

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS

RELATÓRIO FINAL DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA

*Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico - CNPq*

**Estudo da Dinâmica do Câncer Levando em Conta  
um Fator de Tratamento**

---

ALUNO: Wagner Alan Aparecido da Rocha

RA:118955

ORIENTADOR: Prof. Dr. Hyun Mo Yang

---

Departamento de Matemática Aplicada  
Instituto de Matemática, Estatística e Computação Científica

**Período:** 01/08/2013 à 31/07/2014

Campinas, SP

# Introdução

O câncer é essencialmente caracterizado pelo crescimento desordenado de células que invadem órgãos e tecidos, sendo considerado atualmente um sério problema de saúde pública mundial. Apesar do atual e bem sucedido combate à doença, ainda permanecem em aberto questões relativas ao bom desempenho de suas modalidades de tratamento. Em particular, a quimioterapia carece de maior entendimento quantitativo e analítico.

Contudo, uma grande dificuldade encontrada nas pesquisas é que não existe nenhum modelo teórico fechado para se ter um parâmetro do que se pode acontecer na prática. Assim, a Matemática Aplicada entra como uma ferramenta valiosa nesta discussão. Por meio de um modelo matemático avalia-se como um certo tipo de câncer se comportaria em dada circunstância.

Neste relatório consideramos uma modelagem matemática em câncer e quimioterapia, baseados em sistemas dinâmicos determinísticos. Inicialmente, a abordagem é feita de modo a fundamentar o modelo proposto na referência [1], tal fundamentação se baseia em conceitos biológicos e conceitos sobre sistemas dinâmicos. Após essa fundamentação teórica, conseguimos ferramentas suficientes para o entendimento do modelo da referência [1], que foi o grande objetivo dessa pesquisa.

## Objetivo do Projeto

O principal objetivo desse estudo foi o entendimento de como tumores sólidos se desenvolvem e como a quimioterapia e tratamentos anti-angiogênicos podem retardar o desenvolvimento ou até mesmo curar o indivíduo com câncer, com base em modelos matemáticos. A realização desse estudo foi muito útil para entender com profundidade os

conceitos que descrevem esse processo de desenvolvimento, além dos conceitos de modelagens matemáticas e vários conceitos de biologia celular, que de forma intrínseca, compõem a teoria.

## Metodologia Aplicada

Com auxílio da bibliografia [2] e de pesquisas livres feitas em *sites* do gênero, principalmente no *site* do INCA (Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, cujo *link* é <http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/inca/portal/home>), foi estudado conceitos básicos sobre biologia tumoral e como tal patologia reage aos tratamentos que atualmente são disponíveis.

Com auxílio das bibliografias [3, 4], e das bibliografias adicionais [5, 6], foram estudados os conceitos fundamentais sobre Sistemas de Equações Diferenciais Ordinárias, e o foco deste estudo foram as equações diferenciais que não são suscetíveis à solução analíticas de algum modo conveniente, tal estudo tem caráter geométrico e nos leva a uma compreensão qualitativa do comportamento das soluções, em vez de informação quantitativa detalhada.

Com o auxílio da bibliografia [7], foram estudados alguns conceitos importantes sobre Sistemas Dinâmicos. Para o estudo de Bifurcações Elementares, utilizamos as bibliografias [4, 8]. Assim conseguimos toda a fundamentação teórica necessária para um pleno entendimento do modelo matemático e de toda discussão apresentada na referência [1].

O estudo foi feito com reuniões entre aluno e orientador, nos quais eram discutidos os resultados obtidos e as dúvidas do aluno, porém grande parte do estudo teórico realizado pelo aluno também foi auxiliado por conhecimentos adquiridos na disciplina “MT624 - Biomatemática I” que o mesmo cursou no segundo semestre de 2013, e parte do estudo se deu em participações em seminários promovidos pelo grupo de pesquisa “*EPIFISMA - Epidemiologia e Fisiologia Matemáticas*”.

# Conceitos Básicos Sobre Biologia Tumoral

Nesta seção apresentamos alguns conceitos sobre biologia tumoral, que foram estudados no início desta pesquisa, os conceitos aqui apresentados tem o intuito de fundamentar os argumentos apresentados na seção seguinte.

## Conceitos Básicos sobre o Câncer

Câncer é o nome dado a um conjunto de mais de 100 doenças que têm em comum o crescimento desordenado (maligno) de células que invadem os tecidos e órgãos, podendo espalhar-se (metástase) para outras regiões do corpo.

Neoplasias são “novos crescimentos” anormais do tecido que se desenvolve mais rápido que os tecidos normais adjacentes, de uma maneira descoordenada e persistente. Eles podem ser benignos ou malignos, sendo o termo “câncer” utilizado para os crescimentos malignos. Células neoplásicas diferem das células normais nos seguintes itens:

- Proliferação descontrolada, que é independente do requerimento de novas células;
- Diminuição da diferenciação celular;
- Alteração de comunicação e adesão celular.

As neoplasias benignas geralmente apresentam um crescimento lento e expansivo, determinando a compressão dos tecidos vizinhos, levando à formação de uma pseudocápsula

fibrosa. No caso das neoplasias malignas, devido ao crescimento rápido, desordenado, infiltrativo e destrutivo não há formação dessa pseudocápsula.

