



V Encontro de Iniciação Científica e Tecnológica
V EnICT
ISSN: 2526-6772
IFSP – Câmpus Araraquara
22 e 23 de outubro de 2020



Modelagem Fracionária de Tratamento de Câncer via Viroterapia

JOHANN VILLELA GRACINDO ALVES¹, ROBINSON TAVONI²

¹ Graduando em Engenharia Mecânica, Bolsista PIBIFSP, IFSP Câmpus Araraquara, johann.villela@aluno.ifsp.edu.br

² Docente da Área de Ciências e Matemática, IFSP Câmpus Araraquara, robinson.tavoni@ifsp.edu.br

Área de conhecimento: 1.01.04.00-3 – Matemática Aplicada

RESUMO: Este trabalho apresenta a análise de estabilidade de um sistema de equações diferenciais ordinárias fracionárias que modela o tratamento de um câncer agressivo via viroterapia, contemplando ainda sua simulação numérica visando analisar a variação de suas soluções no tempo. Com a utilização do Cálculo Fracionário (CF) a modelagem do tratamento foi refinada, o que possibilitou a simulação de cenários mais próximos à realidade.

PALAVRAS-CHAVE: cálculo fracionário; câncer agressivo; viroterapia.

INTRODUÇÃO

O câncer é uma das grandes questões sanitárias atuais com solução em aberto. É uma doença que se alastra pelos tecidos, órgãos e sistemas do corpo humano acarretando grande dificuldade em tratá-lo, uma vez que seu ambiente de habitação ao longo do corpo é amplo e muitas vezes não é possível contê-lo a um espaço reduzido de atuação. A projeção dos dados relativos ao câncer em 2030 são de que 27 milhões de novos casos surjam, 17 milhões de pessoas morram e 75 milhões de pessoas vivam com essa doença (Bray et al., 2018; Stewart et al., 2014; Plummer et al., 2016).

Diante de tais dados, evidencia-se a importância da realização de tratamentos e do conhecimento de cenários efetivos contra essa doença. Seus tipos de tratamento mais conhecidos são a cirurgia, radioterapia e quimioterapia, sendo as últimas duas extremamente invasivas ao paciente e podendo causar grande debilitação física uma vez que destroem e matam não apenas as células cancerosas, mas também células sadias de seu corpo (FERNANDES et al., 2010).

Uma alternativa a esses tratamentos é a terapia gênica, em específico via vírus oncolítico que é uma de suas subdivisões, a qual se baseia tanto na técnica DNA recombinante quanto na modificação genética de um vírus. Após a modificação viral, esse vírus é introduzido em doses nas células do paciente e mata seletivamente as cancerosas, poupando assim as células sadias que seriam destruídas caso o tratamento utilizado fosse a radioterapia ou quimioterapia. Esse vírus destrói de dentro para fora as células cancerosas, provocando assim uma lise celular, meio pelo qual ele se utiliza para sair da célula previamente cancerosa, e agora morta, e infectar novas células. Esse processo ocorre em cadeia, matando assim as células desejadas. O vírus vai morrendo ao longo do tempo, necessitando-se assim de novas doses ao paciente esporadicamente (RIBACKA et al., 2008).

Tal tratamento, se realizado sozinho, na maioria das vezes não destrói o câncer por completo significando que tem sua devida utilidade na diminuição da população das células cancerosas, abrindo assim procedência para que outro tratamento como a imunoterapia entre em vigência e destrua o câncer (Jenner et al., 2018). Logo, as grandes vantagens da viroterapia são o ganho de tempo para que outro tratamento ocorrendo em paralelo com ela mate o câncer e uma sobrevivida ao paciente sendo atingida com poucos efeitos colaterais como febre e sintomas brandos de gripe.

Através do Cálculo Fracionário é possível recuperar a ordem inteira de derivação, fato esse denominado efeito de memória, uma vez que o CF é um operador não local e representa a generalização do cálculo de ordem inteira. O efeito de memória é responsável, por exemplo, por contabilizar todo o histórico de variações de uma função até o ponto em que sua derivada é aplicada. Isso só é possível por se tratar de um operador não local.

FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

No modelo (1) proposto por Jenner et al. (2018) e Titze et al. (2017) as variáveis são tais que t é o tempo em que todas as variações ocorrem, u é a população de células tumorais não infectadas pelo vírus, i é a população de células tumorais infectadas por ele e v representa a população de partículas virais. Além disso, r é a taxa de replicação das células não infectadas, β é a taxa com que o produto entre as células tumorais não infectadas e as partículas virais cresce e d_i é a taxa com que as células infectadas se rompem devido à lise celular provocada pela grande concentração viral dentro delas. Já ϕ é a taxa com que as novas partículas virais são liberadas devido à lise das células infectadas e, por fim, d_v representa a taxa de mortalidade das partículas virais.

$$\begin{cases} \frac{du}{dt} = ru - \beta uv \\ \frac{di}{dt} = \beta uv - d_i i \\ \frac{dv}{dt} = -d_v v + \phi d_i i \end{cases} \quad (1)$$

Com a finalidade de simplificar a análise matemática desse modelo, ao mesmo tempo que se preserva suas propriedades essenciais, é possível adimensionalizá-lo através das devidas substituições de variáveis (2). O modelo de ordem fracionária $0 < \alpha \leq 1$ e adimensionalizado fica na forma (3).

$$U = \frac{\phi\beta}{d_i} u, I = \frac{\phi\beta}{d_i} i, V = \frac{\beta}{d_i} v, \tau = d_i t, \xi = \frac{r}{d_i} \text{ e } m = \frac{d_v}{d_i} \quad (2)$$

$$\begin{cases} D_\xi^\alpha U = \xi U - UV \\ D_\xi^\alpha I = UV - I \\ D_\xi^\alpha V = mV + I \end{cases} \quad (3)$$

Os pontos de equilíbrio são E_1 e E_2 sendo o ponto E_1 a origem do sistema.

$$E_1 = (0,0,0) \text{ e } E_2 = (m, m\xi, \xi) \quad (4)$$

Após a obtenção dos pontos de equilíbrio montou-se a Matriz Jacobiana aplicada em E_1 e E_2 para assim encontrar seus autovalores (λ_i). É possível, a partir disso, conhecer para que valores dos parâmetros m e ξ o sistema é estável em cada um dos dois pontos de equilíbrio, sendo sua estabilidade garantida após o teorema (5) ser satisfeito. Caso não seja, o ponto pode ser instável ou de sela.

$$|\arg(\lambda_i)| > \alpha \frac{\pi}{2} \quad (5)$$

Os autovalores para a origem E_1 são representados em (6) e são obtidos de forma direta do polinômio característico (7). Como o autovalor $\lambda_1 > 0$, então o ponto de equilíbrio E_1 é instável para o modelo independentemente da ordem de derivação. Já os autovalores para E_2 não são obtidos de maneira direta do polinômio (8) pelo fato de as raízes não poderem ser encontradas sem antes ser feito um estudo dos parâmetros m e ξ para ele.

$$\lambda_1 = \xi, \lambda_2 = -1, \lambda_3 = -m \quad (6)$$

$$(\xi - \lambda) * (-1 - \lambda) * (m + \lambda) = 0 \quad (7)$$

$$-\lambda^3 - \lambda^2(m + 1) - m\xi = 0 \quad (8)$$

Devido a isso a Regra de Sinais de Descartes, por meio da qual é possível encontrar quantas raízes positivas um polinômio possui, foi aplicada no polinômio (8) visando a obtenção de nenhuma raiz positiva, ou ainda uma raiz negativa e duas complexas. Sendo assim, é possível associar a estabilidade do modelo com a ordem da derivada desde que o teorema 5 seja satisfeito.

SIMULAÇÕES

Tendo em vista que o modelo (3) é estável em toda região em que $m \geq 0$, foi realizada em linguagem de programação C uma simulação numérica via Método de Grünwald-Letnikov para encontrar as soluções desse sistema, no qual as soluções V são expressas em termos do passo h (Camargo et al., 2015).

Para a realização da simulação representada pelo gráfico abaixo, segundo Jenner et al. (2018), os parâmetros adotados foram $\xi = 0,5$, $m = 0,5$, $U_0 = 0,4$, $I_0 = 0,0243$, $V_0 = 0,56$ e espaçamento $h = 0,02$.

A ordem fracionária de derivação do modelo (4) é tal que $0 < \alpha \leq 1$.

