

# Um modelo fracionário, via derivada de Caputo, para o tratamento de câncer



Robinson Tavoni, Paulo F. A. Mancera, Rubens F. Camargo.

IFSP e UNESP  
Brasil

robinson.tavoni@ifsp.edu.br, paulo.mancera@unesp.br  
rubens.camargo@unesp.br

## 1. Introdução

O câncer é uma das grandes causas de mortalidade mundial e é uma doença multifatorial, reconhecida pelo crescimento desordenado de células com alteração na sua carga genética, também é associada a anormalidades no estado metabólico do indivíduo, além do que o próprio tratamento pode causar efeitos colaterais. Para o ano de 2019 eram previstos aproximadamente 600 mil novos casos da doença no Brasil e 1,8 milhões nos Estados Unidos [4, 9]. Os vírus oncolíticos são geneticamente modificados para que invadam seletivamente células cancerígenas; a medida que essas células morrem sob a carga viral, as partículas virais liberadas infectam outras células cancerígenas. Os vírus oncolíticos são projetados para também estimular a resposta imune anticâncer [3]. A terapia com vírus oncolítico é recente e, em sua maior parte, em fase de ensaios clínicos.

Embora não exista uma interpretação física e geométrica trivial para a derivada e a integral fracionária [10], as equações diferenciais de ordem fracionária estão naturalmente relacionadas a sistemas com memória, já que as derivadas fracionárias, geralmente, não são operadores locais, ou seja, o cálculo da derivada fracionária temporal em algum momento requer todo o anterior. Processos com memória existem em muitos sistemas biológicos, destacamos esse processo na imunoterapia [6]. Além disso, equações diferenciais fracionárias podem nos ajudar a reduzir os erros decorrentes dos parâmetros modelando fenômenos da vida real [1].

Nesse propósito, propomos a versão fracionária de um modelo de tratamento de câncer por virusterapia.

## 2. O modelo

O modelo fracionário adimensional baseado em Jenner *et al.* [5] é

$$\begin{cases} \frac{d^\alpha U}{dt^\alpha} = mU \ln\left(\frac{K}{U}\right) - \frac{UV}{U+I} \\ \frac{d^\alpha I}{dt^\alpha} = \frac{UV}{U+I} - \epsilon I \\ \frac{d^\alpha V}{dt^\alpha} = -\gamma V + \epsilon I \end{cases}, \quad (1)$$

