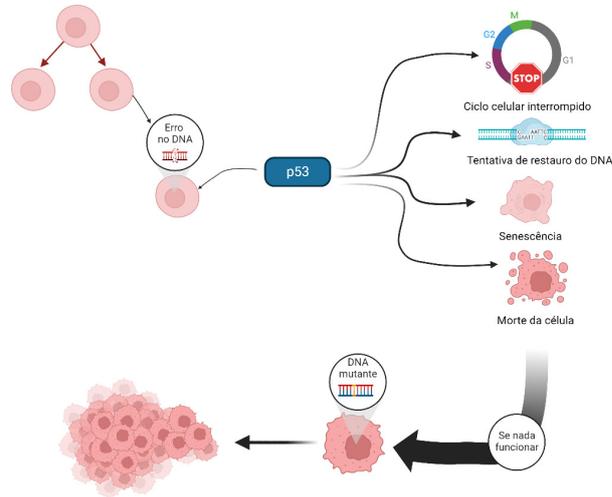


Figura 1: Esquema ilustrativo da carcinogênese.

O crescimento deste tumor ocorre de diferentes formas a depender do seu estágio e de sua classificação. Com isso, mecanismos são necessários para que o seu desenvolvimento ocorra plenamente. Um destes mecanismos é a angiogênese em que o tumor cria para si vasos sanguíneos, a partir de outros já preexistentes, que suprem a sua necessidade de recursos para sua sobrevivência no organismo. Dessa forma, essa massa tumoral consegue assim ter a capacidade de se espalhar ainda mais pelo corpo.

3. Ação do sistema imunológico

O sistema imunológico humano é dividido em inato e adaptativo. O inato, como o próprio nome diz, são formas de defesa do corpo que nascem com o indivíduo, ela atua sem precisar de ativação prévia e começa a agir rapidamente

com o surgimento de um possível invasor ao organismo. Ele é composto por mecanismos de barreiras físicas, químicas e biológicas, contendo células efetoras, sendo elas os macrófagos, neutrófilos, células dendríticas e as natural killers (NK). Já o sistema imune adaptativo é aquele que se desenvolve de acordo com a exposição corporal a patógenos presentes no ambiente ao decorrer da vida. Este proporciona ao corpo uma memória imunológica capaz de reconhecer estes invasores já enfrentados anteriormente possibilitando rápida ação das células imunes a fim de detê-los. Fazem parte desse sistema as células B e T.

Para que toda a ação do sistema imune comece a acontecer existem citocinas, glicoproteínas extracelulares, as quais funcionam levando informação química para regulação da imunidade inata e adaptativa. Elas agem mediante a exposição a informações antigênicas de corpos estranhos e visam ativar o sistema imunológico para combatê-lo. Para cada célula imune surgem diferentes citocinas acionando-as (Abbas, 2019).

Durante a exposição tumoral, muitas dessas células surgem visando agir contra esse cenário, haja vista o fato dele ser um corpo estranho. No entanto, os cânceres (forma maligna do tumor) possuem meios de se ocultar do sistema imune e, assim, dificultar a sua ação. Além disso, os tumores podem ainda utilizar algumas das células imunológicas a seu favor, para que diminuam o número de agentes que atuam para lhe deter e, ainda, promovem um ambiente imunossupressor que beneficia o seu crescimento.

4. Modelagem matemática

Tendo em vista, então, todo o mecanismo de crescimento de um tumor, além dos meios que visam o deter, é proposto neste trabalho um estudo utilizando diferentes modelos matemáticos que o descrevam. Ademais, são também propostas formas, possivelmente mais fiéis, de aplicação para cada um dos modelos a depender do estágio em que a doença se encontra. Por fim, torna-se possível utilizar um modelo matemático que permita o entendimento de cada estágio da doença, possibilitando pensar em momentos certos para tomar medidas diferentes de seu desenvolvimento visando o seu combate.

