

UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS
PRO-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
DEPARTAMENTO DE APOIO A PESQUISA
PROGRAMA INSTITUCIONAL DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA

PIB-E/0102/2013
MODELAGEM MATEMÁTICA DA RADIOVIROTERAPIA DO
CÂNCER: UM MODELO PARA A TIREOIDE HUMANA

Bolsista: Ingrid Nascimento da Costa, CNPq.

MANAUS
2014

UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS
PRO-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
DEPARTAMENTO DE APOIO A PESQUISA
PROGRAMA INSTITUCIONAL DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA

RELATÓRIO FINAL
PIB-E/0102/2013
MODELAGEM MATEMÁTICA DA RADIOVIROTERAPIA DO
CÂNCER: UM MODELO PARA A TIREOIDE HUMANA

Bolsista: Ingrid Nascimento da Costa, CNPq.

Orientador: Prof.^o Dr.^o Minos Martins Adão Neto.

MANAUS
2014

RESUMO

O câncer caracteriza-se pelo crescimento desordenado de células, que podem se espalhar para diferentes regiões do organismo, num processo conhecido como metástase. A Viroterapia e Radiviroterapia do câncer são tratamentos que podem representar sistemas dinâmicos, e os mesmos podem ser modelados de forma matemática. Nesse trabalho foram utilizados dois modelos para representá-los, e foram analisados graficamente. Verificou-se que o modelo de viroterapia é um sistema muito sensível, e que há uma melhora em relação ao crescimento do câncer sem tratamento. E que o modelo de radiviroterapia é mais complexo e consegue diminuir muito o crescimento de células tumorais. Não há testes experimentais destes modelos.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1- Ilustração que mostra o esquema do modelo SIR	6
Figura 2 - Tireoide Humana.....	7
Figura 3 - Crescimento do Câncer	9
Figura 4 - Crescimento das Células com tratamento por Viroterapia.....	10
Figura 5 - Crescimento das Células com tratamento por Radioviroterapia.....	11

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	5
REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	6
MÉTODOS UTILIZADOS.....	8
RESULTADOS E DISCURSSÕES	9
CONCLUSÃO	12
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	13
CRONOGRAMA.....	14

INTRODUÇÃO

Câncer é uma das principais causas de morbidade e mortalidade em todo mundo [1]. Esse caracteriza-se pelo crescimento desordenado de células, que podem se espalhar para diferentes regiões do organismo, num processo conhecido como metástase. Uma das formas de tratamento mais conhecidas é a quimioterapia, que consiste na infusão de uma ou mais drogas que atacam as células cancerígenas, afetando no processo também as células normais [2].

O crescimento de um tumor se dá em vários estágios, antes de torna-se tão grande fazendo com que o paciente morra ou reduzindo permanentemente sua qualidade de vida. Existe muita controvérsia sobre como exatamente o câncer é iniciado, mas é aceito de um modo geral a visão de que são requeridas várias mutações genéticas para transformar uma célula normal em um câncer celular [3].

Neste trabalho será apresentado uma modelagem matemática e gráfica do câncer com tratamento para o tireoide humano. Tireoide é uma das glândulas endócrinas do corpo que age na função de órgãos importantes como: coração, cérebro, fígado e rins. Interfere, também, no crescimento e desenvolvimento das crianças e adolescentes; na fertilidade; no peso; na memória; na concentração; no humor; e no controle emocional.

Como é difícil estabelecer leis universais para o crescimento de tumores, existem diferentes modelos matemáticos que podem ser utilizados para analisar o problema. Os modelos matemáticos de crescimento tumoral estudados são via equações diferenciais ordinárias.

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Em estudos epidemiológicos, investiga-se a transmissão de doenças contagiosas (em computadores, em humanos, em plantas etc.), como objetivo de encontrar maneiras de eliminar ou, ao menos, de controlar a propagação dos agentes causadores de tais doenças [4].

Em 1927, foi proposto um modelo por W. O. Kermack e A. G. McKendrick [5], formado em termos de equações diferenciais, para estudar as consequências de uma doença contagiosa que se espalha rapidamente em uma população. Nesse modelo o indivíduo passa por estágios sucessivos de suscetibilidade, infecção e recuperação. É bastante utilizado na modelagem de doenças que ocorrem com maior frequência na infância, como rubéola, varicela, sarampo e caxumba [6].

