

MODELAGEM MATEMÁTICA DE DORMÊNCIA TUMORAL VIA CÁLCULO FRACIONÁRIO

Aiara C. O. Ribeiro

aiara@ibb.unesp.br

Programa de Pós-graduação em Biometria, Unesp

Instituto de Biociências de Botucatu, 18618–689, Botucatu, São Paulo, Brasil

Diego S. Rodrigues

Paulo F. A. Mancera

diego@ibb.unesp.br

pmancera@ibb.unesp.br

Departamento de Bioestatística & Programa de Pós-graduação em Biometria, Unesp

Instituto de Biociências de Botucatu, 18618–689, Botucatu, São Paulo, Brasil

Resumo. Neste trabalho resolvemos um modelo matemático de dormência tumoral usando um método numérico de diferenças finitas não-canônico para aproximação das derivadas de ordem não inteira, sendo que comparações são feitas com o modelo de derivada inteira resolvido via o método de Runge-Kutta de quarta ordem.

Palavras-chave: Cálculo Fracionário, Câncer, Dormência Tumoral

1 INTRODUÇÃO

A biologia do câncer é um campo muito complexo. A taxa de mortalidade para esta doença tem diminuído, em razão de políticas de saúde pública, por exemplo. Contudo, há casos, como o câncer de pulmão, em que a taxa de mortalidade não tem diminuído nas últimas décadas. Assim, há uma forte motivação para integrar vários campos do conhecimento, incluindo matemática, para o estudo da biologia do câncer.

Pode-se conceituar dormência tumoral como um fenômeno no qual o tumor não cresce por um *longo* período de tempo (Almog, 2010; Almog, 2013). O conceito de dormência tumoral microscópica é associada com tumores de diâmetro máximo entre 1 e 2 mm, e, então, dormência, se entende como a não capacidade do tumor crescer além deste diâmetro. É conhecido que um tumor pode mudar de comportamento, crescer rapidamente, ser clinicamente detectável e, então, letal (Almog, 2013; Hedley & Chambers, 2009). Um tumor pode entrar em latência durante vários estágios de seu desenvolvimento, inclusive na metástase e de forma microscópica, mas que pode levar ao óbito (Hedley & Chambers, 2009). Atualmente há evidências experimentais de dormência relacionada à angiogênese (Almog, 2013).

Cálculo Fracionário estuda integrais e derivadas de ordem não-inteira, sendo que a derivada fracionária é uma generalização da derivada de ordem inteira. Existem várias definições para a derivada fracionária, como a de Caputo (Ortigueira & Tenreiro Machado, 2015).

2 MODELO MATEMÁTICO DE DORMÊNCIA TUMORAL

O seguinte modelo foi proposto por Sotolongo–Costa *et al.* (2003)

$$\frac{dC}{dt} = aC - bCI, \quad (1)$$

$$\frac{dI}{dt} = dCI - fI - kC + u, \quad (2)$$

em que C é a população de células malignas, I a população de linfócitos, a taxa de crescimento da população de células malignas, b taxa de mortalidade da população de células malignas devido a interação com linfócitos, d a taxa de crescimento da população de linfócitos devido a interação com as células malignas, f a taxa de mortalidade da população de linfócitos, k a taxa de mortalidade da população de linfócitos em resposta ao crescimento da população de células malignas e u o fluxo de linfócitos para o local da interação.

A adimensionalização das Eqs. (1) e (2) é dada por

$$\frac{dx}{d\tau} = \alpha x - xy, \quad (3)$$

$$\frac{dy}{d\tau} = xy - \frac{1}{\alpha}y - kx + \sigma, \quad (4)$$

com $t_0 = \frac{1}{\sqrt{af}}$, $t = t_0\tau$, $C = C^*x$, $I = I^*y$, $C^* = \frac{\sqrt{af}}{d}$, $I^* = \frac{\sqrt{af}}{b}$, $k = \frac{Kd}{\sqrt{af}}$, $\alpha = \sqrt{\frac{a}{f}}$ e $\sigma = \frac{ub}{af}$.