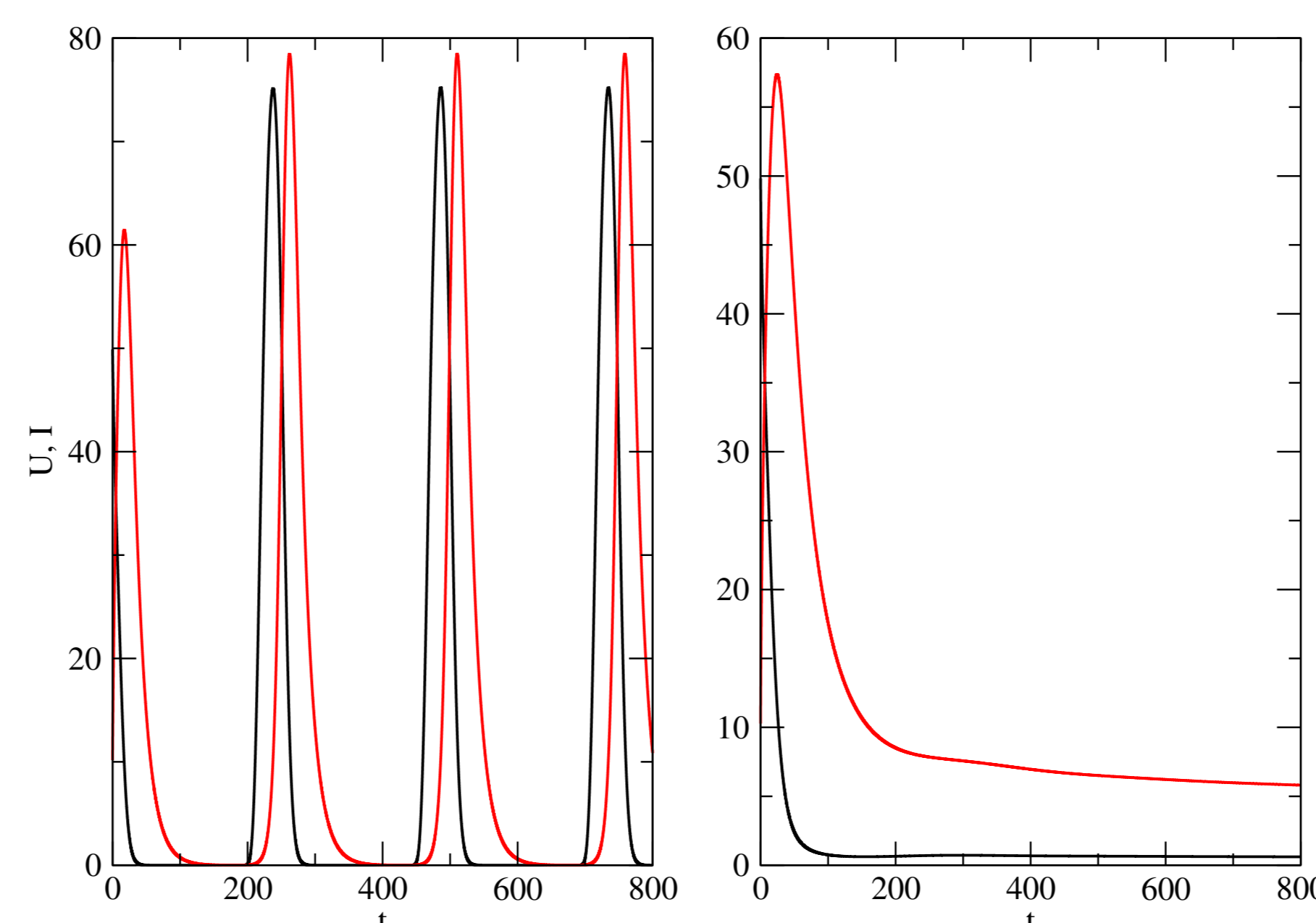
em que  $\frac{d^\alpha}{dt^\alpha}$  é a derivada fracionária de Caputo de ordem  $\alpha$ , com  $0 < \alpha \leq 1$ ,  $U$ ,  $I$  e  $V$  representam, respectivamente, as populações de células cancerosas não infectadas, células cancerosas infectadas por partículas virais e das partículas virais. Quando  $\alpha = 1$  em (1), recupera-se o modelo de ordem inteira.

Os pontos de equilíbrio são:

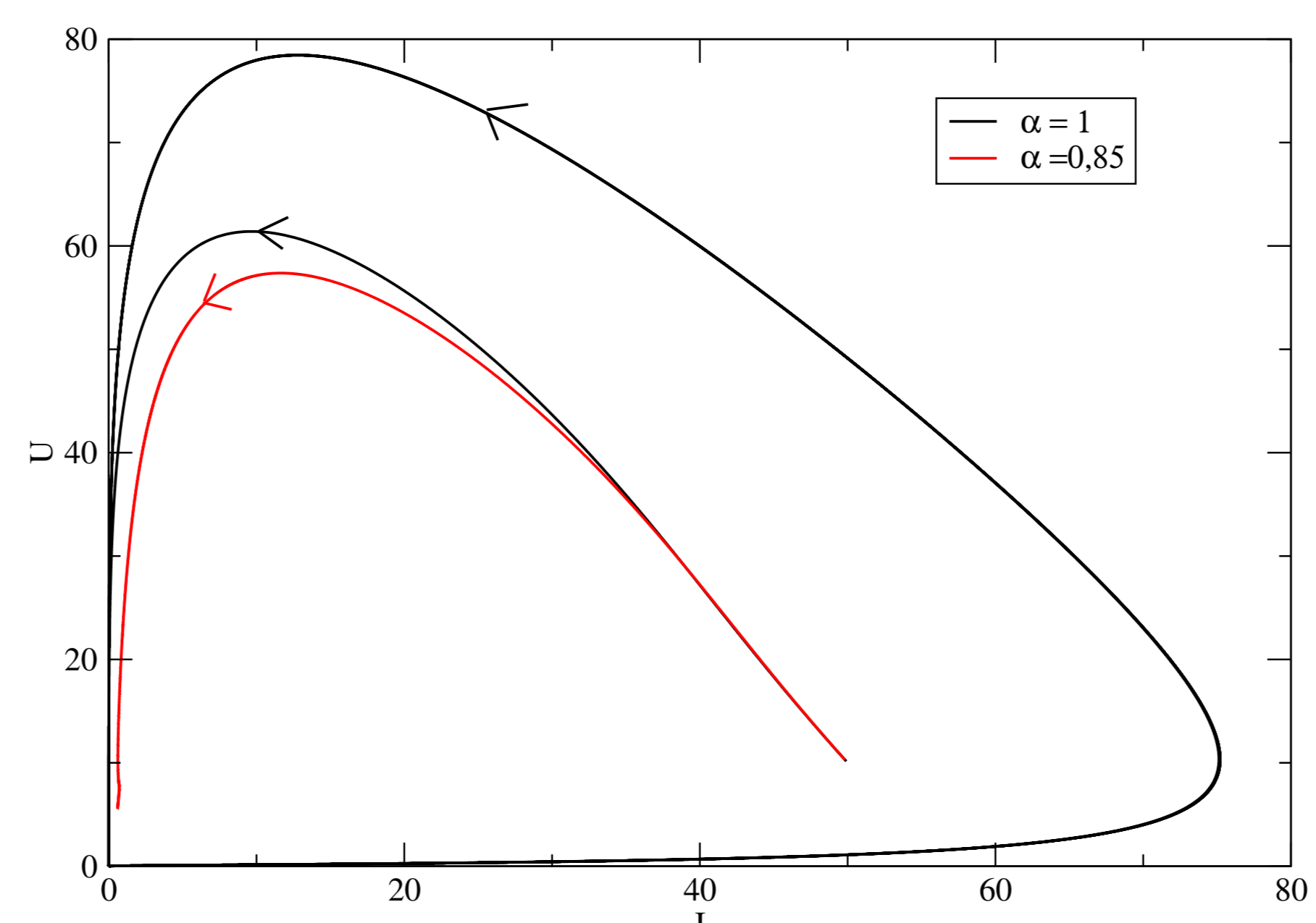
- $E_1 = (0, 0, 0)$ ,  $E_2 = (K, 0, 0)$ ;
- $E_3 = \left( \frac{\epsilon}{k\epsilon^{m\gamma}}, \frac{K}{\gamma} (1-\gamma) e^{\frac{\epsilon}{m\gamma}}, \frac{K\epsilon}{\gamma^2} (1-\gamma) e^{\frac{\epsilon}{m\gamma}} \right)$

## 3. Resultados

A seguir, apresentamos uma simulação para o modelo, em que a estabilidade do ponto de equilíbrio  $E_3$  difere em seu caso inteiro ( $\alpha = 1$ ) e fracionário ( $0 < \alpha < 1$ ).



**Figura 1:** Dinâmica das células cancerosas não infectadas (preto) e cancerosas infectadas por partículas virais (vermelho) ao decorrer do tempo ( $t$ ) para ordem de derivada inteira  $\alpha = 1$  (esquerda) e  $\alpha = 0,85$  (direita), com  $U(0) = 50$ ,  $I(0) = V(0) = 10$ ,  $m = \gamma = 0,1$  e  $\epsilon = 0,06$ .



**Figura 2:** Dinâmica entre as células cancerosas não infectadas e cancerosas infectadas por partículas virais para ordem de derivada inteira  $\alpha = 1$  e  $\alpha = 0,85$ , com  $U(0) = 50$ ,  $I(0) = V(0) = 10$ ,  $m = \gamma = 0,1$  e  $\epsilon = 0,06$ .

Pelas Figuras 1 e 2, o modelo de ordem inteira apresenta um cenário em que o tratamento não foi capaz de impedir o crescimento da população de células cancerosas e o sistema evolui para um crescimento incontrolável do tumor. As células cancerosas encontram condições de se manter proliferando. Entretanto, para o modelo de ordem fracionária, o ponto de equilíbrio  $E_3$  se torna estável, isto é, apresenta um cenário de equilíbrio entre proliferação e morte celular resultando na estagnação do tamanho do tumor.

