

Centro Federal de Educação Tecnológica de Minas Gerais
Diretoria de Pesquisa e Pós-Graduação
Mestrado em Modelagem Matemática e Computacional

**MODELO MATEMÁTICO PARA O DESENVOLVIMENTO
DE TUMOR INCLUINDO ATRASO DE TEMPO E
PARÂMETROS DEPENDENTES DAS
POPULAÇÕES DE CÉLULAS**

Maurício Pessoa da Cunha Menezes

Dissertação apresentada ao Centro Federal de Educação Tecnológica de Minas Gerais como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Modelagem Matemática e Computacional.

Orientadora:

Profa. Dra. Maria Elizabeth de Gouvêa

Belo Horizonte

Maio de 2010

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

O tempo é o mestre perfeito.

Ensina, orienta e arruma.

*Resolve qualquer problema,
sem dizer palavra alguma.*

Autor desconhecido.

*Dedico este trabalho a minha esposa Alexandra,
pelo carinho e incansável apoio ao longo do período
dos meus estudos de pós-graduação.*

Agradecimentos

À Deus, por me conceder força para vencer mais uma etapa em minha vida.

À minha esposa, Alexandra, pelo incentivo, compreensão e principalmente o amor incondicional.

À Profa. Dra. Maria Elizabeth que orientou este trabalho sempre de modo paciente, compreensivo e amigo. Além de suas valiosas contribuições para a realização do mesmo.

A todos os professores do curso de Mestrado em Modelagem Matemática e Computacional, em especial, o Prof. Dr. José Luiz pelo constante incentivo.

A todos os colegas de curso, em especial, a dois grandes amigos, Edwar Saliba, pelo grande apoio na parte computacional e, Adriana Generoso, pelos bons momentos de descontração.

À CAPES, pelos 19 meses de concessão da bolsa de estudos.

Aos membros da banca examinadora pela predisposição em analisar este trabalho e pelas sugestões recebidas.

Por fim, a todos aqueles que contribuíram para a realização deste trabalho.

Muito Obrigado !

Resumo

Apresentamos um modelo matemático que pretende estudar a evolução do câncer e sua relação com as células-tronco. Nosso modelo tem uma estrutura hierárquica composta de quatro compartimentos: células-tronco, progenitoras imaturas, progenitoras não-imaturas e células completamente especializadas. Admitimos que o câncer é resultado de mutações que ocorrem durante a mitose. Nosso modelo considera que, para se dividirem, as células-tronco e as progenitoras imaturas recebem sinais do conjunto total de células do tecido, ou seja, os parâmetros relacionados à divisão celular dependem do número total de células em cada compartimento. Consideramos, também, o tempo requerido para a célula completar sua divisão e, no caso das progenitoras não-imaturas, o tempo de amadurecimento. A inclusão desses tempos leva a um modelo constituído por equações diferenciais com atraso, onde o atraso corresponde aos tempos - divisão e amadurecimento - característicos da dinâmica celular. Nossos resultados mostram que o atraso é responsável pelo aparecimento de oscilações até que o equilíbrio em cada população seja atingido, mas os valores de equilíbrio atingidos pelos diferentes tipos de células são independentes do atraso. Mostramos que, na ausência de mutações, danos que resultam em súbito aumento ou diminuição do número de células especializadas, são totalmente absorvidos pelo sistema que retorna ao estado de equilíbrio anterior. Dessa forma, o equilíbrio previsto pelo modelo é estável. Para as simulações que permitem a ocorrência de uma mutação, consideramos uma taxa de mutação da ordem de 10^{-7} . Mostramos que a mutação que proporciona maior número de células anormais, em menor intervalo de tempo, é a que ocorre no compartimento de células-tronco, confirmando a hipótese de células-tronco cancerígenas. O modelo permite considerar mutações que podem alterar de 1 a 3 dos fatores envolvidos na sua dinâmica: capacidade de auto-renovação, taxa de mitose e taxa de mortalidade. Nossos resultados mostram que pequenos aumentos - acima de 0.1% - na probabilidade de auto-renovação das células-tronco anormais têm efeito dramático sobre