3 MODELO FRACIONÁRIO E MÉTODO NUMÉRICO

Derivada fracionária pode ser introduzida de muitas maneiras, como por exemplo, o operador diferencial de Caputo

$$D_{t_0}^{\beta} f(t) = \frac{1}{\Gamma(m - \beta)} \int_{t_0}^t (t - s)^{m-\beta-1} \frac{d^m}{dt^m} f(s) ds,$$

em que $\Gamma(\cdot)$ é a função gama, β a ordem da derivada fracionária com $0 < \beta < 1$ e m é menor inteiro tal que $m > \beta$.

Seguindo Ongun *et al.* (2013), apresentamos, de forma sucinta, um método de diferenças finitas não-canônico. Seja

$$\frac{dy}{dt} = f(t, y, \lambda), \quad (5)$$

em que λ é um parâmetro do modelo matemático. Dada uma discretização temporal da forma $t_n = t_0 + h n$, $h > 0$, aproximamos a Eq. (5) por

$$\frac{dy}{dt} \simeq \frac{y_n - y_{n-1}}{\phi(h, \lambda)} = F(t, y_n, y_{n-1}, \dots, \lambda), \quad (6)$$

com y_n uma aproximação para $y(t_n)$ e $\phi(h, \lambda) = h + O(h^2)$, $h \rightarrow 0$.

Para equações fracionárias do tipo $\frac{d^{\beta}}{dt^{\beta}} y = f(t, y, \lambda)$, $0 < \beta < 1$, o método é dado por

$$\frac{1}{\phi(h, \lambda)} \sum_{j=0}^n w_j^{(\beta)} (y_{n-j} - y_0) = F(t, y_n, y_{n-1}, \dots, \lambda), \quad (7)$$

em que $w_j^{(\beta)} = \frac{\Gamma(j-\beta)}{\Gamma(-\beta)\Gamma(j+1)}$ e $\phi(h, \lambda) = \frac{1-e^{h\lambda}}{1+\lambda}$.

O modelo fracionário para as Eqs. (3) e (4) é dado por

$$\frac{d^{\beta} x}{d\tau^{\beta}} = \alpha x - x y, \quad (8)$$

$$\frac{d^{\beta} y}{d\tau^{\beta}} = x y - \frac{1}{\alpha} y - k x + \sigma, \quad (9)$$

com β a ordem da derivada, $0 < \beta < 1$.

4 RESULTADOS

Nas Figs. 1 e 2 apresentamos gráficos da evolução do número de células malignas no tempo para dois diferentes valores do parâmetro σ , sendo que as Eqs. (3) e (4) foram resolvidas via o método de Runge–Kutta de quarta ordem. Para a primeira situação o sistema imune não consegue controlar o aumento do número de células tumorais, ou seja, o sistema evolui para um crescimento incontrolável dessas células. No segundo caso, observamos que o sistema imunológico conseguiu obter o controle do crescimento da população de células tumorais, já que o sistema tende ao equilíbrio, caracterizando o estado de dormência tumoral.

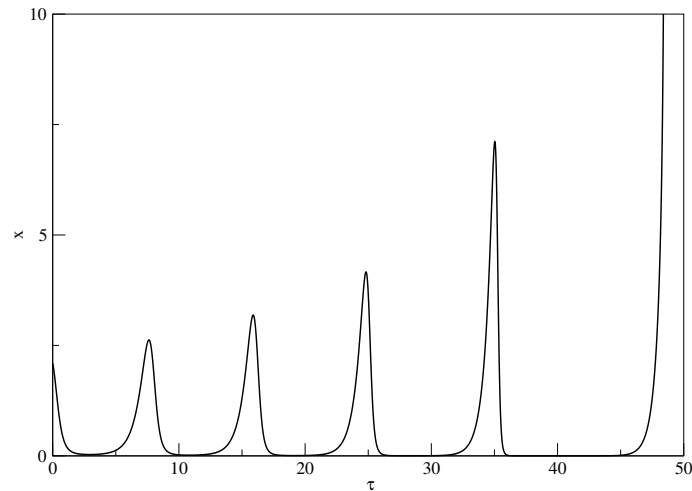


Figura 1: Evolução das células malignas no tempo sem tratamento, para $\alpha = 2$, $k = 0,2$ e $\sigma = 0,05$ com $x_0 = 2,1$ e $y_0 = 2,7$.

