

# UM MODELO MATEMÁTICO PARA ESTUDO DE ESTRATÉGIAS DE TRATAMENTO DE TUMORES ATRAVÉS DE IMUNOTERAPIA

Angelita Schmitt<sup>1</sup>, Gerson Feldmann<sup>2</sup>

1-Mestranda em Modelagem Matemática - UNIJUÍ; 2-Professor da UTFPR Pato Branco

**Resumo** - Neste trabalho apresentamos um modelo matemático para estudo do tratamento de tumores através da imunoterapia. O crescimento do tumor é simulado através da utilização de um modelo matemático representado por um sistema de três equações diferenciais ordinárias, no qual são consideradas as populações de células tumorais (T) e de dois tipos de células do sistema imunológico: células matadores naturais (*natural killer* - NK) e linfócitos circulantes CD8 (L). No modelo são considerados os termos de competição entre as espécies, os termos de ativação e de recrutamento do sistema imunológico, bem como parâmetros para descrever o grau de debilidade do sistema imune e a agressividade do tumor. Foi analisada a estabilidade do sistema linearizado. As trajetórias do sistema foram obtidas utilizando-se o método de Runge-kutta na plataforma MatLab. Nas simulações, foram exploradas as diferenças de estratégia para o tratamento considerando-se pacientes saudáveis ou debilitados e tumores de crescimento rápido ou lento.

**Palavras-Chave:** modelagem matemática, crescimento de tumores, imunoterapia.

## A MATHEMATICAL MODEL FOR THE STUDY OF TUMOR TREATMENT STRATEGIES USING IMMUNOTHERAPY

**Abstract**- In this work we present a mathematical model for the study of tumor treatment by immunotherapy. The tumor growth is simulated in a model consisting of three ordinary differential equations, that consider the population of tumor (T) cells and of two types of immune cells: natural killer (N) and circulating lymphocytes CD8 (L). In the model we consider terms of competition between species as well as activation and recruitment terms. Stability of the model was investigated, and trajectories were obtained by using a Runge-kutta method in a MatLab based code. In our simulations we explore the different strategies for the tumor treatment in the cases of healthy or unhealthy patients and for more or less aggressive tumors.

**Keywords:** mathematical model, tumor growth, immunotherapy.

### 1. INTRODUÇÃO

A busca por uma vacina para o câncer pode ser considerada como um dos grandes esforços da humanidade. A importância do sistema imunológico do paciente para a cura foi demonstrada em laboratório por inúmeros autores [1]. A utilização de modelos matemáticos para estudar os efeitos da imunoterapia é importante para auxiliar neste esforço. Um modelo matemático para descrever a interação do sistema imune com o tumor foi desenvolvido por Kirchner e Panetta [2], considerando o papel da interleucina-2 (IL-2) na ativação do sistema

imune. Foram incluídos termos de ativação do tipo Michaelis-Menten. Uma tentativa de validação de um modelo a partir de dados clínicos foi apresentada por L.G. de Pillis [3]. O mesmo autor também apresentou um modelo para a associação entre imunoterapia e quimioterapia [4].

No presente trabalho apresentamos um modelo matemático para o estudo da aplicação de imunoterapia em pacientes com câncer. Neste modelo consideramos o papel dos linfócitos circulantes e natural-matadores (*natural – killers*) e suas interações com o tumor. Nas simulações exploramos as diferenças de tratamento

necessárias para pacientes saudáveis e debilitados, bem como para tumores com crescimento rápido ou lento (mais ou menos agressivos). Também foram determinados os pontos de equilíbrio e as condições de estabilidade do modelo.

## 2. MATERIAL E MÉTODOS

O modelo utilizado baseia-se na relação existente entre a população de células tumorais (T), a população de linfócitos NK (N) ou natural- matadores e linfócitos. O modelo consiste de um sistema de três equações diferenciais ordinárias:

$$\dot{T} = G_T - F_N(T, N) - F_L(T, L)$$

$$\dot{N} = G_N + R_N(T, N) - I_N(T, N)$$

$$\dot{L} = G_L + R_L(T, L) + R_L(N, T) - I_L(T, L)$$

onde os termos  $G_i$  representam o crescimento de cada população, dados por:

$$G_T = aT(1 - bT)$$

$$G_N = \sigma - fN$$

$$G_L = \omega - mL$$

Os termos  $F_i$  e  $I_i$  representam a competição entre as células tumorais e do sistema imune. Os termos  $R_i$  representam os mecanismos possíveis de ativação do sistema imune, descritos a seguir:  
 - recrutamento de linfócitos NK, pela presença de células tumorais, dado por:

$$R_N(T, N) = g \frac{T}{h+T} N$$

- recrutamento de linfócitos CD8 pela presença de fragmentos de células tumorais destruídas por outros linfócitos CD8:

$$R_L(T, L) = \frac{jT}{k+T} L$$

- recrutamento de linfócitos CD8 pela presença de fragmentos de células tumorais destruídas por linfócitos NK:

$$R_L(N, T) = rNT$$

O estudo da estabilidade do modelo mostra que existem três tipos de pontos de equilíbrio:

- (i) Livre de tumor:  $(0, \sigma/f, \omega/m)$ ;
- (ii) Quase-morte:  $(A, 0, \omega/F_1(A))$  e  $(B, \sigma/G_1(B), 0)$ ;

- (iii) Coexistência:  $(C, \sigma/F_2(C), \omega/G_2(C))$ .