Todas as estruturas orgânicas possuem parênquima, composto por células em atividade metabólica ou duplicação, e um estroma, representado pelo tecido conjuntivo vascularizado, que tem por objetivo sustentar e nutrir o parênquima. Os tumores também possuem essas estruturas, sendo que no caso dos benignos, por apresentarem crescimento lento, apresentam um estroma e uma rede vascular adequada, por esse motivo raramente apresentam necrose e hemorragia. Já no caso dos tumores malignos, devido à rapidez e desorganização do tecido, pela capacidade de infiltração e pelo elevado índice de multiplicação celular, eles apresentam desproporção entre o parênquima tumoral e o estroma vascularizado. Isso pode resultar até em necrose e hemorragia, de diferentes graus.

A angiogênese é o termo usado para descrever o mecanismo de crescimento de novos vasos sanguíneos a partir dos já existentes. Em suma o crescimento de vasos sanguíneos pode acontecer por via de 2 mecanismos diferentes:

- Vasculogênese: indica o desenvolvimento de novos vasos durante a fase embrionária;
- Angiogênese: acontece já em adulto, sendo que a falta de oxigênio representa um sinal para o início dos mecanismos moleculares e celulares que resultarão no crescimento de novos vasos sanguíneos de tamanho pequeno.

A angiogênese é um artifício fundamental que os tumores possuem para prover seu desenvolvimento. Tratamentos angiogênicos consistem em administrar drogas desenvolvidas especialmente para agir sobre as células endoteliais, uma vez que a célula endotelial é um tipo de célula achatada de espessura variável que recobre o interior dos vasos sanguíneos, especialmente os capilares sanguíneos, e inibir a angiogênese.

# Modelo

Nesta seção apresentamos o modelo matemático da referência [1], que foi estudado pelo aluno na segunda etapa do projeto, e as considerações biológicas que justificam tal modelagem.

## Considerações Biológicas para o Modelo

Frequentemente a interação entre células normais (CN) e células cancerosas (CC) é pensada como uma competição por nutrientes corporais, e o tratamento químico mais comum (quimioterapia) como uma relação onde o agente de quimioterapia (AQ) mata tanto CNs quanto CCs.

No caso específico dos tumores malignos que atingem um determinado tamanho, as CCs precisam de um mecanismo para conseguir nutrientes necessários para seu rápido crescimento. Isto significa que as CCs induzem substâncias que conduzem ao desenvolvimento e o crescimento de células endoteliais (CE) adicionais. Em primeiro lugar, as células do sangue provocam a proliferação das CEs para trazer oxigênio e nutrientes para o tumor: esse mecanismo é a angiogênese tumoral. Daí as CEs efetivamente aumentam a capacidade de suporte das CCs devido a neovascularização. Uma vez que o tumor induz a ocorrência de angiogênese na sua vizinhança, é razoável negligenciar o efeito de CEs na capacidade de suporte de CNs.

A fim de afetar o processo angiogênico, um agente anti-angiogênico (AA) é introduzido em muitos tratamentos. No caso de co-administração de AA e AQ, o AA é encontrado para aumentar a eficiência do AQ, uma vez que destrói o excesso de CEs que contribui para a formação de uma estrutura irregular de vasos sanguíneos, normalizando a vasculatura

do tumor. No entanto, a vasculatura não deverá ser completamente destruída, pois uma certa quantidade de vascularização é necessária para permitir o fluxo da AQ. Portanto, a presença concomitante de CEs e AA leva a um resultado líquido de fazer a entrega de oxigênio e quimioterapia mais eficiente.

## Modelo Matemático

Assim o modelo discute interações entre CNs, CCs, CEs, AQ e AA. As variáveis envolvidas em tal modelo tem o seguinte significado:  $X_i(t)$  é a concentração de CNs, CCs e CEs, respectivamente, para  $i = 1, 2, 3$ ,  $Y(t)$  é a concentração do AQ e  $W(t)$  é a concentração do AA, e tem-se que  $t \geq 0$ . O modelo baseia-se nas considerações discutidas anteriormente, e que resumidamente são apresentadas a seguir.

- 1 -  $X_1$  e  $X_2$  apresentam taxas de proliferação logística e competem por recursos disponíveis;
- 2 -  $X_3$  é regulada pelo resultado de fatores químicos produzidos por  $X_2(t)$ , bem como por uma taxa de proliferação logística mais lenta;
- 3 -  $Y(t)$  age matando, com intensidades diferentes,  $X_1(t)$  e  $X_2(t)$ , de acordo com uma função de Holling tipo 2.  $W(t)$  atua apenas em  $X_3(t)$ ;
- 4 -  $Y(t)$  e  $W(t)$  aumentam, devido às suas infusões contínuas para o sistema;
- 5 -  $Y(t)$  e  $W(t)$  diminuem devido à ação sobre suas células, e também pelo processo de clareamento para ambas as terapias;
- 6 - A ação de morte de  $Y(t)$  depende da vascularização,  $X_3(t)$ , e na sua normalização criada pela  $W(t)$ ;
- 7 - As terapias químicas e anti-angiogênica são aplicadas simultaneamente.