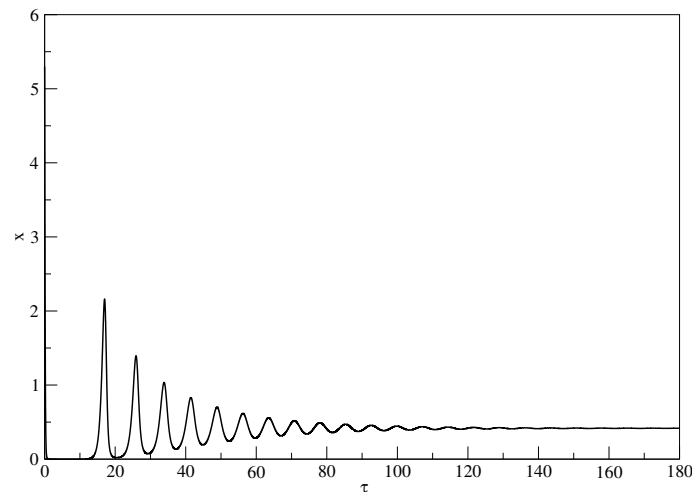


Figura 2: Evolução das células malignas no tempo sem tratamento, para $\alpha = 2$, $k = 0,2$ e $\sigma = 0,25$ com $x_0 = 5,3$ e $y_0 = 6,7$.

Nas Figs. 3, 4 e 5 temos o caso fracionário, com $\beta = 0,95$ para as duas primeiras figuras, e, então, na terceira figura temos comparações para três diferentes valores de β . Observamos, na Fig. 3, que, para o mesmo conjunto de parâmetros e para as mesmas condições iniciais da Fig. 1, a dinâmica foi diferente, em que o sistema imunológico foi capaz de controlar o aumento do número de células tumorais, e o sistema tende ao equilíbrio, caracterizando também o estado de dormência tumoral.

Na Fig. 4 observamos que para o mesmo conjunto de parâmetros e para as mesmas condições iniciais da Fig. 2, as dinâmicas são semelhantes, entretanto, o sistema imunológico atuou com mais eficiência, já que o sistema tende ao equilíbrio num intervalo menor.

Na Fig. 5 podemos observar que para valores menores de β o sistema imunológico atua com mais eficiência, já que conforme a ordem da derivada fracionária decresce, o estado de equilíbrio é obtido em um intervalo menor.

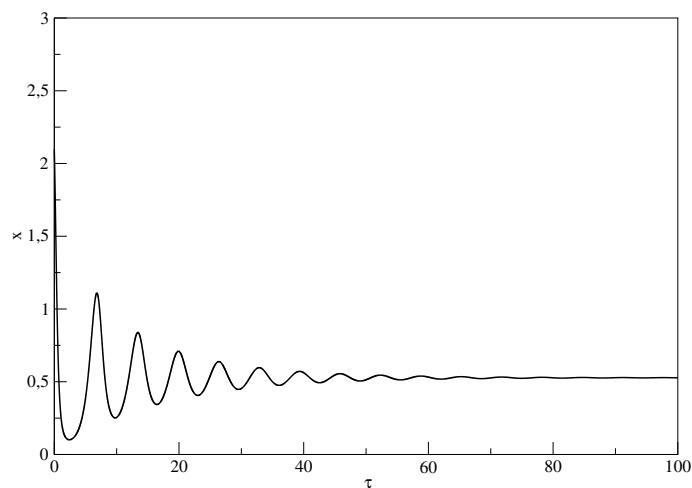


Figura 3: Evolução das células malignas no tempo sem tratamento, para $\alpha = 2$, $k = 0,2$ e $\sigma = 0,05$ com $x_0 = 2,1$ e $y_0 = 2,7$.

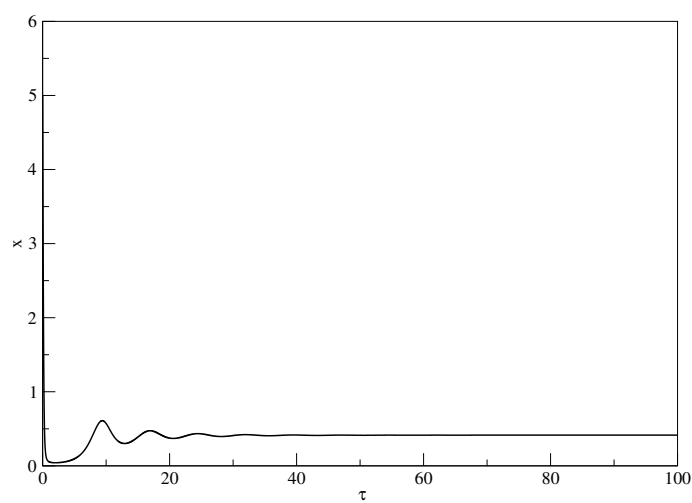


Figura 4: Evolução das células malignas no tempo sem tratamento, para $\alpha = 2$, $k = 0,2$ e $\sigma = 0,25$ com $x_0 = 5,3$ e $y_0 = 6,7$.