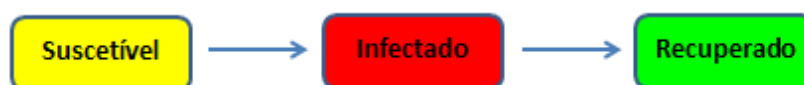


Figura 1- Ilustração que mostra o esquema do modelo SIR

O termo recuperado também pode ser considerado, para esse estudo, Removido (a célula morre). Pois após o contato com o vírus as células não se recuperam, mas contaminam outras células até sua morte. Uma modelagem matemática pode ser feita para representar doenças mais complexas como o crescimento do câncer.

Apesar de um aumento notável na compreensão do câncer a nível molecular, com poucas exceções, isso não se traduziu em terapias mais eficazes. Assim, novas estratégias terapêuticas são necessárias que podem combater esta doença em um nível diferente. Ao longo dos últimos anos tem havido um interesse crescente no uso de replicação de vírus para a terapia do câncer (Viroterapia do tumor) [7].

Uma das estratégias mais promissoras para o tratamento de câncer é atacá-lo com vírus. Oncolíticos são nanomáquinas biológicas que podem ser programados para alvejar especificamente, replicam em, e, finalmente, matar as células cancerosas. Os novos vírus libertados a partir das células lisadas pode subsequentemente infectar células tumorais adjacentes ou distantes e provocar múltiplos ciclos de infecção [8].

Viroterapia do câncer representa um sistema dinâmico que requer modelagem matemática semelhante ao modelo SIR para a compreensão completa dos resultados. A combinação de viroterapia com radiação (radioviroterapia) foi tem sido usada para eliminar tumores com êxito quando viroterapia sozinha falhou [7].

Viroterapia usa a replicação do vírus para terapia do câncer. Enquanto a Radioviroterapia é definida como a utilização de vírus para entregar o tratamento com radioisótopos em células infectadas. Em particular podem ser aplicadas ao tireoide humano.

A glândula tireoide é formada por dois lobos e o istmo e está situada medianamente na região infra-hioide, sub-região tiroidea, anterior à traqueia e à laringe mantendo estreita relação topográfica com as musculaturas cervicais anterior e lateral, feixe vasculonervoso carotídeo bilateral, nervos laríngeos, recorrentes e glândulas paratireoides (na figura 2). Essa é responsável pela produção dos

hormônios triiodotironina (T3) e tiroxina (T4), que atuam em todos os sistemas do nosso organismo.

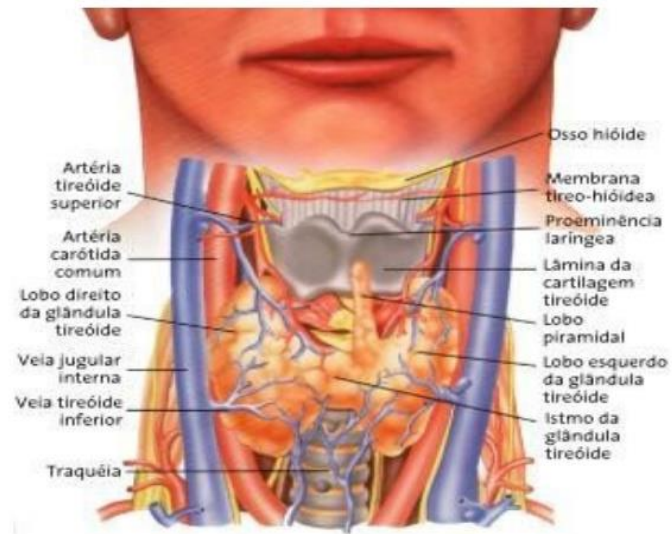


Figura 2 - Tireoide Humana

A interação de uma replicação de vírus com células tumorais e as respostas imunitárias podem ser representadas por um sistema dinâmico complexo, que pode ser descrito como um problema em dinâmica de populações [7].

MÉTODOS UTILIZADOS

São tratados três modelos de disseminação do câncer definidos por Dingli e Cascino [7].