O modelo é o seguinte sistema de EDOs:

$$\begin{aligned}
\dot{X}_1(t) &= \alpha_1 X_1(t) \left[ 1 - \frac{X_1(t)}{K_1} \right] - Q_1 X_1(t) X_2(t) - P_1(X_3(t), W(t)) \frac{X_1(t) Y(t)}{A_1 + X_1(t)}, \\
\dot{X}_2(t) &= \alpha_2 X_2(t) \left[ 1 - \frac{X_2(t)}{K_2 + \Gamma X_3(t)} \right] - Q_2 X_1(t) X_2(t) - P_2(X_3(t), W(t)) \frac{X_2(t) Y(t)}{A_2 + X_2(t)}, \\
\dot{X}_3(t) &= B X_2(t) + \alpha_3 X_3(t) \left[ 1 - \frac{X_3(t)}{K_3} \right] - \frac{P_3 X_3 W(t)}{A_3 + X_3(t)}, \\
\dot{Y}(t) &= \delta - \left[ \xi + d_1 \frac{X_1}{A_1 + X_1(t)} + d_2 \frac{X_2}{A_2 + X_2(t)} \right] Y(t), \\
\dot{W}(t) &= \phi - \left[ \eta + \frac{d_3 X_3(t)}{A_3 + X_3(t)} \right] W(t),
\end{aligned} \tag{1}$$

com  $\dot{\phantom{x}} = d/dt$  e

$$P_i(X_3(t), W(t)) = P_{i0} + P_{i1} X_3(t) + P_{i2} W(t), \quad \forall i = 1, 2. \tag{2}$$

As condições iniciais são dadas por  $X_1(t = 0) = X_{10} \geq 0$ ,  $X_2(t = 0) = X_{20} \geq 0$ ,  $X_3(t = 0) = X_{30} \geq 0$ ,  $Y(t = 0) = Y_0 \geq 0$ ,  $W(t = 0) = W_0 \geq 0$ .

Os parâmetros do modelo assumem valores positivos e podem ser interpretados da seguinte maneira:

- $\alpha_i$  e  $K_i$ ,  $\forall i = 1, 2, 3$  são as taxas de proliferação e capacidade de carga dos  $X_i$ ;
- $Q_i$ ,  $\forall i = 1, 2$ , é o coeficiente de competição entre  $X_1$  e  $X_2$ ;
- $B$  é a taxa de criação de CCs devido a CEs;
- $\Gamma$  é a proporção de CEs responsável pela angiogênese tumoral;
- $P_{i0}$ ,  $\forall i = 1, 2$  é a taxa de morte por quimioterapia em  $X_i$ , na ausência de  $X_3$  e  $W$  respectivamente;
- $P_{ij}$ ,  $\forall i, j = 1, 2$ , é o aumento da taxa de mortes em  $X_i$  devido a concentração de  $X_3$  ( $j = 1$ ) e  $W$  ( $j = 2$ );
- $P_3$  é a taxa de morte de  $X_3$  devido a terapia anti-angiogênica;

- $A_i$ ,  $\forall i = 1, 2, 3$ , é a constante da função de Holling tipo 2 para  $X_i$ ;
- $\delta$  e  $\eta$  são as taxas de infusão de AQ e AA respectivamente;
- $\xi$  e  $\phi$  são, respectivamente, as taxas de clareamento de AQ e AA no sistema;
- $d_i$ ,  $\forall i = 1, 2, 3$  é a velocidade que AA e AQ combinam com  $X_i$ .

Agora para simplificar o modelo, façamos as seguintes normalizações,

- $x_i(t) = X_i(t)/K_i$ ,  $\forall i = 1, 2, 3$ ,  $y(t) = Y(t)$  e  $w(t) = W(t)$ ;
- $q_1 = Q_1K_2$ ,  $q_2 = Q_2K_1$ ,  $a_i = A_i/K_i$ ,  $\forall i = 1, 2, 3$ ,  $\gamma = \Gamma K_3/K_2$  e  $\beta = BK_2/K_3$ ;
- $p_{i0} = P_{i0}/K_i$ ,  $p_{i1} = P_iK_3/K_i$ ,  $p_{i2} = P_{i2}/K_i$ ,  $\forall i = 1, 2$  e  $p_3 = P_3/K_3$ .

Com isso eliminamos três parâmetros, e o modelo normalizado é descrito como se segue:

$$\begin{aligned}
 \dot{x}_1(t) &= \alpha_1 x_1(t) [1 - x_1(t)] - q_1 x_1(t) x_2(t) - p_1(x_3(t), w(t)) \frac{x_1(t)y(t)}{a_1 + x_1(t)}, \\
 \dot{x}_2(t) &= \alpha_2 x_2(t) \left[ 1 - \frac{x_2(t)}{1 + \gamma x_3(t)} \right] - q_2 x_1(t) x_2(t) - p_2(x_3(t), w(t)) \frac{x_2(t)y(t)}{a_2 + x_2(t)}, \\
 \dot{x}_3(t) &= \beta x_2(t) + \alpha_3 x_3(t) [1 - x_3(t)] - \frac{p_3 x_3(t) w(t)}{a_3 + x_3(t)}, \\
 \dot{y}(t) &= \delta - \left[ \xi + d_1 \frac{x_1(t)}{a_1 + x_1(t)} + d_2 \frac{x_2(t)}{a_2 + x_2(t)} \right] y(t), \\
 \dot{w}(t) &= \phi - \left[ \eta + \frac{d_3 x_3(t)}{a_3 + x_3(t)} \right] w(t),
 \end{aligned} \tag{3}$$

com  $p_i(x_3(t), w(t)) = p_{i0} + p_{i1}x_3(t) + p_{i2}w(t)$ ,  $\forall i = 1, 2$  e  $x_i(0) \geq 0$ ,  $\forall i = 1, 2, 3$ ,  $y(0) \geq 0$  e  $w(0) \geq 0$ .

# Discussões

Nesta seção serão apresentados alguns dos principais tópicos de discussões, realizadas por aluno e orientador, durante todo o segundo período de vigência da bolsa.

## Discussões Sobre o Modelo

Em [1], é discutido que o sistema (3) é dissipativo, isto é, se as condições iniciais do sistema (3) são não negativas, então sua solução é não negativa, em forma de um teorema, porém a demonstração de tal teorema é muito simplificada e deixa a desejar em vários aspectos. Assim, uma das tarefas que realizamos foi entender e escrever de uma forma mais clara e objetiva o teorema, pois teoremas como este aparecem frequentemente em problemas de biomatemática. Agora, apresentamos abaixo a demonstração de tal teorema.

