

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

ABSTRACT

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 Taq-Man 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 do 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

ERP29, a expressão de JUN foi maior em FaDu em comparação com as outras linhagens celulares (FC: 4,5, $p=0,03$ e FC: 3,0, $p=0,03$). A expressão de MDM2 foi menor em FaDu do que nas demais linhagens celulares (FC: 0,3, $p=0,002$ e FC: 0,2, $p=0,01$). No entanto, nas células com ERP29 silenciado, a expressão de MDM2 foi maior em FaDu do que em FaDu-CDDP (FC: 2,0, $p=0,02$). **Conclusão:** Nossos resultados sugerem que o gene ERP29 modula a expressão de genes-chave da via PI3K/AKT, influenciando potencialmente o comportamento das células tumorais no carcinoma de faringe. Estudos adicionais, incluindo experimentos com diferentes linhagens celulares e modelos in vivo, são necessários para confirmar esses achados.

Palavras-chave: Câncer de cabeça e pescoço, ERP29, PI3K/AKT.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2025.103780>

PDCD1 VARIANTS ARE INDEPENDENT PROGNOSTIC FACTORS IN PATIENTS WITH HEAD AND NECK SQUAMOUS CELL CARCINOMA

Matheus Yung Perin, Daniele Daiane Affonso, Carlos Takahiro Chone, Gustavo Jacob Lourenço, Carmen Silvia Passos Lima

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

A B S T R A C T

Introduction/Justification: Laryngeal squamous cell carcinoma (LSCC) is a common malignancy in the upper aerodigestive tract, strongly associated with smoking and alcohol consumption. It is already well known that tumors development and progression depend on immune evasion. PD-1/PD-L1 pathway is a primary mechanisms of immune evasion. The PDCD1 gene encodes PD-1 and is a polymorphic gene. **Objectives:** His study aims to evaluate the influences of the PD1.1 (c. -606G>A), PD1 (c.627+252C>T), PD1.5 (c.804C>T) and PD1.9 (c.644C>T) single variants (SNVs) in PDCD1 gene influence the risk, clinicopathological aspects and survival of LSCC patients. **Materials and Methods:** This is a retrospective observational study including 284 patients with LSCC and 296 healthy controls (blood donors) seen at the General Hospital of University of Campinas. Clinical and pathological data were collected from the medical records by the main researcher. Genotypes of PDCD1 variants were identified using real-time PCR with TaqMan® probes. Statistical analyses included chi-square tests and logistic regression for LSCC risk assessment. Bonferroni analysis was used in comparison of multiple variables. Kaplan-Meier curves, log-rank test and univariate and multiple Cox regression were used to evaluate the impact of clinicopathological aspects and genotypes of SNVs on overall survival (OS) and event-free survival (EFS). **Results:** Similar frequencies of isolated and combined SNV

genotypes were seen patients and controls. The frequencies of combined genotypes of SNVs, GA or AA+CT or TT of PD1.1+PD1.5 and CT or TT+CT or TT of PD1.5 and PD1.9, were more common in patients with glottic tumor than in patients with tumors in other locations. The CC genotype of PD1 SNV and the CC+CC combined genotype of PD1.5+PD1 SNVs were more common in patients with tumors at stage III or IV than in patients with tumors at stage I or II. In multivariate Cox analysis, patients with BMI ≤ 24.9 kg/m², ECOG ≥ 1 , tumors at stage III/IV, and not submitted to surgical tumor resection had 1.81 (95%CI: 1,25-2,62%), 1.60 (95%CI: 1,14-2,24), 1.93 (1,24-3,00), and 1.80 (1,20-2,71) more chances of evolving to death than the remaining patients. In addition, patients with TT genotype of PD1.5 SNV and TT+CC combined genotype of PD1.5 and PD1 SNVs had a 1.59 (95% CI: 1.06-2.41) and a 2.97 (95% CI:1.43-6.18) more chances of evolving to death than others. **Conclusion:** Our data indicates: 1) The analyzed SNVs in the PDCD1 gene do not influence LSCC risk, 2) PD1, PD1.5, and PD1.9 affect LSCC location, 3) PD1 and PD1.5 influence LSCC aggressiveness, 4) BMI, ECOG, tumor stage, lack of surgical tumor resection, PD1 and PD1.5 SNVs are independent prognostic factors for OS of LSCC patients. These findings reinforce the importance of studying inherited biomarkers in oncology, which may contribute to risk stratification and personalized therapeutic approaches. **Acknowledgements:** The study was supported by Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), Fundação de Apoio ao Ensino e à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP #2019/09168-8; #2023/09738-4, and Cancer Theranostics Innovation Center, CancerThera, CEPID FAPESP #2021/10265-8).

Keywords: Genetic polymorphisms, Laryngeal squamous cell carcinoma, PDCD1, Prognosis, Survival.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2025.103781>

PLATINUM-BASED CHEMORADIOTHERAPY AS DEFINITIVE TREATMENT IN ADVANCED SQUAMOUS CELL CARCINOMA OF HEAD AND NECK IN REAL-WORLD SETTING

Hadila da Silva Veras Sousa, Vivian Naomi Horita, Matheus Yung Perin, Daniel Naves Araújo Teixeira, Joyce Gruenwaldt, Eduardo Baldon Pereira, Carlos Takahiro Chone, Gustavo Jacob Lourenço, Ligia Traldi Macedo, Carmen Silvia Passos Lima

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

A B S T R A C T

Introduction/Justification: Head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) is one of the most prevalent malignant tumor globally, and over 60% of patients present