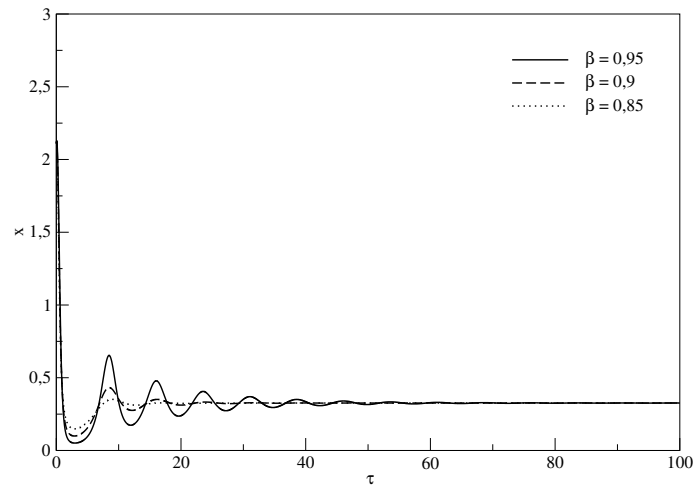


Figura 5: Comparação entre as ordens da derivada fracionária $\beta = 0,95$, $\beta = 0,9$ e $\beta = 0,85$, para $\alpha = 3$, $k = 0,7$ e $\sigma = 0,25$ com $x_0 = 2,1$ e $y_0 = 2,7$.

5 CONCLUSÃO

Analizamos um modelo matemático de dormência tumoral utilizando cálculo fracionário, sendo que o sistema de equações foi resolvido numericamente por um método de diferenças finitas não-canônico.

As simulações numéricas mostraram que a dinâmica tumoral é dependente dos parâmetros utilizados, e com a utilização da teoria de cálculo fracionário obtivemos comportamentos diferentes quando comparados com sistemas de derivada de ordem inteira. Em particular, a dinâmica apresentada na Fig. 1 de crescimento incontrolável de células tumorais não ocorre quando usamos derivadas de ordem não inteira. As simulações exibiram que o sistema imunológico atuou de maneira eficiente no combate das células tumorais, com escolha apropriada de parâmetros, caracterizando que imunoterapia é uma importante ferramenta de tratamento.

Este estudo também elucidou a importância do uso de cálculo fracionário em aplicações, pois temos infinitas escolhas de ordem de derivadas, as quais podem, possivelmente, implicar em interpretações mais adequadas de fenômenos da natureza.

AGRADECIMENTOS

ACOR: CAPES; DSR: PNP/DCAPES; PFAM: FAPESP (2013/08133-0).

REFERÊNCIAS

- Almog, N., 2010. Molecular mechanisms underlying tumor dormancy. *Cancer Letters*, 294, 139–146.
- Almog, N., 2013. Genes and regulatory pathways involved in persistence of dormant microtumors. In: Enderling, H, Almog, N., Hlatky, L. (Eds.). *Systems biology of tumor dormancy*. New York. Springer, 3–17.
- Hedley, B. D. & Chambers, A. F., 2009. Tumor dormancy and metastasis. *Advances in Cancer Res*, 67–101.

- Ongun, M. Y., Arslan, D. & Garrappa, R., 2013. Nonstandard finite difference schemes for a fractional-order Brusselator system. *Advances in Difference Equations*, 2013:102.
- Ortigueira, M. D. & Tenreiro Machado, J. A., 2015. What is a fractional derivative?, *J. Comp. Phys.*, 293, 4–13.
- Sotolongo-Costa, O., Molina, L. M., Perez, D. R., Antoranz, J. C. & Reyes, M. C., 2003. Behavior of tumors under nonstationary therapy. *Physica D*, 178(3-4), p242–253.