**Teorema 1.** *O sistema (3) é dissipativo.*

*Demonstração.* Inicialmente note que o sistema (3) é um sistema autônomo com funções diferenciáveis, assim satisfaz o teorema de existência e unicidade para Problemas de Valores Iniciais. Seja  $\phi(t)$  o vetor solução do sistema (3), definido da seguinte forma

$$\phi(t) = \left( x_1(t), x_2(t), x_3(t), y(t), w(t) \right).$$

Para mostrar o teorema, vamos mostrar que  $\mathbf{0} \leq \phi(t) \leq \mathbf{K}, \forall t \in [0, \infty)$  e  $\mathbf{K} \geq 0$ , onde  $\mathbf{K} \in \mathbb{R}^5$ ,  $\mathbf{0}$  é o vetor nulo de  $\mathbb{R}^5$  e a desigualdade entre vetores é pensada em uma desigualdade componente a componente.

Da modelagem, temos que  $x_i(0) \geq 0, \forall i = 1, 2, 3, y(0) \geq 0$  e  $w(0) \geq 0$ . Agora vamos verificar que  $\lim_{t \rightarrow \infty} \phi(t) \leq \mathbf{K}$ . Para isto, note que, na primeira equação do sistema

(3), como  $q_1, a_1, p_{1i} > 0 \forall i = 0, 1, 2$ , então, temos que

$$\dot{x}_1(t) \leq \alpha_1 x_1(t) [1 - x_1(t)],$$

assim, o máximo valor de  $x_1$  é assumido quando temos a igualdade na desigualdade acima, daí, temos a seguinte EDO

$$\dot{\chi}_1 = \alpha_1 \chi_1 [1 - \chi_1].$$

Para resolver a EDO acima, utilizamos o método de separação e encontramos o seguinte resultado

$$\chi_1(t) = \frac{1}{\frac{1}{C} e^{-\alpha_1 t} + 1},$$

daí, temos que

$$\limsup_{t \rightarrow \infty} x_1(t) \leq \lim_{t \rightarrow \infty} \chi_1(t) = 1.$$

Da segunda equação do sistema (3), como  $x_2(t)$  tem crescimento logístico, temos que  $\lim_{t \rightarrow \infty} x_2(t) = \mathcal{K}_2$ , onde  $\mathcal{K}_2$  é sua capacidade de suporte. Mas sabemos que  $\mathcal{K}_2 = 1 + \gamma x_3(t)$ . Mas, para a modelagem do problema em questão, biologicamente temos que  $x_2(t) \leq \mathcal{K}_2 \forall t \in [0, \infty)$ , assim, como  $p_3, a_3 > 0$  então, na terceira equação do sistema (3), temos facilmente que

$$\dot{x}_3(t) \leq \beta [1 + \gamma x_3(t)] + \alpha_3 x_3(t) [1 - x_3(t)].$$

Logo, no caso maximal possível, temos que

$$\dot{\chi}_3 = \beta [1 + \gamma \chi_3] + \alpha_3 \chi_3 [1 - \chi_3],$$

ou equivalentemente,

$$\dot{\chi}_3 = \beta + (\beta\gamma + \alpha_3)\chi_3 - \alpha_3\chi_3^2. \quad (4)$$

Agora, para resolver a EDO acima, vemos que  $\chi_p = cte$  é uma solução particular de (4), e temos que seu valor é dado por

$$\chi_p = \frac{1}{2} \left( \frac{\beta\gamma}{\alpha_3} + 1 \right) \pm \frac{1}{2} \sqrt{\left( \frac{\beta\gamma}{\alpha_3} + 1 \right)^2 + \frac{4\beta}{\alpha_3}}.$$

Identificando (4) como uma equação de Ricatti, sabemos que  $\chi_3(t) = \chi_p + \frac{1}{v}$ , assim, substituindo  $\chi_3(t)$  em (4), obtemos a seguinte EDO em  $v$

$$\dot{v} + (\beta\gamma + \alpha_3 - 2\alpha_3\chi_p)v = \alpha_3,$$

portanto, temos que,  $v(t) = v_h(t) + v_p(t)$ , onde

$$v_h(t) = C_1 e^{-(\beta\gamma + \alpha_3 - 2\alpha_3\chi_p)t} \quad \text{e} \quad v_p(t) = \frac{\alpha_3}{\beta\gamma + \alpha_3 - 2\alpha_3\chi_p}.$$

Assim, temos que

$$\chi_3(t) = \chi_p + \frac{1}{C_1 e^{-(\beta\gamma + \alpha_3 - 2\alpha_3\chi_p)t} + \frac{\alpha_3}{\beta\gamma + \alpha_3 - 2\alpha_3\chi_p}},$$

daí,

$$\limsup_{t \rightarrow \infty} x_3(t) \leq \lim_{t \rightarrow \infty} \chi_3(t) = \left(1 + \frac{\beta\gamma}{\alpha_3}\right) - \chi_p,$$

e, para termos sentido biológico no sistema, necessitamos que

$$\limsup_{t \rightarrow \infty} x_3(t) \leq M_1 = \frac{1}{2} \left(\frac{\beta\gamma}{\alpha_3} + 1\right) + \frac{1}{2} \sqrt{\left(\frac{\beta\gamma}{\alpha_3} + 1\right)^2 + \frac{4\beta}{\alpha_3}}.$$