a evolução do tumor. Embora este parâmetro, a probabilidade de auto-renovação, não é diretamente relacionada a algum mecanismo especial - divisão celular simétrica ou assimétrica - nós sugerimos que um aumento em seu valor, favorece a divisão simétrica das células-tronco. Todavia, uma mutação que acarrete mudanças nas taxas de mitose ou na de mortalidade - da ordem de 10% - pode, também, levar ao desenvolvimento de um tumor em curto espaço de tempo. Consideramos, ainda, o efeito de terapias que eliminam células normais e anormais. Observamos que um aumento na frequência com que esses danos são impostos ao tecido resulta em diminuição da população de células anormais. Por último, mostramos que, quando as células-tronco anormais são extraídas do tecido, todo o conjunto de células anormais desaparece rapidamente (≈ 67 dias).

Abstract

We present a mathematical model to study cancer evolution and its relationship with stem cells. Our model has an hierarchical structure with four compartments: stem cell, early progenitors, late progenitors and specialized cells. We suppose that cancer is due to mutations occurring during mitosis. The parameters related to the cell dynamics are dependent on all cells total populations and, therefore, intend to simulate some of the stimulus present in a real tissue. We also consider the time required, by each cell, to complete its division or, in the case of late progenitors, to mature. This consideration leads to a model of differential time-delay equations. Our results show that the delay is responsible for oscillations inside each population until an equilibrium value is achieved. However, the equilibrium values attained by each population do not depend on the delay, that is, the same values would be obtained for zero time delay. In the absence of mutations, damages that would cause a sudden raise or reduction on the number of specialized cells will be totally absorbed by the cell system in a short period of time. Therefore, the equilibrium predicted by the model is stable. For simulations including the occurrence of mutations, we consider a mutation rate equal to 10^{-7} . We show that a mutation in the stem cell compartment gives rise to a larger number of abnormal cells in a shorter period of time, confirming the cancer stem cell hypothesis. The model allows us to consider mutations that can modify from 1 to 3 of the features involved in the proposed model: the self-renewal probability, the mitotic fraction and the death rate. Our results show that a tiny increase - just larger than 0,1% - on the abnormal stem cell self-renewal probability has a dramatic effect on the abnormal cell population. Although this parameter, the self-renewal probability, is not directly related to a special mechanism - symmetric or asymmetric cell division - we can suggest that a raise in its value favors the symmetrical stem cell division. However, it must be noted that a mutation causing a significant change on the mitotic fraction and/or the death rate - order of 10% - can also lead to a tumor

development in a short period of time. We also simulate the effect of therapies that kill normal and abnormal cells to show that an increase on the frequency of application of these therapies results in a lowering of the abnormal cell population. At last, we show that the whole abnormal tissue can be driven to death when, somehow, all abnormal stem cells are removed from the tissue (≈ 67 days).

Sumário

1	Introdução	1
1.1	Células e câncer: algumas informações básicas	3
1.1.1	Células	3
1.1.2	Câncer	8
1.2	Células-tronco e a sua relação com tumores	11
1.3	Objetivos do trabalho	16
2	Modelo Matemático e Computacional	18
2.1	Introdução	18
2.2	Modelo Matemático Proposto	21
2.3	Dependência dos parâmetros em relação às populações de células	31
2.3.1	P_{sc} e P_{sca}	32
2.3.2	P_{ep} e P_{epa}	33
2.3.3	ω_{sc} e ω_{sca}	33
2.3.4	ω_{ep} e ω_{epa}	35
2.3.5	ω_{lp} e ω_{lpa}	36
2.3.6	Z^{in} e Z^{out}	36
2.3.7	Taxas de mutação e taxas de mortalidade	37
2.4	Modelo Computacional	37
3	Resultados	40
3.1	Tecido saudável	43
3.2	Tecido com mutação	50
3.2.1	Uma alteração genética	55
3.2.2	Duas alterações genéticas	59