I. Bertalanffy-Richards para o crescimento de um tumor não tratado. Para o mesmo y' é a população de células tumorais, $r > 0$ é a taxa constante de crescimento efetivo e K a capacidade de transporte.

$$y' = ry[1 - (y/K)^\epsilon], \quad \epsilon > 0, \quad y(0) = y_0 \quad (1)$$

II. O Crescimento de tumor com o tratamento de Viroterapia. No modelo y' é a população de células tumorais; x' é a população de células tumorais infectadas com vírus; v' é a população de células livres de infecção; δ taxa constante de morte eficaz; $r = g/\epsilon > 0$ é a taxa constante de crescimento efetivo; $K > 0$ é a capacidade de transporte; $t = t_v$ é tempo que se começa o tratamento do vírus; E $x + y$ é o total de células tumorais.

$$\begin{aligned} y' &= ry[1 - (y + x)/K^\epsilon] - kyv, & y(t_v) &= y_v \\ x' &= kyv - \delta x, & x(t_v) &= 0 \\ v' &= \alpha x - \omega v, & v(t_v) &= v_o \end{aligned} \quad (2)$$

III. O Crescimento de tumor com tratamento de Radioviroterapia. Nesse modelo os mesmos parâmetros são usados: $u(t)$ é a população de células mortas pela radiação; β é a taxa de células com dano irreparável; $D(t)$ é a dose de radiação absorvida pelas células; α é a taxa de crescimento do vírus; ω taxa de eliminação do vírus (sistema imunitário); k taxa de infecção do vírus; Porém $x + y + u$ é o total de células tumorais.

$$\begin{aligned} y' &= ry[1 - (x + y + u)^\epsilon/K^\epsilon] - kyv - \beta Dy, & y(t_r) &= y_r \\ x' &= kyv - \delta x - \beta Dx, & x(t_r) &= x_r \\ u' &= \beta D(x + y) - yu^v, & u(t_r) &= 0 \\ v' &= \alpha x - \omega v, & v(t_r) &= v_r \end{aligned} \quad (3)$$

Onde $D(t)$ é dado pela seguinte equação diferencial:

$$D' = \eta \lambda I_T, \quad D(t_r) = 0 \quad (4)$$

RESULTADOS E DISCURSÕES

Para o algoritmo foram usadas as seguintes constantes para as equações: $k = 0.104$, $K = 2139.3$, $\epsilon = 1.65$, $r = 0.206$, $\delta = 0.703$, $\omega = 0.285$, $\gamma = 18.57$, $\nu = 0.176$, $\eta = 2.49$, $\lambda = 1/(13.2 * 24)$. Estas constantes foram obtidas em Dingli et al. [7], calculadas por ajustes através do método dos quadrados mínimos aos dados experimentais obtidos anteriormente. Foram calculadas para um cenário específico, baseando-se na função de Gompertz.

O clássico método numérico de Runge-Kutta de quarta ordem foi usado para resolver o trio de EDO's dos modelos de contágio de doenças. Esse é um método simples que requer apenas as derivadas de primeira ordem e para encontrar soluções aproximadas [9].

Considerando que o problema segue a seguinte modelagem:

$$y' = f(t, y), \quad y(t_0) = y_0 \quad (5)$$

Segundo Runge-Kutta, o próximo valor y_{n+1} é determinado pelo valor atual y_n , do tamanho do intervalo h e da inclinação l_n (média ponderada entre as inclinações):

$$l_1 = h f(t_n, y_n) \quad (6)$$

$$l_2 = h f\left(t_n + \frac{h}{2}, y_n + \frac{l_1}{2}\right) \Rightarrow y_{n+1} = y_n + \frac{h}{6} (l_1 + 2l_2 + 2l_3 + l_4)$$

$$l_3 = h f\left(t_n + \frac{h}{2}, y_n + \frac{l_2}{2}\right)$$

$$l_4 = h f(t_n + h, y_n + l_3)$$

As equações foram resolvidas e plotadas usando a linguagem Octave. Foram plotados as populações de células em função do tempo e das populações de células são expressos em unidades de milhões e o de tempo em dias.

