

MS10:

Modelagem Matemática e Computacional do Crescimento Tumoral

Proponentes:

- Dra. Emanuelle Arantes Paixão – Pós-doutoranda PCI / Laboratório Nacional de Computação Científica, Petrópolis.
- Prof. Dr. Paulo Fernando de Arruda Mancera – Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Botucatu.

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: abertura, 6 palestras e discussão final, conforme o seguinte cronograma:

PRIMEIRA SESSÃO

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

Palestra 1 (30min+5min): Dra. Regina Célia Cerqueira de Almeida - Laboratório Nacional de Computação Científica.

Título: Modelagem da Resistência na Imunoterapia com Células CAR-T: Abordagens e Desafios

Resumo: Apesar do notável sucesso da imunoterapia com células CAR-T (células T com receptor quimérico de antígeno) no tratamento de cânceres hematológicos, existem relatos de remissões não duradouras em um número significativo de pacientes. Possíveis causas incluem a diminuição da expressão do antígeno alvo pelas células cancerosas ou mutações que resultam na alteração da linhagem celular. Nesta apresentação, exploraremos como esses mecanismos de resistência mediados pelo antígeno alvo impactam os resultados da terapia, além de examinar diversas abordagens matemáticas para modelar a dinâmica conjunta das células cancerosas e das células CAR-T.

Palestra 2 (30min+5min): Dr. Diego Samuel Rodrigues - Universidade Estadual de Campinas.

Título: Ordinary Differential Equation Modeling for Contact Inhibition and the Proliferation of Melanoma *In Situ*

Resumo: This work introduces an ordinary differential equation parameter estimation modeling for contact inhibition and the proliferation of melanoma in situ. This phenomenon was previously reported by Morais et al. (2017) in the context of in vitro experiments where a coculture of cells was designed to mimic the development of melanoma with metastatic potential (human melanoma cell line SK-MEL-147) surrounded by cells from the basal layer of human skin (spontaneously immortalized human cell line HaCaT). The modeling approach proposed by Morais et al. (2017) to study melanoma contact inhibition and the proliferation is based on a spatial discrete stochastic model inspired by statistical physics and molecular chemistry. The study also reported growth curve fits for the cell line populations, but without considering the influence of the cell line populations on each other. Therefore, here we propose to fill this gap by applying the model from mathematical oncology presented by Gatenby & Vincent (2003). For parameter estimation of coculture growth we use the nonlinear mixed effects framework, which allows to model fixed and random effects on parameters. Even considering standard errors, we found that the value of the competition coefficient acting on cancer cells is lower the respective coefficient on normal cells, which agrees with previous results of a lesser inhibition contact effect on cancer cells (SK-MEL-147) over the growth dynamics. Moreover, we also found that the values of both growth rates for normal and tumor cells are greater than those found by us in fittings for single cultures of HaCaT and SK-MEL-147. More details will be provided in the talk.

Palestra 3 (30min+5min): Dr. Alexandre Ferreira Ramos - Universidade de São Paulo

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

Resumo: Despite the inherent randomness of the intracellular environment because of bursts of random sizes of mRNA and proteins, 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 presentation we report the application of a control theoretic approach to investigate the dynamics of the average number of products as predicted by a stochastic binary model for gene expression. In that model, we have two random variables, one being the number of gene products and the other being the gene state as ON (when the synthesis of gene products happens) or OFF. We consider a feedback mechanism, based on 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 state in which both the time interval and intensity of induction are minimized while a homeostatic gene expression regimen is maintained. That result may be used on 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

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

Palestra 4 (30min+5min): Dr. Ernesto Augusto Bueno da Fonseca Lima - Institute for Computational Engineering and Sciences, The University of Texas at Austin

Título: Modelagem Matemática da Resposta Terapêutica em Câncer de Cólon

Resumo: Este estudo tem como objetivo desenvolver um modelo matemático para prever a resposta ao tratamento do câncer de cólon com a combinação de evofosfamida e imunoterapia em condições de baixa oxigenação (hipóxia). Recentemente, demonstramos que a evofosfamida, um pró-fármaco ativado pela hipóxia, pode melhorar os resultados do tratamento quando combinada com imunoterapia. No entanto, a evofosfamida isolada não teve efeitos significativos em um modelo in vivo de câncer colorretal. Os mecanismos subjacentes à interação entre o microambiente tumoral (os níveis de oxigenação), a imunoterapia e as células tumorais ainda não estão completamente compreendidos. Para investigar esses mecanismos, desenvolvemos um sistema de equações diferenciais ordinárias para simular o crescimento tumoral e sua oxigenação em resposta ao tratamento com evofosfamida e imunoterapia. O modelo foi calibrado com dados de experimentos em camundongos implantados com células de adenocarcinoma de cólon e imagens de tomografia por emissão de pósitrons com [18F]-fluoromisonidazol para quantificar a hipóxia. Os resultados mostram que a evofosfamida pode aumentar a resposta imune e sensibilizar os