Daí, para a segunda equação do sistema (3), temos que

$$\limsup_{t \rightarrow \infty} x_2(t) \leq 1 + \gamma M_1.$$

Na quarta equação do sistema (3), como  $d_1, d_2 > 0$  então, temos facilmente que

$$\dot{y}(t) \leq \delta - \xi y,$$

e, no caso maximal possível, temos que

$$\dot{v} = \delta - \xi v.$$

Para resolver a EDO acima, utilizamos o método de solução para EDO's com coeficientes constantes e encontramos o seguinte resultado

$$v(t) = C e^{-\xi t} + \frac{\delta}{\xi},$$

segue-se que

$$\limsup_{t \rightarrow \infty} y(t) \leq \lim_{t \rightarrow \infty} v(t) = \frac{\delta}{\xi}.$$

Na quinta equação do sistema (3), como  $d_3 > 0$ , analogamente ao caso anterior, temos que

$$\omega(t) = C e^{-\eta t} + \frac{\phi}{\eta},$$

assim, temos que

$$\limsup_{t \rightarrow \infty} w(t) \leq \lim_{t \rightarrow \infty} \omega(t) = \frac{\phi}{\eta}.$$

Portanto, temos

$$\mathbf{K} = \left( 1, 1 + \gamma M_1, M_1, \frac{\delta}{\xi}, \frac{\phi}{\eta} \right).$$

Para garantir que em um tempo  $t \in (0, \infty)$  a solução não se torne negativa, avaliamos o plano de fase das componentes de (3) duas a duas, desta forma totalizamos 10 casos possíveis, e verificamos quais são as condições sobre os parâmetros para que as trajetórias no plano de fase, em cada caso, permaneçam positivas. Devido a extensão desta tarefa, a mesma será omitida neste relatório, mas seguindo os passos descritos acima, consegue-se provar esta afirmação facilmente, basta identificar um modelo de competição nas duas equações envolvidas em cada caso.

Assim, concluímos que  $\mathbf{0} \leq \phi(t) \leq \mathbf{K}, \forall t \in [0, \infty)$  e  $\mathbf{K} \geq 0$ , como queríamos.  $\square$

Agora, do teorema acima, temos que

$$\mathcal{R} = \left\{ (x_1, x_2, x_3, y, w) \in \mathbb{R}_+^5 \mid 0 \leq x_1 \leq 1, 0 \leq x_2 \leq 1 + \gamma M_1, 0 \leq x_3 \leq M_1, 0 \leq y \leq \frac{\delta}{\xi}, 0 \leq w \leq \frac{\phi}{\eta} \right\}$$

é uma região compacta no hiper-octante não negativo  $\mathcal{R}$  tal que todas as soluções que iniciam em  $\mathcal{R}$  permanecem em  $\mathcal{R}$ . Assim, dizemos que a região de interesse biológico é positivamente invariante sob o fluxo induzido pelo sistema (3), pois todos os pontos em permanecem no interior dessa região ou nas fronteiras.

Em [1], os autores trabalham sobre aspectos analíticos e numéricos do sistema (3), novamente reservamos um espaço neste relatório para algumas discussões geradas de tais estudos.

## Resultados Analíticos e Numéricos do Modelo Completo

Inicialmente, começando com resultados analíticos, os autores [1] procuram por pontos de equilíbrio, no sistema (3), onde somente há a extinção das células cancerosas. Tal ponto é denominado *Estado de Cura*. Assim, tais pontos, se existirem, tem a forma:

$$\bar{P} = (\bar{x}_1, 0, \bar{x}_3, \bar{y}, \bar{w}), \quad (5)$$

onde,  $\bar{x}_1 > 0$ ,  $\bar{x}_3 > 0$ ,  $\bar{y} > 0$  e  $\bar{w} > 0$ .

Daí, procurando um ponto de equilíbrio para o sistema (3) da forma de (5), temos que:

$$\begin{aligned} \alpha_1 \bar{x}_1 (1 - \bar{x}_1) - (p_{10} + p_{11} \bar{x}_3 + p_{12} \bar{w}) \bar{x}_1 \bar{y} / (a_1 + \bar{x}_1) &= 0 \\ \alpha_3 \bar{x}_3 (1 - \bar{x}_3) - p_3 \bar{x}_3 \bar{w} / (a_3 + \bar{x}_3) &= 0 \\ \delta - [\xi + d_1 \bar{x}_1 / (a_1 + \bar{x}_1)] \bar{y} &= 0 \\ \phi - [\eta + d_3 \bar{x}_3 / (a_3 + \bar{x}_3)] \bar{w} &= 0. \end{aligned} \quad (6)$$

Da segunda e da terceira equação do sistema acima, temos que

$$\bar{w} = \frac{\alpha_3 (1 - \bar{x}_3) (a_3 + \bar{x}_3)}{p_3} \quad \text{e} \quad \bar{w} = \frac{(a_3 + \bar{x}_3) \phi}{(\eta + d_3) \bar{x}_3 + \eta a_3}, \quad (7)$$

e, das equações acima, obtemos a seguinte equação para  $\bar{x}_3$ ,

$$[\alpha_3 (\eta + d_3)] \bar{x}_3^2 + [\alpha_3 (\eta a_3 - \eta - d_3)] \bar{x}_3 + [p_3 \phi - \alpha_3 \eta a_3] = 0. \quad (8)$$

Como estamos interessados somente em raízes positivas de (8), pois somente estas tem algum sentido biológico, pela regra dos sinais de Descartes, temos que se  $p_3 \phi - \alpha_3 \eta a_3 < 0$ , então há somente raiz positiva, solução de (8), pois sabemos que o coeficiente de  $\bar{x}_3^2$  é positivo. Assim, o valor de  $\bar{x}_3$  é dado por

$$\bar{x}_3 = \frac{(-\eta a_3 + d_3) + \sqrt{(\eta a_3 - \eta - d_3)^2 - 4(\eta + d_3)[\phi p_3 / \alpha_3 - \eta a_3]}}{2(\eta + d_3)}, \quad (9)$$

logo, substituindo este valor em qualquer uma das equações de (7), obtemos o valor de  $\bar{w}$ .