3.2.3	Três alterações genéticas	60
3.2.4	Remoção das células-tronco cancerígenas	62
3.2.5	Ocorrência de danos	64
3.3	Conclusões	74
4	Considerações Finais	76
	Apêndice A	78
	Referências Bibliográficas	80

Lista de Figuras

1.1	As fases do ciclo celular (Biologia Molecular da Célula, 4 ed, pág. 985, Porto Alegre: Artmed, 2004).	6
1.2	Pontos de checagem do sistema de controle do ciclo celular (Biologia Molecular da Célula, 4 ed, pág. 992, Porto Alegre: Artmed, 2004).	7
1.3	Hierarquia da produção de células do sangue (Scientific American, nº 51, pág. 41, agosto de 2006).	12
1.4	Célula-tronco normal (normal stem cell - SC) após poucas mutações passa a ser uma célula-tronco cancerígena.	14
2.1	Representação esquemática do processo de formação de células cancerígenas.	25
3.1	Dinâmica de crescimento das células normais - com e sem atraso de tempo.	44
3.2	Dinâmica dos parâmetros que dependem das populações de células.	45
3.3	Dinâmica de crescimento da população MC	46
3.4	Dinâmica de crescimento das células normais - diferentes tempos de atraso.	47
3.5	Valor de P_{sc} em relação a diferentes tempos de atraso.	48
3.6	Valor de ω_{sc} e de ω_{ep} em relação a diferentes tempos de atraso.	49
3.7	Dinâmica de crescimento de AP - ocorrência de mutação em diferentes compartimentos.	53
3.8	Dinâmica de crescimento de AP - uma alteração genética.	56
3.9	Dinâmica de crescimento de AP - alteração genética que provoca um aumento no valor de P_{sca}	57
3.10	Dinâmica de crescimento de AP - taxas de morte menores e taxas de divisão maiores em relação as células normais.	58
3.11	Dinâmica de crescimento de AP - 2 alterações genéticas simultaneamente. .	60
3.12	Dinâmica de crescimento de AP - 3 alterações genéticas simultaneamente. .	61

3.13	Ocorrência de mutação nos compartimentos EP e LP	62
3.14	Dinâmica de crescimento de AP - eliminação das células-tronco cancerígenas.	63
3.15	Dinâmica de crescimento de AP - nova mutação na população SC após a remoção das SCA	64
3.16	Dinâmica de crescimento de AP - remoção de 50% de células MC a cada 3000, 500 e 250 hs.	67
3.17	Dinâmica de crescimento de MC - remoção de 50% de células MC a cada 3000, 500 e 250 hs.	68
3.18	Dinâmica de crescimento do parâmetro ω_{sc}	70
3.19	Dinâmica de crescimento de AP - remoção de 10% de MC e 90% de AP a cada 3000, 500 e 250 hs.	72
3.20	Dinâmica de crescimento de MC - remoção de 10% de MC e 90% de AP a cada 3000, 500 e 250 hs.	73

Lista de Tabelas

1.1	Alguns tipos de cânceres onde já foi comprovado a presença de células-tronco cancerígenas [1, 5].	15
3.1	Populações e parâmetros do modelo.	41
3.2	Parâmetros do modelo.	42
3.3	Valor dos parâmetros.	43
3.4	Valor de equilíbrio das populações de células normais para $\tau = 16$ hs. . . .	54

