MINISSIMPÓSIO:
Modelagem Matemática e Computacional do Crescimento Tumoral

Organizadores:

Dra. Emanuelle Arantes Paixão (Laboratório Nacional de Computação Científica – LNCC, Petrópolis)

Dr. Paulo Fernando de Arruda Mancera (Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" – UNESP, Botucatu)

Datas e horários: 16/09 e 17/09 (08h – 10h)

Local: a definir

Proposta do Minissimpósio:

O câncer abrange um conjunto amplo e heterogêneo de diversas doenças que tem ocasionado altos índices de mortalidade. O Instituto Nacional de Câncer (INCA) estima que no triênio 2023-2025 ocorrerão 704 mil novos casos de câncer no Brasil. Diversos desafios e questionamentos ainda necessitam ser elucidados com relação ao surgimento e desenvolvimento do câncer, ocorrência de metástase, combinação de terapias, o porquê determinados pacientes sofrem recidiva enquanto outros respondem positivamente ao tratamento por décadas, entre diversos outros aspectos. Nesse contexto, vivenciamos uma ampliação do uso da modelagem matemática e computacional para enfrentamento desse problema, permitindo expressivas contribuições para a geração e teste de novas hipóteses, planejamento de experimentos biológicos, otimização de protocolos terapêuticos, entre outros. Neste Minissimpósio, abordaremos diversos destes temas e técnicas utilizadas na modelagem do câncer e terapias. Pretendemos discutir as tendências atuais para o desenvolvimento da área e estabelecer um ambiente adequado para estimular discussões e futuras colaborações entre os participantes e audiência.

Cronograma do minissimpósio:

O Minissimpósio deverá ser realizado em duas sessões, consistindo em uma abertura, seis palestras e discussão final, conforme o seguinte cronograma:

PRIMEIRA SESSÃO – 16/09 (08h – 10h)

Breve abertura (5min): Os desafios da modelagem matemática no câncer, Dra. Emanuelle Arantes Paixão, LNCC

1. Dr. Helcio Rangel Barreto Orlande – Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) (30min+5min)

Título: Thermal ablation cancer treatment by radio frequency heating with magnetic resonance htermometry

Resumo: In the radio frequency thermal ablation of solid tumors, cancerous tissues are irreversibly damaged by the heat generated from high frequency alternating current. It is highly desirable that the resulting thermal damage be limited to the tumor region, without affecting healthy tissues. In this sense, nanotechnology has been playing a significant role, through the use of nanoparticles to selectively increase the amount of energy deposited in tumor regions. In addition, non-intrusive techniques have been developed for the measurement of the internal body temperature during the thermal ablation treatment, such as the Magnetic Resonance Thermometry. Although this measurement technique can conceptually monitor and control the thermal ablation treatment, noise induced by the radio frequency electrode does not allow the temperature image in its vicinity, where the highest temperatures take place. Therefore, the region where the most significant thermal damage takes place cannot be directly observed by the magnetic resonance thermometry. In this work, an inverse problem was solved in order to estimate parameters of a mathematical model that coupled bioheat transfer and radiofrequency problems. The parameters were estimated within the Bayesian framework of statistics, by applying the minimization of a maximum a posteriori objective function, as well as Markov Chain Monte Carlo methods. Temperature measurements provided by the magnetic resonance thermometry in regions not affected by the electrode were used for the solution of the inverse problem, thus allowing for the indirect observation of the temperatures in the region of interest and their associated uncertainties.

2. Dr. Rubens de Figueiredo Camargo – Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” (UNESP/Bauru) (30min+5min)

Título: Modelagem Fracionária em Câncer: o que se perde, o que se ganha, o que se transforma?

Resumo: O cálculo fracionário tem emergido como uma poderosa ferramenta na modelagem de fenômenos complexos, especialmente em sistemas biológicos onde processos não locais, efeitos de memória e dinâmicas anômalas desempenham papéis

fundamentais. Na modelagem do câncer, tais características são particularmente relevantes, considerando que a progressão tumoral e a resposta aos tratamentos envolvem múltiplas escalas de tempo e espaço. Nesta palestra, discutiremos como a adoção de operadores fracionários em modelos matemáticos de câncer pode revelar aspectos não capturados por modelos clássicos. Pretendemos construir respostas para as perguntas do título e elucidar caminhos para a utilização dos operadores fracionários.