Agora, da primeira e da quarta equação do sistema (6), temos que

$$\bar{y} = \frac{\alpha_1 (1 - \bar{x}_1) (a_1 + \bar{x}_1)}{p_{10} + p_{11} \bar{x}_3 + p_{12} \bar{w}} \quad \text{e} \quad \bar{y} = \frac{(a_1 + \bar{x}_1) \delta}{(\xi + d_1) \bar{x}_1 + \xi a_1}. \quad (10)$$

Como, biologicamente, temos que  $0 < x_1 < 1$ , na primeira equação de (10), temos que o valor de  $\bar{y}$  vai de  $\alpha_1 a_1 / (p_{10} + p_{11} \bar{x}_1 + p_{12} \bar{w})$  a 0 (estritamente decrescente após algum valor de  $x_1$ ). Já, na segunda equação de (10), o valor de  $y$  diminui de  $\delta / \xi$  para  $(a_1 + 1) \delta / [(a_1 + 1) + \xi d_1]$ . Assim, se  $\delta / \xi < \alpha_1 a_1 / (p_{10} + p_{11} \bar{x}_3 + p_{12} \bar{w})$ , temos que um valor  $\bar{x}_1 > 0$  sempre ira existir.

Portanto se supormos que  $\delta / \xi < \alpha_1 a_1 / (p_{10} + p_{11} \bar{x}_3 + p_{12} \bar{w})$ , então, de (10), obtemos a seguinte equação para  $\bar{x}_1$

$$(\xi + d_1) \bar{x}_1^2 + (\xi a_1 - \xi - d_1) \bar{x}_1 + [(p_{10} + p_{11} \bar{x}_3 + p_{12} \bar{w}) \delta / \alpha_1 - \xi a_1] = 0.$$

Como estamos interessados somente em raízes positivas da equação acima, temos que o valor de  $\bar{x}_1$  é dado por

$$\bar{x}_1 = \frac{(\xi + d_1 - \xi a_1) + \sqrt{(\xi + d_1 - \xi a_1)^2 - 4(\xi + d_1)[\delta(p_{10} + p_{11}\bar{x}_3 + p_{12})/\alpha_1 - \xi a_1]}}{2(\xi + d_1)}. \quad (11)$$

Substituindo este valor em qualquer uma das equações de (10), obtemos o valor de  $\bar{y}$ .

Portanto, para o sistema (3), existe um Estado de Cura,  $\bar{P} = (\bar{x}_1, 0, \bar{x}_3, \bar{y}, \bar{w})$ , e o valor de cada coordenada do ponto é dado pelo resultado apresentado em (11), (9), (10) e (7).

Mostrado isso, tenta-se calcular a estabilidade local do ponto  $\bar{P}$ , para isto, calcula-se a matriz jacobiana do sistema (3). A matriz jacobiana em função dos valores de  $\bar{P}$ , tem a seguinte representação

$$\mathbb{J}(\bar{P}) = \begin{pmatrix} \bar{m}_{11} & \bar{m}_{12} & \bar{m}_{13} & \bar{m}_{14} & \bar{m}_{15} \\ 0 & \bar{m}_{22} & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \beta & \bar{m}_{33} & 0 & \bar{m}_{35} \\ \bar{m}_{41} & \bar{m}_{42} & 0 & \bar{m}_{44} & 0 \\ 0 & 0 & \bar{m}_{53} & 0 & \bar{m}_{55} \end{pmatrix} \quad (12)$$

Utilizando o método dos cofatores, vemos nesta matriz, que o autovalor associado a  $x_2$  é dado por  $\lambda_2 = \bar{m}_{22}$ , como estamos interessados que o Estado de Cura seja estável, vamos considerar que o valor de  $\bar{m}_{22}$  seja negativo, isto é,

$$\lambda_2 = \bar{m}_{22} = \alpha_2 - q_2\bar{x}_1 - (p_{10} + p_{11}\bar{x}_3 + p_{12})\bar{y}/a_2 < 0, \quad (13)$$

assim, podemos continuar a busca averiguando o valor de todos os outros autovalores da matriz jacobiana.

Porém, os autores de [1] param as buscas analíticas do modelo somente com esse resultado, o que deixa muito a desejar, pois somente este resultado não nos dá nenhuma garantia sobre a estabilidade do ponto  $\bar{P}$ .

Então, prosseguimos no trabalho olhando para simulações numéricas no modelo em questão. Tratamos de reproduzir os resultados numéricos que os autores apresentam em

[1]. Neste relatório, apresentamos, a simulação numérica do modelo completo, tais simulações foram feitas no *software Wolfram Mathematica*<sup>®</sup>. Para esta simulação, utilizamos os valores dos parâmetros que são apresentados em [1]. Utilizando tais valores para os parâmetros, encontramos numericamente que o ponto  $\bar{P}$ , é estável. Novamente, ressaltamos que isto não nos dá nenhuma garantia, uma vez que se mudássemos os valores dos parâmetros, possivelmente, encontraríamos valores onde não observaríamos um resultado semelhante ao aqui apresentado.