Capítulo 1

Introdução

As células-tronco funcionam como um sistema biológico de manutenção, com potencial para se transformarem em vários tipos de células especializadas (diferenciadas) dentro da mesma linhagem. A característica mais importante e que define as células-tronco é a capacidade de se auto-renovarem, o que lhes confere o potencial de viver e dividir indefinidamente. A regulação genética rigorosa mantém em dia a capacidade das células-tronco saudáveis de crescer e se diversificar sem limites. No entanto, quando esses mecanismos são removidos, o resultado é algo muito parecido com um tumor maligno. Essa capacidade que as células-tronco possuem de se tornarem malignas está na origem de alguns tipos de câncer e pode ser a causa de muitos outros. Essa afirmação baseia-se nas muitas semelhanças existentes entre células-tronco e células cancerígenas já observadas pelos cientistas [1 - 3]. Dentre essas semelhanças podemos destacar: as células-tronco possuem a capacidade de se diferenciar em uma ampla gama de tipos celulares, permitindo-lhes formar todos os componentes necessários de um órgão e já se demonstrou que, em resposta a sinais de lesão, células-tronco hematopoiéticas podem migrar para partes distantes do corpo. Da mesma forma, uma marca registrada dos tumores é a heterogeneidade dos tipos celulares neles contidos, como se o tumor fosse uma versão extremamente desorganizada de um órgão. Em determinados cânceres podem ocorrer metástases, ou seja, a migração para locais distantes no corpo [1].

Tais elementos em comum, assim como diversas evidências experimentais, indicam que a explicação para o nascimento, manutenção e disseminação dos cânceres pode estar na falha dos mecanismos de regulação das células-tronco [1 - 5].

Neste trabalho, sugerimos um modelo matemático que permita investigar a relação

existente entre a dinâmica das células-tronco, células progenitoras, células maduras e as interações entre os compartimentos que contém essas células. Os parâmetros que determinam as taxas de auto-renovação, de diferenciação e de mortalidade de uma célula dependem de vários fatores [6]. Nesse trabalho, adotaremos, como sugerido por Wichmann e Loeffler [7], que esses parâmetros, exceto a taxa de mortalidade, dependa da população total dos tipos celulares acima. Um procedimento semelhante foi também adotado por Ganguly e Puri [8] num estudo sobre câncer de cérebro. No entanto, esses últimos autores não consideraram o atraso temporal, que é inerente ao processo de desenvolvimento celular. A origem desse atraso pode ser explicada pelo seguinte argumento: a taxa de crescimento de uma determinada população de células em um instante t não depende da população de células nesse instante t , mas sim da população num instante anterior, $(t - \tau)$, onde τ , o atraso, é devido ao fato das células possuírem tempos finitos, mas não nulos, de maturação e de duplicação celular (reprodução). Portanto, este trabalho consiste numa modificação do modelo matemático de Ganguly e Puri [8], onde a principal alteração é a inclusão do atraso temporal nas populações de células e nos parâmetros, que também dependem dessas populações. O propósito da inclusão desse atraso temporal em tais populações e parâmetros é para que o modelo matemático possa simular uma situação mais próxima do desenvolvimento real de células cancerígenas a partir de células-tronco. Essa modificação, assim como as demais modificações implementadas, serão detalhadas nos próximos capítulos.

Neste capítulo, apresentamos algumas informações básicas sobre células e câncer. Mostramos, também, a relação entre células-tronco e o desenvolvimento de tumores, isto é, as semelhanças existentes entre as células-tronco normais e as células cancerígenas capazes de originar um novo tecido canceroso. Essas últimas células são denominadas células-tronco cancerígenas. Por fim, na última seção, apresentamos os objetivos deste trabalho.

No próximo capítulo, exibimos, de forma bem sucinta, alguns dos modelos matemáticos presentes na literatura que foram importantes para a definição do nosso modelo. Em seguida, apresentamos um modelo matemático que pretende investigar a conexão entre células-tronco e câncer considerando as interações entre os vários compartimentos e considerando a influência dos tempos de maturação e de duplicação das células. Na terceira seção, mostramos as relações entre os parâmetros do modelo e as populações

de células e, por último, exibimos o modelo computacional desenvolvido para o modelo matemático proposto.