## 4. Considerações Finais

Ensaio clínico mostraram que a terapia com vírus oncolítico pode induzir o efeito de memória [2], o que justifica a modelagem fracionária do modelo apresentado, e que também, exerce atividade anticancerígena muito potente em comparação com a quimioterapia, pois é capaz de matar seletivamente as células tumorais [7] e muitas vezes é indicada para controlar o crescimento tumoral [8]. Levando em consideração o efeito de memória e a remissão das células cancerosas na dinâmica tumoral, a

versão fracionária descreveu melhor essa realidade, pois além de recuperar a versão inteira, também captura esse efeito de memória, demonstrando um cenário em que o tratamento controla o crescimento tumoral.

## 5. Agradecimentos

Agradeço ao Instituto Federal de São Paulo (IFSP) pelo suporte para a realização desse trabalho e do doutorado e, à UNESP - Programa de Pós-Graduação em Biometria por todo auxílio e apoio acadêmico.

## Referencias

- [1] CARDOSO, L. C.; SANTOS, F. L. P.; CAMARGO, R. F., *Analysis of fractional-order models for hepatitis B*. Computational and Applied Mathematics, (2018). 1–17 pp. DOI: 10.1007/s40314-018-0588-4
- [2] CONNER, J., *Use of oncolytic herpes simplex virus, alone or in combination with immune check-point inhibitor, in the treatment of cancer*. US Patent App. 15/875,757, (2018).
- [3] FRIEDMAN, A.; LAI, X., *Combination therapy for cancer with oncolytic virus and checkpoint inhibitor: A mathematical model*. Journal PLOS ONE, (2018). 1–21 pp. DOI: 10.1371/journal.pone.0192449
- [4] ESTIMATIVA, INCA *Estimativa 2018: Incidência de câncer no Brasil*. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. (2017). 130 pp.
- [5] JENNER, A. L.; KIM, P. S.; FRASCOLI, F., *Oncolytic virotherapy for tumours following a Gompertz growth law*. Journal of Theoretical Biology, (2019). 129–140 pp. DOI: 10.1016/j.jtbi.2019.08.002
- [6] PIMENTEL, V. O.; REKERS, N. H.; YAROMINA, A.; LIEUWES, N. G.; BIEMANS, R.; ZEGERS, C. M. L.; GERMERAAD, W. T. V.; VAN LIMBERGEN, E. J.; NERI, D.; DUBOIS, L. J.; LAMBIN, P., *OC-0051: Radiotherapy causes long-lasting antitumor immunological memory when combined with immunotherapy*. Radiotherapy and Oncology, (2018). S22 pp. DOI: 10.1016/S0167-8140(18)30361-X
- [7] QIU, N.; LIU X.; ZHONG, Y.; ZHOU, Z.; PIAO, Y.; MIAO, L.; ZHANG, Q.; TANG, J.; HUANG, L.; SHEN, Y., *Esterase-activated charge-reversal polymer for fibroblast-exempt cancer gene therapy*. Advanced Materials, (2016). 10613–10622 pp. DOI: 10.1016/j.yamthe.2018.01.019
- [8] RICCA, J. M.; OSELEDCHYK, A.; WALTHER, T.; LIU, C.; MANGARIN, L.; MERGHOUB, T.; WOLCHOK, J. D.; ZAMARIN, D., *Pre-existing immunity to oncolytic virus potentiates its immunotherapeutic efficacy*. Molecular Therapy, (2018). 1008–1019 pp. DOI: 10.1016/j.yamthe.2018.01.019
- [9] SIEGEL, R. L.; MILLER, K. D.; JEMAL, A., *Cancer statistics, 2019*. CA: a Cancer Journal for Clinicians, (2019). 7–34 pp. DOI: 10.3322/caac.21551
- [10] TAVASSOLI, M. H.; TAVASSOLI, A.; RAHIMI, M. R. O., *The geometric and physical interpretation of fractional order derivatives of polynomial functions*. Differential Geometry-Dynamical Systems, (2013). 93–104 pp.