Abaixo, apresentamos o experimento numérico do modelo que acima fora estudado e a tabela com os valores numéricos, dos parâmetros, utilizados. Neste experimento comprovamos que o ponto  $\bar{P}$  possui um equilíbrio estável, daí, comprovando que numericamente o modelo de [1] prevê um Estado de Cura.

Parâmetro	Valor	Parâmetro	Valor
$\alpha_1$	0,0068	$d_3$	0,032
$\alpha_2$	0,01	$p_{10}$	$1,2 \times 10^{-7}$
$\alpha_3$	0,002	$p_{20}$	0,2051
$q_1$	0,00702	$p_3$	1,7143
$q_2$	0,00072	$p_{11}$	$4,2 \times 10^{-8}$
$\gamma$	0,1615	$p_{12}$	$1,0 \times 10^{-7}$
$\beta$	0,00371	$p_{21}$	0,00431
$a_1$	1,10	$p_{22}$	19,4872
$a_2$	4,6205	$\delta$	$3,3 \times 10^{-3}$
$a_3$	4,6666	$\xi$	0,01813
$d_1$	0,0002	$\phi$	$2,4 \times 10^{-4}$
$d_2$	0,032	$\eta$	0,136

Tabela 1: Valores dos parâmetros do modelo normalizado, tais valores estão disponíveis em [1].

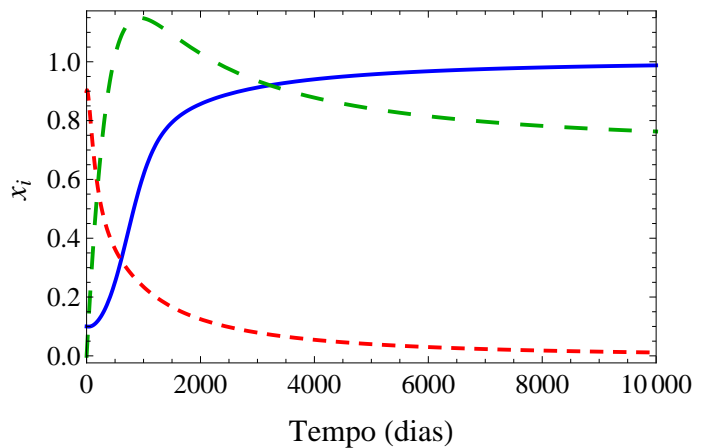


Figura 3: Evolução temporal do modelo completo, utilizando o parâmetros da tabela 1. Aqui temos, linha contínua - CN's; linha pontilhada - CC's; linha tracejada - CE's. As condições iniciais são  $x_1(0) = 0,6$ ,  $x_2(0) = 0,6$ ,  $x_3(0) = y(0) = w(0) = 0$ .

Como resultado final, das iterações temporais da solução numérica de (3), temos que  $x_1 = 0,999998$ ,  $x_2 = 0,0$ ,  $x_3 = 0,728255$ ,  $y = 0,181034$  e  $w = 0,00171038$ .

Após o estudo completo do sistema (3), que se deu praticamente no final deste segundo período de vigência da bolsa, iniciamos uma análise crítica do modelo estudado. Tal análise é apresentada na seção seguinte.

## Análise Crítica Sobre o Modelo de [1]

O estudo do modelo apresentado em [1] foi bastante rico, o aluno aprendeu muitos aspectos teóricos e práticos sobre modelagem em câncer. Daí, com base em estudos teóricos feitos anteriormente, podemos sugerir que:

- Considerar que  $X_3$  e  $W$  potencializam um decréscimo em  $X_1$  e considerar que  $W$  potencializa um decréscimo em  $X_2$  não foram uma boa escolha, pois tais fatores não são observados biologicamente;
- Sobre o efeito de  $Y$ , considerar uma resposta funcional que modela um efeito de saturação do tipo Michaelis-Menten, seria mais apropriado, pois após uma certa dose, a resposta ao tratamento independe da quantidade da droga;
- Não considerar as proteínas de sinalização extracelular, como VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) por exemplo, quando se é considerado que existiu uma angiogênese tumoral, é uma simplificação muito forte, uma vez que tais proteínas ligam-se aos receptores das células endoteliais e estimulam a sua proliferação em direção ao potencial tumor.

Daí, um modelo que possivelmente atenderia tais especificações é apresentado abaixo

$$\begin{aligned}
 \dot{X}_1 &= \alpha_1 X_1 \left[ 1 - \frac{X_1}{K_1} \right] - Q_1 X_1 X_2 - P_1 \frac{Y}{C + Y} X_1, \\
 \dot{X}_2 &= \alpha_2 X_2 \left[ 1 - \frac{X_2}{K_2 + \Gamma X_3} \right] - Q_2 X_1 X_2 - (P_{20} + P_{21} X_3) \frac{Y}{C + Y} X_2, \\
 \dot{X}_3 &= \alpha_3 X_3 \left[ 1 - \frac{X_3}{K_3} \right] + B X_4 X_3 - P_3 \frac{W}{D + W} X_3, \\
 \dot{X}_4 &= \alpha_4 X_4 \left[ 1 - \frac{X_4}{K_4} \right] + P_4 X_2 X_4, \\
 \dot{Y} &= \delta - \left[ \xi + d_1 \frac{X_1}{A_1 + X_1} + d_2 \frac{X_2}{A_2 + X_2} \right] Y, \\
 \dot{W} &= \phi - \left[ \eta + d_3 \frac{X_3}{A_3 + X_3} \right] W,
 \end{aligned} \tag{14}$$

Neste novo modelo, temos que as variáveis representam as mesmas populações e/ou quantidades, apresentadas no modelo de [1] e temos que  $X_4$  representa a quantidade de proteínas de sinalização extracelular. Portanto um modelo que conseguisse satisfazer o especificado acima, de certa forma, seria mais condizente com a realidade.