Este artigo se apoiou no trabalho proposto por Reips et al. (2021), tomando como base suas contribuições e realizando algumas adaptações. Para compreender a forma como o câncer se propaga pelo corpo humano de forma matemática é preciso o entendimento de uma série de equações descritivas do

funcionamento fisiológico do corpo mediante a população tumoral. Então, para estudo inicial foi de escolha trabalhar com um escopo mais reduzido de equações considerando as mais relevantes para o trabalho e focando em entender a forma isolada de cada uma delas.

4.1. O modelo aplicado ao câncer

As células tumorais, diferentemente das outras que compõem o corpo, crescem de forma variada a depender do estágio de sua condição. Sendo assim, modelos que definem uma única equação como sendo geral para toda a fase de desenvolvimento e progressão da doença parecem ser incompatíveis com a realidade.

O primeiro modelo matemático estudado foi na forma como se apresentava na referência Reips et al. (2021) que tratava-se da equação logística, também conhecida como modelo de Verhulst, conforme ilustrada na Figura 2. A equação diferencial associada à quantidade de células cancerígenas é dada por (4.1)

$$\begin{aligned} \frac{dC}{dt} = & \alpha_c C \left(1 - \frac{C}{\beta_c}\right) + \theta_c M_2 C + \theta_1 P_c \\ & - [(\lambda_C(M_1 + N_K + T_C + T_1 + E + B + M_A)/1 + \eta_3 I_B) + \mu_C] C, \end{aligned} \quad (4.1)$$

em que:

- α_c = Taxa de crescimento tumoral;
- C = Quantidade de células cancerígenas;
- β_c = Capacidade de suporte;
- θ_c = Taxa de crescimento dos macrófagos do tipo 2 ao entrarem em contato com uma população cancerígena;
- M_2 = Macrófagos do tipo 2;
- θ_1 = Taxa de proliferação do câncer;
- P_c = Termo referente a proliferação do tumor;
- M_1 = Macrófagos do tipo 1;
- N_K = Natural killers;

- T_C = Células T citotóxicas;
- T_1 = Células T Helper 1;
- E = Eosinófilos;
- B = Basófilos;
- M_A = Mastócitos;
- η_B = Taxa de inibição dos mastócitos;
- I_B = Interleucinas;
- μ_C = Período de meia-vida das células.

Nesse modelo, o câncer apresenta um crescimento lento em seu início, crescendo a partir de uma condição inicial das células até passar por um ponto de inflexão correspondente a metade da capacidade de suporte e, ao atingir enfim o limite das condições disponíveis no meio, que para o tumor são os nutrientes vindos por difusão de células adjacentes pertencentes aos tecidos saudáveis, e, então tem seu crescimento estabilizado. Ele é dado pela equação diferencial (4.2)

$$\frac{dN}{dt} = \lambda N \left(1 - \frac{N}{k} \right), \quad (4.2)$$

em que λ é a taxa de crescimento e k a capacidade suporte.

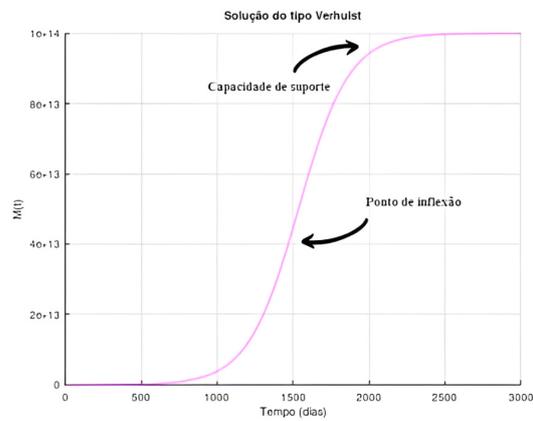


Figura 2: Modelo de Verhulst ilustrativo do crescimento tumoral.

Em segunda análise, foi estudado o modelo de Gompertz, cuja equação diferencial é dada por (4.3)

$$\frac{dN}{dt} = -aN \ln\left(\frac{N}{K}\right), \quad (4.3)$$

em que a é a taxa de crescimento e K a capacidade suporte.