Linearizando o sistema em torno dos pontos de equilíbrio, obtemos que as condições para garantir a estabilidade do ponto de equilíbrio (i), são:

$$a) \lambda_1 < 0 \Leftrightarrow a - c\sigma f - d\omega m < 0$$

O tratamento por imunoterapia é considerado através do parâmetro livre  $\omega$ , que representa a taxa de entrada de células L no sistema. Desta forma, consideramos que a imunoterapia estimula a produção de células do sistema imunológico, resultando em um aumento no valor desse parâmetro. Por outro lado, o termo  $\sigma$  pode ser relacionado ao estado do sistema imunológico do paciente sem tratamento. Com esta estratégia é possível analisar a evolução do sistema considerando-se pacientes saudáveis ( $\sigma$  grande) ou debilitados ( $\sigma$  pequeno). Por outro lado, o parâmetro  $a$  está relacionado à taxa de crescimento do tumor. Pela variação desse parâmetro consideramos o efeito de um tumor de crescimento rápido ou lento. Com a estratégia utilizada foi possível simular a evolução do sistema para os casos de pacientes saudáveis ou debilitados, bem como de tumores rápidos e lentos.

## 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os parâmetros do modelo foram obtidos da ref. [3], onde foram utilizados dados e evidências clínicas. Nas simulações a seguir adota-se um tratamento de imunoterapia dado por  $\omega=100$ . Como condições iniciais:  $T_0=1.10^4$ ,  $N_0=10^3$  e  $L_0=10$ . A figura 2(a) mostra a evolução do sistema para um paciente saudável ( $\sigma=1,3 \times 10^4$ ), enquanto que a figura 2(b) mostra o caso de um paciente debilitado ( $\sigma=1,3 \times 10^2$ ). Observa-se que para o paciente saudável o tratamento aplicado resultou na eliminação do tumor, ao passo que para o paciente debilitado o sistema evoluiu para o ponto de equilíbrio de coexistência. Do ponto de vista fisiológico, a existência do tumor é considerada um risco, pela probabilidade de ocorrer metástases, ou seja, do tumor evoluir para outras regiões do organismo. Dessa forma, o ponto de equilíbrio de coexistência não é desejável. Em nossas simulações obtivemos que o sistema pode ser levado à eliminação do tumor aumentando-se a taxa de entrada de linfócitos para  $\omega=250$ . Estes resultados sugerem que o tratamento por imunoterapia deve ser intensificado em pacientes com grau de imunidade baixa. Novas simulações estão em andamento para avaliar a relação com a severidade do tumor.

#### 4. CONCLUSÕES

Neste trabalho apresentamos um modelo matemático para o estudo do tratamento de tumores através da imunoterapia. O modelo considera as populações de células tumorais e dois tipos de células imunológicas: linfócitos natural-matadores NK e linfócitos circulantes T-CD8. Os resultados das simulações mostram que o sistema pode ser levado para o ponto de equilíbrio livre do tumor. Porém, para pacientes com sistema imunológico debilitado, o tratamento deve ser mais severo, através do estímulo ao sistema imunológico do paciente.

[3] PILLIS, L.G., GU, W., RADUNSKAYA, A.E., WISEMAN, C.L., A validated mathematical model of cell-mediated immune response to tumor growth. **Cancer Research** v.65, n.17, p.7950-7958, 2005.

[4] PILLIS, L.G., GU, W., RADUNSKAYA, A.E., Mixed immunotherapy and chemotherapy of tumors: modeling, applications and biological interpretations. **J. Theoretical Biology**, v. 238, p. 841-862, 2006.

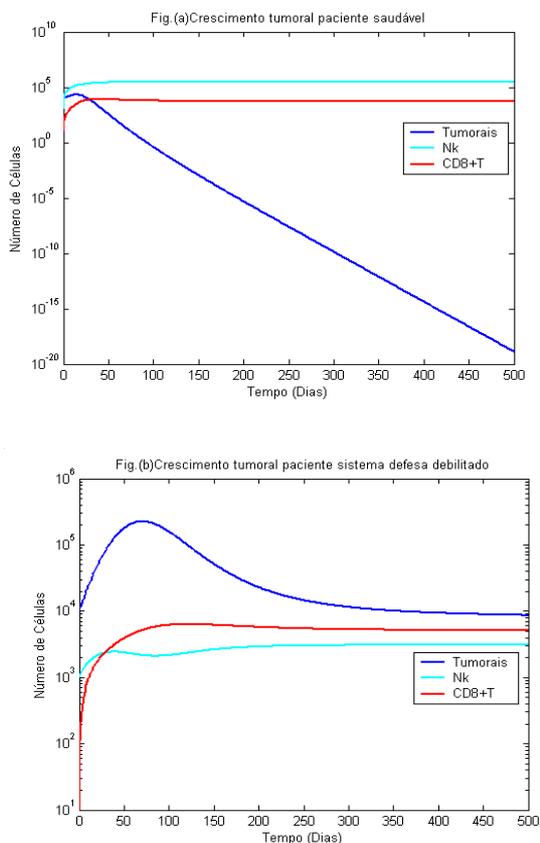


Figura 2: Trajetórias do sistema

#### REFERÊNCIAS

[1] FARRAR, J.D. KATZ, K.H., WINDSOR, J., THRUSH, G., A regulatory role for CD8-T cells and IFN-gamma in establishing and maintaining the tumor-dormant state. **Journal of Immunology**, v.162, n.5, p.2842-2849, 1999.

[2] KIRCHNER, D., PANETTA, J.C., Modeling immunotherapy of the tumor – immune interaction. **Journal of Mathematical Biology** v.37, p.235-252, 1998.