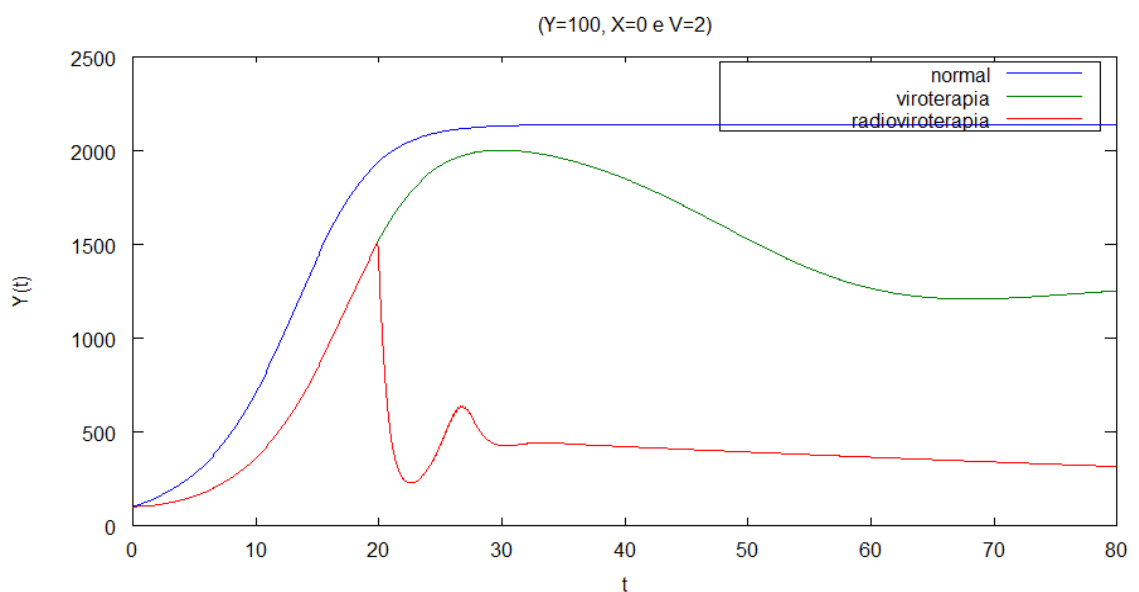


Figura 3 - Crescimento do Câncer

A figura 3 representa um sistema que possui uma população inicial de células para a Viroterapia $Y=100$, $X=0$ e $V=2$ e para Radioviroterapia $Y=100$, $X=100$, $U=0$ e $V=2$.

Nesse modelo, pode-se verificar que para o câncer sem tratamento (identificado pelo termo normal na figura 3, em azul) o crescimento é dado até alcançar equilíbrio ($t = 25$), infectando uma grande quantidade de células.

Também foi possível verificar que o tratamento de viroterapia diminui o crescimento do tumor quase à metade ao alcançar equilíbrio. Enquanto o tratamento com radioviroterapia diminui muito tende a quase extinguir o crescimento do câncer. Por isso, também podemos considerar o tratamento somente por Viroterapia falho em relação ao por Radioviroterapia.