O modelo de Gompertz já é muito utilizado para descrever o crescimento do câncer em muitos estudos de forma generalizada, visando ilustrá-lo como um todo. Esse modelo tem a forma logística, assim como o modelo de Verhulst. No entanto, alguns fatores em sua equação alteram a velocidade de crescimento, sendo ainda mais lenta no início do que no modelo inicial, até atingir a capacidade de suporte do meio. Tal comportamento pode ser visto na Figura 3. Esse fator logarítmico da equação é o que torna o crescimento extremamente rápido no início até passar para um estágio mais lento.

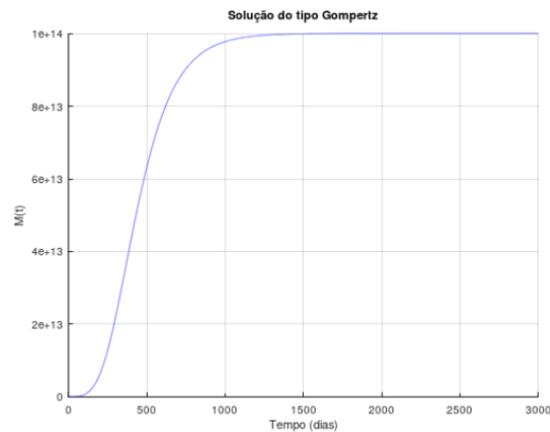


Figura 3: Modelo de Gompertz ilustrativo do crescimento tumoral.

4.2. O modelo aplicado ao sistema imunológico

Durante o desenvolvimento do tumor no corpo, surgem células do sistema imunológico visando combater a sua proliferação, aja vista o fato dele se comportar como um invasor prejudicial a saúde do hospedeiro. Nos próximos tópicos serão, então, listadas as células abordadas no estudo e as respectivas equações descritivas de seu crescimento.

4.2.1 O modelo aplicado aos macrófagos

Os macrófagos são células do sistema imunológico inato provenientes de hematopoiese, ou seja, se formam a partir de células-tronco hematopoiéticas, aquelas que possuem a capacidade de se autorrenovar e se diferenciar em células específicas. Esses corpúsculos distribuem-se por todo o organismo e tem a capacidade de fagocitar corpos estranhos que ali podem surgir. Ao realizar esse processo de envolver o possível patógeno elas obtêm informações úteis do patógeno e apresentam-o para os linfócitos promovendo uma resposta inflamatória, organização tecidual e ação microbiana.

Esses macrófagos dividem-se em dois grupos principais, sendo os dois relevantes para o trabalho devidos as suas características. Os macrófagos 1 (M_1) surgem, principalmente, no início da doença visando a sustentação da inflamação sendo extremamente importantes na proteção contra o câncer devido a sua alta atividade citotóxica, ou seja, liberação de substâncias tóxicas que podem levar a morte do invasor. A partir desses fatores, é proposta a seguinte equação diferencial (4.4):

$$\frac{dM_1}{dt} = \rho_m I_\alpha C_i + \frac{\alpha_m M_1 \left(1 - \frac{M_1}{\beta_m}\right)}{1 + \eta_3 (I_\beta + I_{23})} - \delta_m M_1 C - \mu_m M_1, \quad (4.4)$$

em que ρ_m diz respeito a taxa de ativação da produção de I_α que é uma proteínas envolvidas na ativação do sistema imune, uma interleucinas, α_m a taxa de crescimento das células M_1 , C_i diz respeito ao efeito de saturação do câncer e é dado por (4.5)

$$C_i = \frac{C}{(k + C)}, \quad (4.5)$$

η_3 taxa de proliferação das interleucinas I_β e I_{23} , M_1 crescimento da população de macrófagos, δ_m necrose celular por contato com o tumor, μ_m fator de apoptose devido a meia-vida e β_m capacidade de suporte do meio.