tumores hipóxicos à imunoterapia, reduzindo a carga tumoral em comparação com a imunoterapia isolada. Com um coeficiente de correlação de concordância (CCC) médio entre o volume tumoral previsto e observado de 0.86 ± 0.05 , o modelo reproduziu com sucesso cinco cenários de tratamento diferentes, incluindo controle, tumores normóxicos e hipóxicos tratados apenas com imunoterapia, tumores tratados com evofosfamida, e tumores hipóxicos tratados com a combinação de imunoterapia e evofosfamida. Embora tenha havido dificuldades em prever a resposta dos tumores normóxicos à combinação de evofosfamida e imunoterapia com os mesmos valores de parâmetros ($CCC = -0.064 \pm 0.003$), a análise do modelo mostrou que aumentar a taxa de morte tumoral pela imunoterapia pode melhorar significativamente a precisão do modelo ($CCC = 0.981 \pm 0.001$). Esses resultados indicam que a evofosfamida não apenas aumenta a vascularização do tumor, como considerado em nosso modelo, mas também aumenta a eficácia da imunoterapia, sugerindo uma interação sinérgica entre os dois tratamentos. Essa potencial sinergia justifica estudos adicionais e pode ter implicações significativas para otimizar o protocolo de tratamento combinado desses agentes.

Palestra 5 (30min+5min): Dr. Gustavo Benitez - Universidade Federal Fluminense.

Título: Modelos radiobiológicos na radioterapia e a Série de Taylor

Resumo: A radioterapia oncológica usa modelos radiobiológicos para melhorar o tratamento do paciente. Atualmente, todos os modelos existentes precisam determinar uma certa quantidade de parâmetros livres por ajuste de curva com dados experimentais. Assim, todos os modelos tentam descrever aproximadamente a relação matemática entre a sobrevivência das células malignas S e a dose de radiação D . Além disso, todos os modelos assumem implicitamente que a expressão matemática para $S(D)$ deve ser a mesma para todas as linhagens celulares, embora os dados experimentais indiquem que existem, pelo menos, três tipos diferentes de resposta celular à radiação. Aqui será mostrado matematicamente que polinômios de ordem superior são necessários para ter uma única fórmula que descreva a sobrevivência de todas as linhagens celulares em todas as faixas de dose, que o modelo Linear-Quadrático é insuficiente, e que o parâmetro β deste modelo depende da faixa de dose usada para o ajuste da curva. Com base na série de Taylor e em duas hipóteses matemáticas, é possível mostrar que os parâmetros livres são dependentes entre si, e uma nova abordagem é proposta. A análise teórica é testada nos três comportamentos diferentes, e são incluídos cinco modelos conhecidos não baseados em séries de Taylor. Com base nos dados experimentais de sobrevivência celular é possível gerar gráficos da dose total isoefetiva no fracionamento. É realizado um estudo comparativo entre os dados experimentais e os modelos em diferentes esquemas de fracionamento. Dados experimentais mostram que o fracionamento nas faixas de dose baixa e média pode apresentar um comportamento não monotônico diferente do comportamento da maioria dos modelos. Por fim, mostra-se que para algumas linhagens celulares o hiperfracionamento apresenta um ganho terapêutico considerável, pois há casos em que a dose total isoefetiva é muito menor que a dose total no fracionamento convencional.

Palestra 6 (30min+5min): Dr. Rafael Alves Bonfim de Queiroz - Universidade Federal de Ouro Preto.

Título: Inteligência Artificial na Vanguarda da Modelagem do Câncer: Desafios e Avanços

Resumo: Esta palestra abordará a interseção fascinante entre a modelagem do câncer e a inteligência artificial (IA). Exploraremos como técnicas de aprendizado de máquina estão revolucionando a compreensão e o tratamento do câncer, desde a análise de dados genômicos complexos até a predição de padrões de progressão da doença. Discutiremos os desafios enfrentados, como a interpretabilidade dos modelos e a integração de dados heterogêneos, ao mesmo tempo em que destacaremos os notáveis avanços que prometem transformar o cenário do diagnóstico e tratamento do câncer. Essa palestra proporcionará uma visão aprofundada de como a IA está moldando o futuro da oncologia, oferecendo esperança e inovação na luta contra essa doença devastadora.

Discussão (10min)