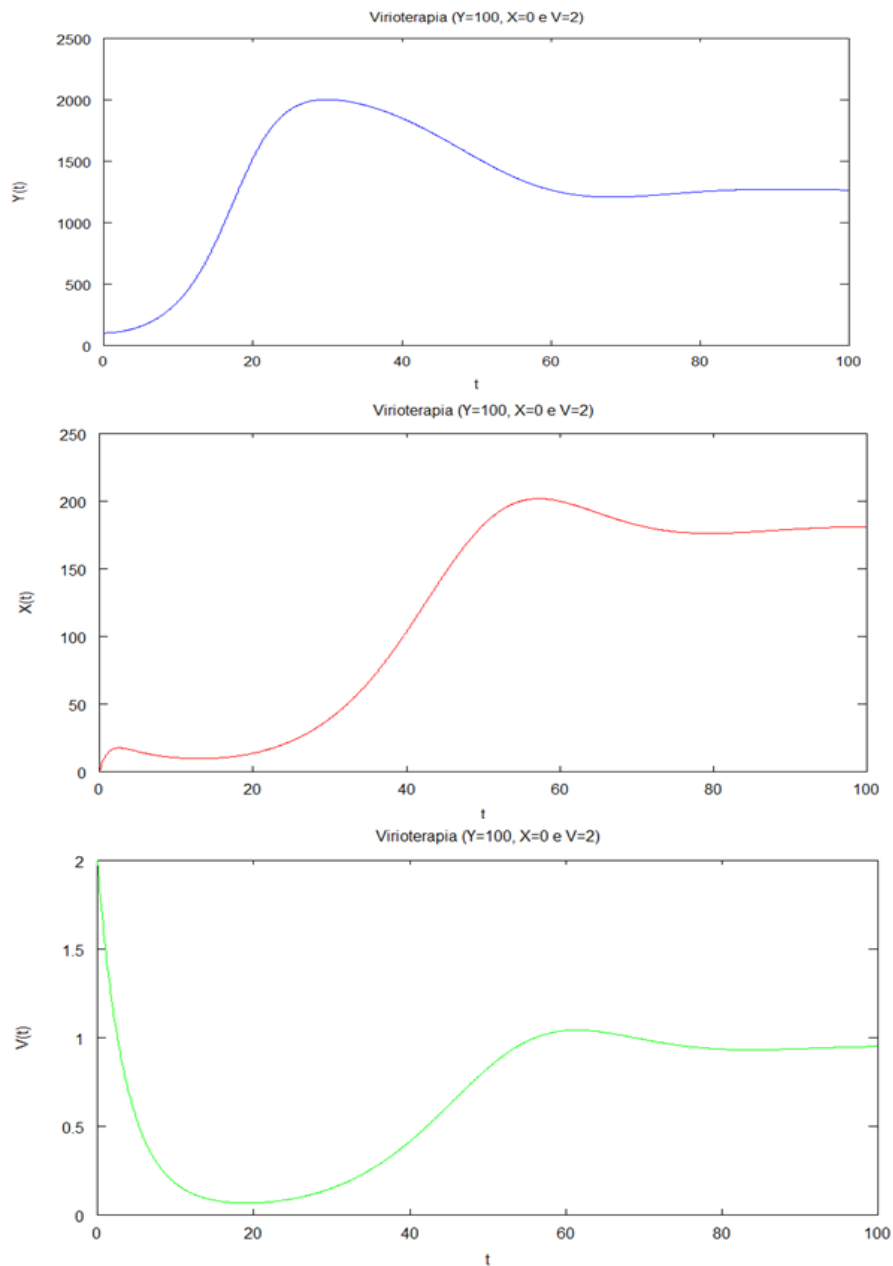


Figura 4 - Crescimento das Células com tratamento por Viroterapia

A figura 4 contém os gráficos representando as populações de $Y(t)$ de células tumorais, $X(t)$ de células tumorais infectadas com vírus e $V(t)$ de células livres de infecção.

Tanto as células infectadas como as não infectadas são atingidas pela radiação. A figura abaixo (figura 5), representa a população $y(t)$ de células tumorais. Nesse modelo foi incluído a população $u(t)$ que foi danificada pela radiação.