Além dessa célula outro macrófago que surge nesse contexto é o M_2 o qual provém de uma via alternativa e que possui importante papel na inflamação, mas não é tão bom na apresentação de antígenos. No entanto, essas células possuem propriedades que as tornam pró-tumorais, isso ocorre devido a um processo complexo de liberação de algumas proteínas no meio celular que estimulam a M_2 a funcionar de forma a diminuir a função imune, promovendo eventos mitóticos, inibitórios de morte celular, apoptose e angiogênicos. Com isso essas células conseguem ajudar o câncer a sobreviver e a se proliferar

em metástase. Dessa forma, a diferença de sua equação (4.6) com a (4.4) é a ausência do fator associado à população cancerígena.

$$\frac{dM_2}{dt} = \rho_m I_{10} C_i + \frac{\alpha_m M_2 \left(1 - \frac{M_2}{\beta_m}\right)}{1 + \eta_1 I_\gamma} - \mu_m M_2, \quad (4.6)$$

em que ρ_m diz respeito a taxa de ativação da interleucina I_{10} , M_2 correspondendo aos macrófagos 2 e η_1 a proliferação da interleucina de supressão I_γ .

4.2.2 O modelo aplicado às natural killers

As células natural killers (N_K) são também células do sistema imunológico inato que passam a agir no organismo na tentativa de combater os tumores. Essas células agem se aderindo a células infectadas e liberando enzimas que danificam a sua membrana plasmática levando-as a morte. A equação diferencial (4.7) que a descreve é semelhante a dos macrófagos M_1 (4.4), apenas diferindo nas especificidades de cada célula.

$$\frac{dN_K}{dt} = \rho_k I_\alpha C_i + \frac{\alpha_K N_K \left(1 - \frac{N_K}{\beta_K}\right)}{1 + \eta_3 (I_\beta + I_{23})} - \delta_K N_K C - \mu_K N_K, \quad (4.7)$$

sendo ρ_k correspondente a taxa de ativação da interleucina I_α , α_k a taxa de crescimento das natural killers, β_k a capacidade de suporte do meio, η_3 a taxa de produção das interleucinas de supressão I_β e I_{23} , δ_k morte celular por contato com as células cancerígenas e μ_k o fator de apoptose celular ao atingir a sua meia-vida.

4.2.3 O modelo aplicado aos linfócitos T citotóxicos

Outra célula que age na presença de uma população tumoral são os linfócitos T citotóxicos. Sua ação se inicia com o reconhecimento de antígenos expostos pelas células cancerígenas que permitem a ação dos glóbulos brancos em identificá-las e, assim, ocorre a liberação de citotoxinas que desencadeiam uma cascata de reações nas células-alvo o que as leva a apoptose. Novamente, a estrutura da equação diferencial (4.8) é similar as anteriores modificando apenas as suas especificidades,

$$\frac{dT_C}{dt} = \rho_8 I_{12} C_i + \frac{\alpha_T T_C \left(1 - \frac{T_C}{\beta_t}\right)}{1 + \eta_3 I_\beta} - \delta_t T_C C - \mu_8 T_C, \quad (4.8)$$

em que ρ_8 diz respeito a taxa de ativação da interleucina I_{12} , α_T a taxa de crescimento das células T_c , η_3 a ativação da I_β , γ_t a taxa de morte celular por contato com o tumor e μ_8 o fator de apoptose por meia-vida.

4.2.4 O modelo aplicado à T helper: Th0, Th1, Th2 e Th17

Os linfócitos T são células que após serem produzidas na medula óssea migram para o timo* que se diferenciam e passam a circular entre os órgãos linfóides secundários. Então, a partir de um linfócito T precursor, há a sua diferenciação em outras variantes. Neste trabalho, o foco será nas Th0, Th1, Th2 e Th17. A única diferença entre cada uma delas está no conjunto de citocinas que cada uma secreta. Suas equações (4.9–4.12) também seguem a estrutura já apresentada anteriormente.

