

Modelagem matemática da interação entre células e citocinas essenciais à cicatrização de feridas na pele

Marta H. Oliveira¹, Cláudia H. Pellizzon², Lucas F. S. Gushiken³, Paulo F. Mancera⁴

¹PPG-Biometria, Unesp, Botucatu-SP, Brasil

²Depto. de Morfologia, Unesp, Botucatu-SP, Brasil

³PPG-Biotecnologia, Unesp, Botucatu-SP, Brasil

⁴Depto. de Bioestatística, Unesp, Botucatu-SP, Brasil

Resumo: A regeneração da pele lesada é um processo metabolicamente complexo e depende diretamente da qualidade da resposta inflamatória. Uma interação harmoniosa entre os principais mediadores da fase inflamatória, da cicatrização de feridas na pele, resultará na transposição para a fase subsequente e, possivelmente, na obtenção de uma pele saudável. No entanto, a desregulação desses fatores poderá desencadear uma ferida crônica ou uma fibrose progressiva. Nesse trabalho considera-se a modelagem matemática da interação entre os neutrófilos, os macrófagos, a interleucina 6 e a interleucina 10 via sistema de equações diferenciais ordinárias em feridas de ratos tratadas com óleo-resina 10% (OR10%) de *Copaifera langsdorffi*.

Palavras-chave: Macrófagos. Neutrófilos. Interleucina 6. Interleucina 10.

Introdução

Os neutrófilos são recrutados na ferida para realizar o debridamento de células e organismos infecciosos. Após o estabelecimento da ação dos neutrófilos ocorre o influxo de células inflamatórias, tais como os macrófagos. A interação dinâmica entre o estado pró-inflamatório e o anti-inflamatório depende essencialmente da atividade de mediadores químicos tais como as citocinas: interleucina 6 e a interleucina 10 e seu balanceamento adequado resulta na resolução da inflamação.

Modelo Matemático

O modelo matemático utilizado representa o processo de interação entre os neutrófilos, os macrófagos e as interleucinas [1]. As variáveis e os parâmetros utilizados são descritos na Tabela 7.1.

¹marta.oliveira@unesp.br

²claudia.pellizzon@unesp.br

³lucas.gushiken@unesp.br

⁴paulo.mancera@unesp.br

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dn}{dt} = \frac{\chi_n c}{\left(1 + \frac{g}{\beta_{gc}}\right)} - v \frac{\left(1 + \frac{g}{\beta_g}\right)}{\left(1 + \frac{c}{\beta_c}\right)} n, \\ \frac{da}{dt} = v n \frac{\left(1 + \frac{g}{\beta_g}\right)}{\left(1 + \frac{c}{\beta_c}\right)} - \gamma_a a - \phi m a, \\ \frac{dm}{dt} = \chi_m c - \gamma_m m, \\ \frac{dc}{dt} = \alpha f(t) + k_n \left(\frac{n^2}{\beta_n^2 + n^2} \right) + \gamma_a k_a \left(\frac{a^2}{\beta_a^2 + a^2} \right) - \gamma_c c, \\ \frac{dg}{dt} = k_g \phi m a - \gamma_g g. \end{array} \right.$$

A função f é da forma $f(t) = H(A\pi - t) \sin^2(t)$ com $H(A\pi - t) = \begin{cases} 1 & , \text{ se } t < A\pi \\ 0 & , \text{ se } t > A\pi \end{cases}$.

Table 7.1: Descrição das variáveis e dos parâmetros do modelo.

Variáveis	Parâmetros
$n(t)$: população de neutrófilos ativos	$\beta_n, \beta_a, \beta_c, \beta_g, \beta_{gc}$: taxas de saturação
$a(t)$: população de neutrófilos apoptóticos	γ_a : taxa de necrose secundária
$m(t)$: população de macrófagos	γ_m : taxa de evasão dos macrófagos
$c(t)$: mediador pró-inflamatório	γ_g : taxa de decaimento do mediador g
$g(t)$: mediador anti-inflamatório	k_n : taxa de produção do mediador c
	k_g : taxa de produção do mediador g
	v : taxa de neutrófilos apoptóticos
Parâmetros	
χ_n : taxa de influxo dos neutrófilos	ϕ : taxa de fagocitose
χ_m : taxa de influxo dos macrófagos	α : taxa de produção do mediador c
k_a : concentração da produção de c	$f(t)$: dano físico no tecido
γ_c : taxa de decaimento de c	A : quantia de vezes que o tecido é lesado

Considerações Finais

Os resultados foram obtidos via ajuste de parâmetros (método de Levenberg-Marquardt) considerando valores apresentados na literatura e estimados dos dados experimentais para vetor inicial. A dinâmica obtida assim como os níveis das citocinas estão em acordo com os dados laboratoriais das feridas de ratos tratadas com óleo-resina 10% (OR10%) de *Copaifera langsdorffii* e sugerem a concentração de macrófagos e neutrófilos no tratamento [2].

Referências

[1] J. L. Dunster; H. M. Byrne and J. R. King The resolution of inflammation: a mathematical model of neutrophil and macrophage interaction. Bull. Math. Biol., (2014),

76(8):1953-1980 pp. DOI: 10.1007/s11538-014-9987-x.

[2] Gushiken, L. F. S. et al. Skin wound healing potential and mechanisms of the hydroalcoholic extract of leaves and oleoresin of *Copaifera langsdorffi* Desf. Kuntze in rats, Evid Based Complement Alternat Med., (2017), 2017:116 pp. DOI: <https://doi.org/10.1155/2017/6589270>.