Os resultados obtidos são mostrados no terceiro capítulo que está dividido em três seções. Na primeira analisamos o efeito do atraso temporal, presente na dependência temporal das populações e dos parâmetros, sobre o comportamento do sistema num tecido saudável, ou seja, sem a ocorrência de mutação. A segunda seção mantém o atraso temporal e analisa o efeito de vários tipos de mutação. Na última seção, apresentamos as conclusões. Por fim, dedicamos o último capítulo às considerações finais.

1.1 Células e câncer: algumas informações básicas

Nesta seção, apresentamos algumas informações básicas sobre células e câncer que foram essenciais para a realização deste trabalho. Alguns termos específicos da Biologia (em negrito) e úteis para um melhor entendimento deste trabalho estão definidos no Apêndice A.

1.1.1 Células

A célula é a unidade estrutural e fisiológica dos seres vivos. É composta por três estruturas principais: **membrana plasmática** ou membrana celular, **citoplasma** e **núcleo**.

A vida depende da capacidade das células em armazenar, obter e traduzir as instruções genéticas necessárias para manter o organismo vivo. Essa informação hereditária é passada de uma célula às suas células-filhas durante a divisão celular. Essas instruções são armazenadas, em todas as células vivas, nos **genes**, os elementos que contêm a informação que determina as características de uma espécie como um todo, bem como as de um indivíduo [9]. A informação nos genes é copiada e transmitida de uma célula para as células-filhas milhões de vezes durante a vida de um organismo multicelular, sobrevivendo a esse processo, essencialmente, sem alterações.

A capacidade das células manterem um alto grau de organização em um ambiente caótico depende da duplicação fiel de grandes quantidades de informação genética armazenadas na forma de DNA. Esse processo, denominado replicação do DNA, deve ocorrer antes de a célula produzir duas células-filhas geneticamente iguais. A manutenção da ordem também requer a vigilância contínua e o reparo dessa informação genética, uma

vez que o DNA contido na célula é repetidamente danificado.

A sobrevivência imediata de uma célula depende da capacidade de evitar alterações no seu DNA. Apesar do grande esforço da célula para proteger seu DNA, alterações ocasionais podem ocorrer. Com o passar do tempo, essas alterações geram variações genéticas, que estão sujeitas à pressão seletiva, durante a evolução dos organismos. Raramente os processos de manutenção do DNA celular falham, resultando em uma alteração permanente do DNA. Tal alteração é chamada de mutação [9]. A taxa de mutação, isto é, a proporção na qual ocorrem alterações nas células, são extremamente baixas. Um aumento significativo da frequência de mutação causa, provavelmente, um desastroso aumento na incidência de câncer, pela aceleração da taxa de surgimento de células variantes (anormais).

A manutenção da estabilidade genética necessita não apenas de um mecanismo extremamente preciso para replicar o DNA, mas também, de mecanismos para reparar as várias lesões acidentais que ocorrem continuamente no DNA. A maior parte de tais alterações espontâneas é temporária, porque é imediatamente corrigida por um conjunto de processos chamados de reparo de DNA [9]. A importância do reparo de DNA pode ser também demonstrada pelo aumento da taxa de mutação que ocorre após a inativação de um gene de reparo. Sem o reparo de DNA, as lesões espontâneas alterariam rapidamente o DNA de uma célula.

Uma célula se reproduz por meio de uma sequência ordenada de eventos que duplicam seus componentes e depois a dividem em duas. Esse ciclo de duplicação e divisão, conhecido como ciclo celular, é o mecanismo essencial pelo qual todos os seres se reproduzem.

O conjunto mínimo de processos que uma célula deve manter é aquele que permite a realização de suas tarefas fundamentais: copiar e transferir a sua informação genética para próxima geração de células [9].