$$\frac{dT_0}{dt} = \rho_t I_{12} C_i + \frac{\alpha_t T_0 (1 - \frac{T_0}{\beta_t})}{1 + \eta_3 I_\beta} - \delta_t T_0 C - \mu_t T_0, \quad (4.9)$$

$$\frac{dT_1}{dt} = \rho_t I_{12} T_0 + \frac{\alpha_t T_1 (1 - \frac{T_1}{\beta_t})}{1 + (\eta_3 I_\beta + \eta_2 I_4)} - \delta_t T_1 C - \mu_t T_1, \quad (4.10)$$

$$\frac{dT_2}{dt} = \rho_t I_4 T_0 + \frac{\alpha_t T_2 (1 - \frac{T_2}{\beta_t})}{1 + \eta_3 I_\beta} - \mu_t T_2, \quad (4.11)$$

$$\frac{dT_{17}}{dt} = \rho_t I_6 T_0 + \frac{\alpha_t T_{17} (1 - \frac{T_{17}}{\beta_t})}{1 + \eta_1 I_\gamma} - \mu_t T_{17}. \quad (4.12)$$

sendo ρ_t a taxa de ativação das interleucinas I_{12} , I_4 e I_6 nas respectivas equações, α_t taxa de crescimento de cada umas das células, β_t a capacidade de suporte do meio, η_3 taxa de produção da interleucina I_β , η_2 da interleucina I_4 e η_1 da I_γ e, por fim, μ_t o fator de apoptose celular devido ao alcance da meia-vida.

4.3. O modelo aplicado aos mastócitos e basófilos

Por fim, os mastócitos e os basófilos são outras células que também tem ação contra as populações cancerígenas, por meio da liberação do conteúdo granular presente em seu interior. A principal diferença entre esses dois corpúsculos é que o primeiro localiza-se nos tecidos conjuntivos e o segundo circula pelos vasos sanguíneos.

*Timo: órgão do sistema linfático responsável pela maturação das células do tipo T.

Os mastócitos tem papel importante na atuação do sistema imunológico, eles são responsáveis pela ativação dos linfócitos B e Th2, além da produção da interleucina IL-5 que são receptoras dos eosinófilos e dos linfócitos B. Sua equação é escrita na forma (4.13)

$$\frac{dM_A}{dt} = \phi_M A I_\alpha C_i + \frac{\alpha_M A M_A (1 - \frac{M_A}{\beta_{MA}})}{1 + \eta_3 I_\beta} - \delta_M A M_A C - \mu_M A M_A \quad (4.13)$$

sendo $\phi_M A$ a taxa de ativação dos basófilos.

Já os basófilos são responsáveis pela diferenciação das células Th0 e Th2, haja vista a produção de interleucinas IL-4 estimuladas por eles. Sua equação é dada por (4.14)

$$\frac{dB}{dt} = \phi_b I_8 C_i + \frac{\alpha_B B (1 - \frac{B}{\beta_B})}{1 + \eta_3 I_\beta} - \delta_B B C - \mu_B B. \quad (4.14)$$

sendo ϕ_B a taxa de ativação dos basófilos.

5. Sistema de equações

Por fim, todas as equações correspondentes a cada uma das células imunológicas podem formar juntas um sistema de equações que corresponde a ação de todas elas em conjunto no organismo,

$$\begin{cases} \frac{dM_1}{dt} = \rho_m I_\alpha C_i + \frac{\alpha_m M_1 (1 - \frac{M_1}{\beta_m})}{1 + \eta_3 (I_\beta + I_{23})} - \delta_m M_1 C - \mu_m M_1 \\ \frac{dT_C}{dt} = \rho_8 I_{12} C_i + \frac{\alpha_T T_C (1 - \frac{T_C}{\beta_t})}{1 + \eta_3 I_\beta} - \delta_t T_C C - \mu_8 T_C \\ \frac{dB}{dt} = \phi_b I_8 C_i + \frac{\alpha_B B (1 - \frac{B}{\beta_B})}{1 + \eta_3 I_\beta} - \delta_B B C - \mu_B B, \end{cases}$$

como o sistema acima que tem em si a interação entre o macrófagos 1 (4.4), células T citotóxicas (4.8) e basófilos (4.14).