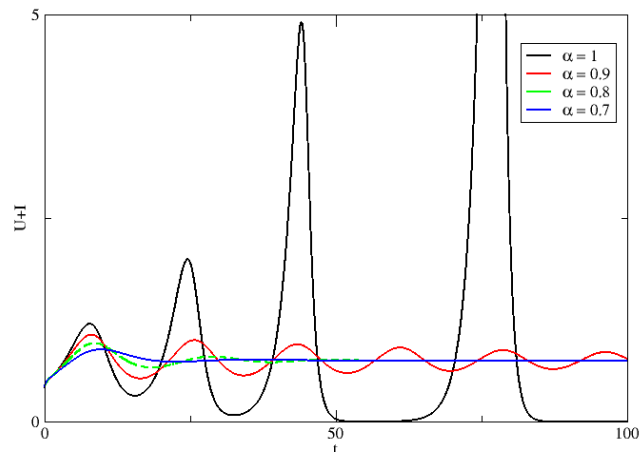


FIGURA 1. Simulação do número total de células cancerosas ao decorrer do tempo para diferentes ordens de derivação.

A análise gráfica da figura acima representa a população total cancerosa $U+I$ (tanto com células não infectadas U quanto com as infectadas I). Para uma ordem de derivação inteira é possível observar tanto que a amplitude dessa oscilação vai aumentando com o tempo, o que traz uma representação de risco à vida do paciente, quanto que o modelo é instável. Já quando a ordem de derivação é fracionária nota-se uma diminuição na amplitude da oscilação conforme a ordem de derivação também diminui, fato esse que por representar um cenário de atenuação dos picos da população cancerosa total, resulta em uma sobrevivência do paciente. Além disso, para ordens de derivação fracionárias o modelo se torna estável.

CONCLUSÕES

Apesar de os fatos tanto da população cancerosa total ser menor para ordens de derivação menores, quanto de oscilarem de maneira menos intensa não representarem a cura do paciente, representam uma sobrevivência para ele, já que há uma diminuição da população cancerosa, e representam também uma possível cura se o tratamento via viroterapia for realizado em paralelo a outro tipo de tratamento mais usual.

A sobrevivência do paciente que ocorre em termos práticos quando se é tratado com a viroterapia é consequência advinda, primeiro, do estudo teórico da matemática e representa uma das vantagens da utilização do Cálculo Fracionário na modelagem de problemas reais: a gama de novas soluções para um modelo de equações diferenciais ordinárias sem que nenhum parâmetro ou coeficiente tenha que ser alterado. Uma característica de se trabalhar com ordens fracionárias inferiores a 1 no CF é que, assim como pode-se inferir da Figura 1, que quanto menor é a ordem maior é a atenuação da curva.

Portanto, ao tratar a ordem de derivação como sendo fracionária um leque de novas soluções para equações diferenciais já conhecidas se abre, proporcionando assim um refinamento dos modelos e possivelmente uma melhoria quantitativa em diversas aplicações.

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de São Paulo (IFSP) pelo apoio financeiro e ao orientador Robinson Tavoni por compartilhar conhecimento e disponibilizar tempo para que este trabalho fosse possível.

REFERÊNCIAS

BRAY, F.; FERLAY, J.; SOERJOMATARAM, I.; SIEGEL, R. L.; TORRE, L. A.; JEMAL, A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, 68(6), pp.394-424, 2018.

CAMARGO, R. F.; OLIVEIRA, E. C. **Cálculo fracionário**. Livraria da Física, São Paulo, 2015.

FERNANDES, I. C.; MELLO, A. A. Entendendo e combatendo o câncer. **TEMA-Revista Eletrônica de Ciências** (ISSN 2175-9553), 7(10/11), 2010.

JENNER, A. L.; COSTER, A. C.; KIM, P. S.; FRASCOLI, F. Treating cancerous cells with viruses: insights from a minimal model for oncolytic virotherapy. **Letters in Biomathematics**, 5(sup1), pp.S117-S136, 2018.

PLUMMER M.; DE MARTEL C.; VIGNAT J.; FERLAY J.; BRAY F.; FRANCESCHI S. Global burden of cancers attributable to infections in 2012: a synthetic analysis. **Lancet Glob Health**. Sep;4 (9):e609-16, 2016.

RIBACKA, C.; PESONEN, S.; HEMMINKI, A. Cancer, stem cells, and oncolytic viruses. **Annals of medicine**, 40(7), pp.496-505, 2008.

STEWART, B. W. K. P.; WILD, C. P. **World cancer report 2014**, 2014.

TITZE, M. I.; FRANK, J.; EHRHARDT, M.; SMOLA, S.; GRAF, N.; LEHR, T. A generic viral dynamic model to systematically characterize the interaction between oncolytic virus kinetics and tumor growth. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v.97, p.38-46, 2017.