# Conclusão e Perspectivas

Modelagem matemática de sistemas biológicos, de fato, é extremamente complexa. Existem inúmeras variáveis que interagem entre si e, que de certa forma, influenciam em outras respostas biológicas. No caso particular do nosso estudo, a dinâmica do crescimento do câncer, há muitas escolhas a se fazer antes de começar algum tipo de modelagem, pois há inúmeros tipos de câncer, onde cada tipo possui uma dinâmica própria e um tratamento específico. Assim, lançar mão de hipóteses que sejam biologicamente justificáveis e que a partir delas conseguimos construir um modelo matemático que seja matematicamente tratável, não é uma tarefa simples.

Na primeira parte do projeto, especialmente a parte teórica, foi onde o aluno conseguiu os alicerces básicos e a fundamentação necessária para um completo entendimento sobre problemas de modelagem em câncer e problemas de biomatemática em geral. Já na segunda parte, o aluno estudou o modelo da referência [1], que é uma aplicação direta de todo o conteúdo teórico estudado previamente.

Para o estudo da dinâmica do crescimento do câncer, analisamos, quantitativamente, a ação conjunta de uma terapia envolvendo um agente de quimioterapia e um agente anti-angiogênico, no tratamento do câncer, estudamos um modelo matemático de equações diferenciais ordinárias, no qual, através da inclusão da dinâmica das células endoteliais, considera-se a angiogênese de maneira explícita. Neste estudo, foram feitas três diferentes análises do modelo de estudo em diferentes cenários, um cenário onde não levamos em conta o agente de quimioterapia, outro onde não levamos em conta o agente anti-angiogênico e o cenário onde levamos em conta os dois agentes, tanto o de quimioterapia quanto o anti-angiogênico (porém, neste relatório apresentamos somente o último cenário aqui descrito), vale ressaltar que uma análise completa do modelo só seria possível a partir

da consideração simultânea da variação de todos os parâmetros do modelo, que apresenta inúmeros graus de liberdade, e que é uma tarefa matematicamente intratável. Por fim, foi feito um estudo crítico de como o modelo estudado poderia se tornar, de certa forma, mais condizente com a realidade.

Assim, as pretensões do aluno foram executadas, o estudo do modelo proposto em [1] foi uma forma de aplicar os elementos teóricos em uma questão prática e muito pertinente.

Durante o estudo final do projeto, o aluno não conseguiu tempo para estudar a fundo o modelo (14). O estudo deste novo modelo, ou de alguma variante dele, e a procura de um conjunto de parâmetros satisfazendo as hipóteses propostas pelos autores de [1], que satisfazem (13) mas que geram um ponto de equilíbrio, da forma de (5), instável, certamente são perspectivas de um futuro estudo.

# Apoio e Agradecimentos

“Prefiro os que me criticam, porque me corrigem,  
aos que me elogiam, porque me corrompem.”

Santo Agostinho.

Primeiramente, agradeço a Deus.

Ao Professor Hyun, agradeço pela paciência, compreensão, ensino e principalmente pelo exemplo.

Agradeço a minha Família e minha mais que amiga Mariane, que mesmo sem entender o que estudei em toda minha graduação nunca deixou me apoiar.

Agradeço ao meu amigo Alessandro pelas discussões sobre o  $\text{\LaTeX}$  e pelas dicas no *Wolfram Mathematica*<sup>®</sup>. Não poderia de deixar de agradecer também todo pessoal do *EPIFISMA* por toda ajuda e apoio.

Agradeço também, aos alunos de pós que comecei a conhecer quando cursei MT624, pelos bons momentos e pela amizade. E às grandes amizades que formei durante a graduação, que contribuíram de forma direta ou indireta para realização desta pesquisa.

Minha gratidão ao apoio financeiro fornecido pelo PIBIC/CNPq.

# Referências Bibliográficas

- [1] S.T.R. Pinho, F.S. Bacelar, R.F.S. Andrade, and H.I. Freedman. A mathematical model for the effect of anti-angiogenic therapy in the treatment of cancer tumours by chemotherapy. *Nonlinear Analysis: Real World Applications*, 14(1):815 – 828, 2013.
- [2] V.A. Bifulco, H.J. Fernandes, and A.B. Barboza. *Câncer: Uma Visão Multiprofissional*. MANOLE.
- [3] W.E. Boyce and R.C. Diprima. *Equações Diferenciais Elementares e Problemas de Valores de Contorno*. LTC.
- [4] L. Edelstein-Keshet. *Mathematical Models in Biology*. Classics in Applied Mathematics. Society for Industrial and Applied Mathematics (SIAM, 3600 Market Street, Floor 6, Philadelphia, PA 19104), 1988.
- [5] J.D. Murray. *Mathematical Biology: I. An Introduction*. Interdisciplinary Applied Mathematics. Springer, 2002.
- [6] R.C. Bassanezi and W.C. Ferreira. *Equações diferenciais: com aplicações*. Harbra, 1988.
- [7] L.H.A. Monteiro. *Sistemas dinâmicos*. Editora Livraria da Física, 2006.
- [8] I.U.A. Kuznetsov. *Elements of Applied Bifurcation Theory*. Number v. 112 in Applied Mathematical Sciences. Springer, 2004.