6. Interpretação do problema

Diante, então, do conhecimento obtido a partir das equações, nas seções anteriores, passamos a fazer uma análise de variados modelos pensando em

diferentes estágios do câncer. Resolvemos propor, assim, nos baseando em pesquisa bibliográfica, o modelo de Gompertz para a modelagem final do problema ao invés de Verhulst como proposto em Reips et al. (2021). Tal escolha se deu pelo fato de que o modelo de Gompertz apresenta um crescimento mais rápido no início da dinâmica. Dessa forma, propusemos uma modificação na EDO que descreve o tumor e observamos a solução produzida por ele utilizando valores presentes na literatura.

Com o resultado dos dois modelos, foi possível compará-los e analisar o quão fiel estavam ao 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, conforme pode ser ilustrado na Figura 4.

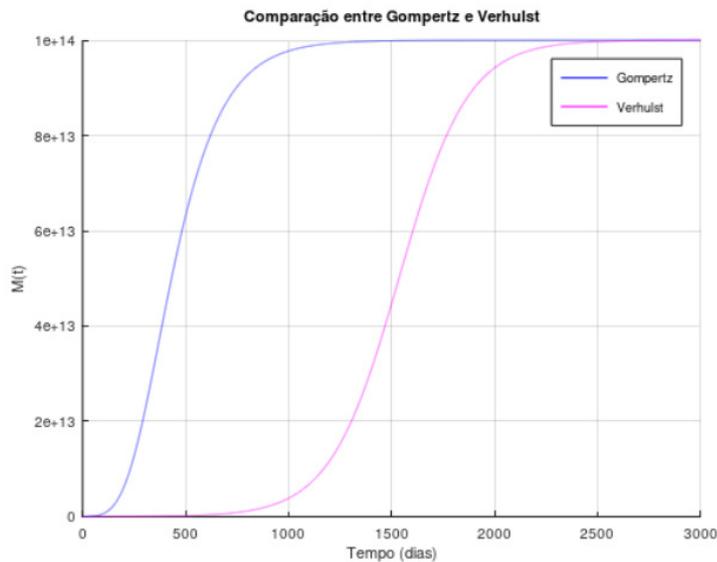


Figura 4: Gráfico comparativo do comportamento do modelo a partir de Verhulst (em magenta) e Gompertz (em azul).

7. 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. 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.

Agradecimentos

Os autores agradecem o apoio do Centro Nacional de Pesquisa em Energia e Materiais (CNPEM) para o desenvolvimento do trabalho.

Referências

- Abbas, A. K. (2019). *Imunologia Celular e Molecular*. GEN Guanabara Koogan, 9^a edição.
- Britton, N. F. (2003). *Essential Mathematical Biology*. Springer, Berlin.
- Carvalho, H. F. e Recco-Pimentel, S. M. (2019). *A Célula*. Manole Saúde, Brasil, 4^a edição.
- Duarte, D., Guerreiro, I., e Vale, N. (2022). Novel strategies for cancer combat: Drug combination using repurposed drugs induces synergistic growth inhibition of mcf-7 breast and ht-29 colon cancer cells. *Current Issues in Molecular Biology*, 44(10):4930–4949.
- OPAS/OMS (2020). *Cancêr*. Organização Pan-Americana da Saúde. <https://www.paho.org/pt/topicos/cancer\#:~:text=0%20c%C3%A2ncer%20C3%A9%20a%20segunda,de%20baixa%20e%20m%C3%A9dia%20renda>. Acesso: 18 de abril de 2024.
- Reips, L., França, L. A. S., e Aleixo, R. (2021). 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, páginas 1–7. SBMAC.

Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., e Bray, F. (2021). Global cancer statistics 2020: Globocan estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 71(3):209–249.