

QUANTIFYING INTERSPECIFIC COMPETITION BETWEEN CANCER AND NORMAL CELLS USING NONLINEAR MIXED EFFECTS AND ORDINARY DIFFERENTIAL EQUATION MODELING

Letícia Fernanda Alves^a,
Mauro César Cafundó Morais^b,
João Frederico Costa Azevedo Meyer^c,
Diego Samuel Rodrigues^d

^a PhD Program in Applied Mathematics,
Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP),
Campinas, SP, Brazil

^b Department of Clinical Analysis, Faculdade de
Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo
(USP), São Paulo, SP, Brazil

^c Instituto de Matemática, Estatística e Computação
Científica, Universidade Estadual de Campinas
(UNICAMP), Campinas, SP, Brazil

^d Faculdade de Tecnologia, Universidade Estadual
de Campinas (UNICAMP), Limeira, SP, Brazil

A B S T R A C T

Introduction/Justification: Tumor growth has been widely studied through various methodologies. In mathematical oncology, researchers use ordinary differential equations (ODEs) to analyze tumor dynamics. These models present meaningful parameters to link mathematical theory with experimental data. For in vitro cocultures, parameters quantifying cellular competition clarify interactions between tumor and normal cells. **Objectives:** This research investigates the interaction between cancer and normal cells during competition, focusing on the in vitro growth of SK-MEL-147 (metastatic melanoma) and HaCaT (immortalized epithelial cells) cell lines. Using an ODE model with cell numbers as dependent variables, we quantify interspecific competition through the parameters $\alpha_{[12]}$ (impact of SK-MEL-147 on HaCaT) and $\alpha_{[21]}$ (impact of HaCaT on SK-MEL-147). **Materials and Methods:** The in vitro cell growth experiments from Morais *et al.*, (2017), <https://doi.org/10.1038/s41598-017-07553-6>, allowed us to estimate parameters for Gatenby's 1996 ODE model. We used a nonlinear mixed effects model from NLME-Modeling (<https://doi.org/10.48550/arXiv.2011.06879>) to account for observation errors and biological variability. **Results:** The curve fitting matched the experimental data for both cell types. Parameter estimates showed that SK-MEL-147 cells experienced stronger inhibition from HaCaT cells than the reverse, suggesting normal cells hinder cancer cell growth upon contact. **Conclusion:** Nonlinear mixed effects modeling successfully fit Gatenby's mathematical model to the experimental data, providing competition parameters that clarified interspecific interactions in tumor dynamics. Such models can predict cell growth behavior, supporting experimental design and reducing the need for preliminary *in vitro* tests.

Keywords: HaCaT Cell Lineage, SK-MEL-147 Cell Lineage, Skin cancer.

EFEITO DO SILENCIAMENTO DA CHAPERONA ERP29 NA EXPRESSÃO DE GENES DA VIA PI3K/AKT EM CÉLULAS DE CÂNCER DE FARINGE SENSÍVEIS E RESISTENTES À CISPLATINA

Rodrigo Costa Cespedes, Juliana Carron,
Carmen Silvia Passos Lima,
Gustavo Jacob Lourenço

Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP),
Campinas, SP, Brasil

R E S U M O

Introdução/Justificativa: As proteínas chaperonas, como a Erp29, são essenciais para o enovelamento e para a secreção de proteínas do retículo endoplasmático para o complexo de Golgi. Alterações nesse processo podem comprometer a funcionalidade proteica e influenciar o comportamento celular, incluindo a progressão tumoral. O silenciamento do gene ERP29 foi associado ao aumento da progressão de células tumorais da faringe, sugerindo que a Erp29 pode atuar na inibição de fenótipos tumorais agressivos. No entanto, os mecanismos envolvidos nessa regulação ainda não estão esclarecidos. A via PI3K/AKT desempenha um papel importante na progressão tumoral, regulando processos como sobrevivência celular e resposta inflamatória no microambiente tumoral. No entanto, a relação entre ERP29 e a modulação dessa via ainda não foi elucidada. **Objetivos:** O objetivo deste trabalho foi avaliar os padrões de expressão de genes da via PI3K/AKT na linhagem de células tumorais de faringe FaDu, com supressão do gene ERP29, em três condições experimentais: FaDu, FaDu tratada com cisplatina (CDDP) (FaDu-CDDP) e FaDu resistente à CDDP (FaDu-R). **Materiais e Métodos:** A linhagem celular FaDu (HTB-43, ATCC) é sensível à CDDP e foi cultivada seguindo protocolo padrão. A resistência celular foi induzida com 0,5 μ M de CDDP, conforme protocolo previamente estabelecido. O gene ERP29 foi silenciado utilizando RNA de interferência (s21576, Invitrogen). Para identificar genes da via PI3K/AKT modulados pelo ERP29, o cDNA de cada amostra foi amplificado utilizando a placa TaqMan Array Human Molecular Mechanisms of Cancer (4418806, Applied Biosystems). Os resultados foram validados por qPCR. O teste t foi utilizado para comparação entre os grupos e os resultados foram expressos como fold change (FC). O valor de $p < 0,05$ foi considerado significativo. **Resultados:** A expressão do gene SRC foi maior nas células FaDu-CDDP em comparação com FaDu (FC: 3,4, $p = 0,02$) e FaDu-R (FC: 4,6, $p < 0,001$). No entanto, após o silenciamento de ERP29, os níveis de SRC tornaram-se semelhantes entre as linhagens celulares. O gene AKT1 apresentou maior expressão nas células FaDu (FC: 4,2, $p = 0,03$) e FaDu-CDDP (FC: 3,9, $p = 0,04$) em comparação com FaDu-R. No entanto, nas células com ERP29 silenciado, a expressão de AKT1 foi maior em FaDu do que em FaDu-CDDP (FC: 1,7, $p = 0,04$). Não foram observadas diferenças significativas na expressão de ITGAV entre as linhagens celulares. Entretanto, após o silenciamento de ERP29, ITGAV apresentou maior expressão em FaDu (FC: 3,3, $p = 0,02$) e FaDu-R (FC: 2,3, $p = 0,01$) em comparação com FaDu-CDDP. A expressão de JUN foi maior em FaDu-CDDP em relação a FaDu-R (FC: 2,6, $p = 0,04$). Entretanto, após o silenciamento do