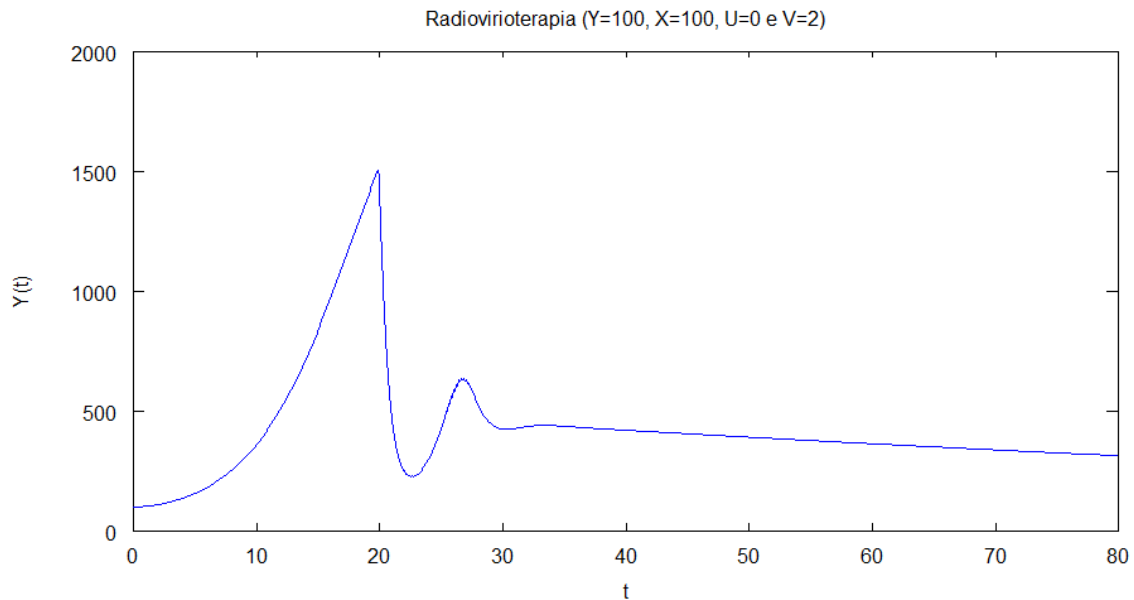


Figura 5 - Crescimento das Células com tratamento por Radioviroterapia

No gráfico acima inicia-se o tratamento de viroterapia nas células tumorais para $0 < t < 20$ e a radioviroterapia para $t > 20$. Pois é possível verificar que no tempo 20 é alcançado a quantidade máxima de células tumorais, para um crescimento de uma população de células com câncer sem tratamento.

CONCLUSÃO

Como já foi dito, é difícil estabelecer leis universais para o crescimento de tumores, existem diferentes modelos matemáticos que podem ser utilizados para analisar o problema. Com simulações de dinâmica populacional de um tumor de células é possível compreender mais sobre tais modelos.

Através da modelagem e simulações é possível perceber a melhora com os tratamentos de Viroterapia e de Radioviroterapia, mas a falta de dados experimentais deixa o modelo incompleto. Critica-se ainda os danos causados por radiação ao tecido saudável, em particular, para a glândula tireóide (dose de iodo aplicada).

As equações podem ser analisadas analiticamente. Porém foram resolvidas através do método de Runge-Kutta. A partir da solução podemos analisar o comportamento do crescimento de células tumorais, usando as soluções gráficas.

Pelo gráfico da figura 3 observou-se a grande diferença de crescimento da população de células tumorais e a rápida estabilização das células, com o uso do tratamento de Radioviroterapia em relação a sem tratamento e com Viroterapia.

Observa-se na equação de crescimento do tumor com Radioviroterapia são inseridos as populações $y(t)+x(t)+u(t)$, já que células danificadas pela radiação não morrem imediatamente após exposição à radiação. A partir daí é possível explorar melhor o modelo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] <http://www.who.org/>.
- [2] De Barros, Charles Figueredo; Valério, Juliana Vianna; Do Carmo, Bruno Alves; e Silva, Rozieli Santos. Modelagem de procedimentos quimioterápicos no tratamento do câncer. CNMAC2012 (2012).
- [3] Roose, T., Chapman, S. J., Maini, P. K. Mathematical Models of Avascular Tumor Growth. *SIAM Review*, **49** (2). 179-208 (2007).
- [4] Monteiro, Luiz Henrique Alves. *Sistemas Dinâmicos Complexos*. 1 ed. São Paulo, Editora Livraria da Física (2010).
- [5] Kermack, W. O., McKendrick, A. G. A Contribution to the Mathematical Theory of Epidemics. *Proc. Roy. Soc. Lond. A*, **115**, 700 (1927).
- [6] Amaku, M., Coutinho, F. A. B., Azevedo, R. S., Burattini M. N., Lopez L. F., Massad E. Vaccination against rubella: analysis of the temporal evolution of the age-dependent force of infection and the effects of different contact patterns. *Phys. Rev. E*, **67**, 051907 (2003).
- [7] Dingli, Cascino, Josic, Russell e Bajzer. Mathematical modeling of cancer radiotherapy. *Math. Biosci.*, **199**, 55-78 (2006).
- [8] A Multiscale Mathematical Model for Oncolytic Virotherapy. Paiva, L. R., Binny, C., Ferreira Jr., S. C., Martins, Marcelo L. *Cancer Res.*, **69**, 1205-1211 (2009).
- [9] Scalon, Vicente Luiz. *Apostila Completa: Métodos Numéricos em Fluido-Térmica. Tópicos Especiais em Fluido-Térmica*, UNESP (2007).

CRONOGRAMA

Nº	Descrição	Ago 2012	Set	Out	Nov	Dez	Jan 2013	Fev	Mar	Abr	Mai	Jun	Jul
1	Levantamento bibliográfico	x	X	x									
2	Estudo da Tireoide Humana		x	x	x	x	x	x					
3	Estudo do método de Monte Carlo para sistemas dinâmicos				x	x	x	x					
4	Sistema dinâmico complexo em dinâmica de populações					x	x	x	x	x	x		
5	Elaboração do Resumo e Relatório Final (atividade obrigatória)											x	
6	Preparação da Apresentação Final para o Congresso (atividade obrigatória)												x