3. Dr. Alexandre Ferreira Ramos – Universidade de São Paulo (USP) (30min+5min)

Título: Bursts of gene expression enable homeostatic control of cellular phenotype and an strategy for designing gene therapies

Resumo: Despite the inherent randomness of the intracellular environment causing mRNA and protein synthesis to happen in bursts of random sizes, locations and instants, cellular differentiation in metazoans takes place with single-cell precision. Hence, understanding how pulsatile gene expression reaches a homeostatic regimen remains as an important open problem of molecular biology. In this study we report the application of a control theoretic approach to investigate the dynamics of synthesis of RNAs as predicted by a stochastic binary model for gene expression which random variables m=0,1 and n=0,1,... indicate gene state being ON or OFF and the number of available RNAS, respectively. A feedback mechanism is introduced, considering an external agent, that induces an increase in the probability for the ON state. The effect of the induction decays exponentially and the number of products is sampled periodically to determine the necessity of a new increase in the ON state probability. We demonstrate the existence of a sampling regimen in which both the time interval and intensity of induction are minimized while homeostatic gene expression levels are maintained. That result may be used in the design of cancer therapies aimed at regulating expression levels of master regulatory genes that are responsible for reverting cancerous phenotype of tumor cells. In that case, the control may be performed by some drug such that one will deliver the minimal drug dosage providing treatment effectiveness and reduced toxicity.

Discussão (10min)

SEGUNDA SESSÃO – 17/09 (08h – 10h)

Breve abertura (5min): Dr. Paulo Fernando de Arruda Mancera – UNESP/Botucatu.

4. Dr. Martin Bonamino – Instituto Nacional de Câncer (INCA) (30min+5min)

Título: Explorando a relação do sistema imune com o câncer

Resumo: O câncer estabelece uma intrincada correlação com nosso sistema de defesa. Explorar as características do sistema imune nesta relação permite o desenvolvimento de novas terapias contra tumores.

5. Dr. Vincent Noël – Biologia Computacional de Sistemas para o Câncer, Institut Curie (30min+5min)

Título: Construindo modelos multiescala para sistemas biológicos: Rumo ao gêmeo digital

Resumo: Avanços na aquisição de dados médicos prometem revolucionar o atendimento ao paciente, possibilitando prognósticos e tratamentos personalizados. No entanto, alcançar esse objetivo requer o desenvolvimento de modelos personalizados aprimorados que integrem todos esses dados em chamados "gêmeos digitais". A complexidade reside no fato de que esses dados abrangem múltiplas escalas, desde detalhes moleculares até informações clínicas, e esses modelos devem harmonizar essas escalas de forma integrada. Para enfrentar esse desafio, desenvolvemos o PhysiBoSS, uma estrutura de modelagem multiescalar que integra escalas de população molecular e celular com a organização espacial específica dos tecidos. O PhysiBoSS nos permitiu modelar fenômenos como os estágios iniciais da progressão tumoral que levam à metástase.

6. Guilherme Rodrigues – Aluno de Doutorado em Biometria, UNESP (Botucatu) / Dr. Ernesto Augusto Bueno da Fonseca Lima – Institute for Computational Engineering and Sciences, The University of Texas at Austin (30min+5min)

Título: Modelagem Matemática para Otimização de Radioterapia e Imunoterapia com Dados Experimentais de Câncer de Mama

Resumo: O câncer de mama é um dos tipos mais prevalentes de câncer, apresentando desafios significativos devido à resistência ao tratamento, especialmente em tumores resistentes à radioterapia (RT). Este trabalho utiliza dados experimentais de câncer de mama, abrangendo células tumorais sensíveis e resistentes à RT, para desenvolver um modelo matemático que descreve a dinâmica de crescimento tumoral e os efeitos de diferentes terapias, incluindo RT, imunoterapia (IT) e suas combinações. O modelo,

baseado em equações diferenciais ordinárias, incorpora características específicas das células sensíveis e resistentes, além de efeitos temporais, como o atraso na resposta tumoral à RT. Dados experimentais de modelos murinos foram usados para calibrar o modelo e avaliar diferentes cenários terapêuticos. Os resultados destacam diferenças no comportamento de células sensíveis e resistentes à RT, além de demonstrar o potencial da combinação de RT e IT para melhorar o controle tumoral e otimizar protocolos de tratamento.

Discussão (10min)