Na maioria das células, um nível adicional de regulação aumenta a fidelidade da divisão celular e permite que o sistema de controle responda a vários sinais tanto internos como externos à célula. Dentro da célula, o sistema de controle monitora o avanço do ciclo celular, retardando os eventos posteriores até que os eventos anteriores tenham sido completados, por exemplo, a separação dos **cromossomos** replicados não é permitida até que toda a replicação do DNA esteja completa. O sistema de controle também monitora as condições externas à célula, isto é, o sistema é altamente sensível aos sinais enviados por outras células; a divisão celular é estimulada à medida que mais células são requi-

sitadas e é bloqueada quando essas células não são necessárias. Portanto, o sistema de controle do ciclo celular desempenha um papel central na regulação do número de células nos tecidos do corpo. Quando o sistema apresenta um mau funcionamento, as divisões celulares excessivas podem resultar em câncer.

Segundo Alberts et al [9], o ciclo celular é tradicionalmente dividido em quatro fases sequenciais, a saber: G_1 , S , G_2 e M , figura (1.1). As fases G_1 e G_2 , conhecidas também como *gap 1* e *gap 2* (intervalos), têm a função de permitir um maior tempo para o crescimento. Além de proverem um tempo de retardo que permite o crescimento celular, essas fases permitem que a célula tenha tempo para monitorar o ambiente interno e externo assegurando que, antes que a célula se lance a modificações mais drásticas, as condições sejam as apropriadas e sua preparação esteja completa. Essas duas fases são, também, conhecidas como pontos de checagem, figura (1.2), que são os pontos em que o ciclo da divisão pode ser interrompido, se os eventos anteriores não se completarem. Em relação à fase G_1 , é especialmente importante ressaltar que se as condições extracelulares não são favoráveis, as células podem entrar em um estado de inativação especializado conhecido como G_0 , no qual as células podem permanecer por dias, semanas ou até mesmo anos, antes de reassumirem a proliferação. A fase S (síntese) é onde ocorre a duplicação do DNA e a fase M , corresponde à divisão celular, **mitose**.

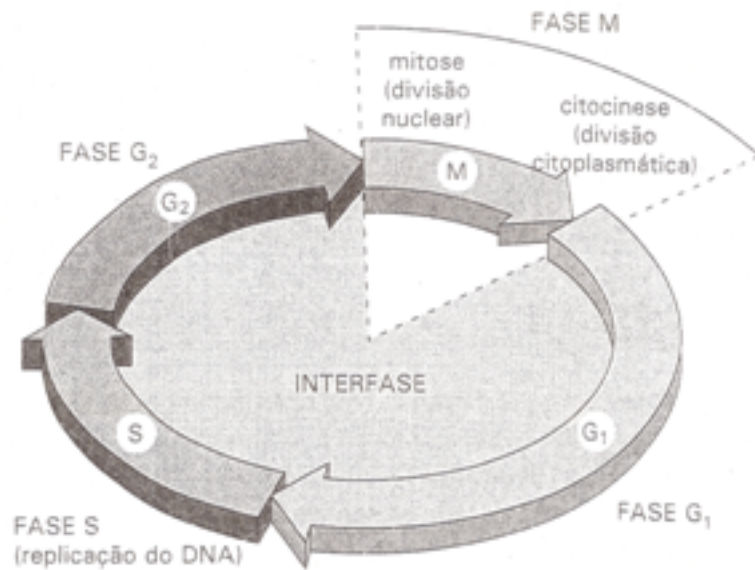


Figura 1.1: As fases do ciclo celular (Biologia Molecular da Célula, 4 ed, pág. 985, Porto Alegre: Artmed, 2004).

Portanto, o motivo de estarmos considerando um tempo de atraso em nosso modelo é porque o processo de duplicação celular não é um processo instantâneo, ou seja, as células necessitam de um tempo para concluir sua divisão. Da mesma forma, necessitam de um tempo para a maturação celular.

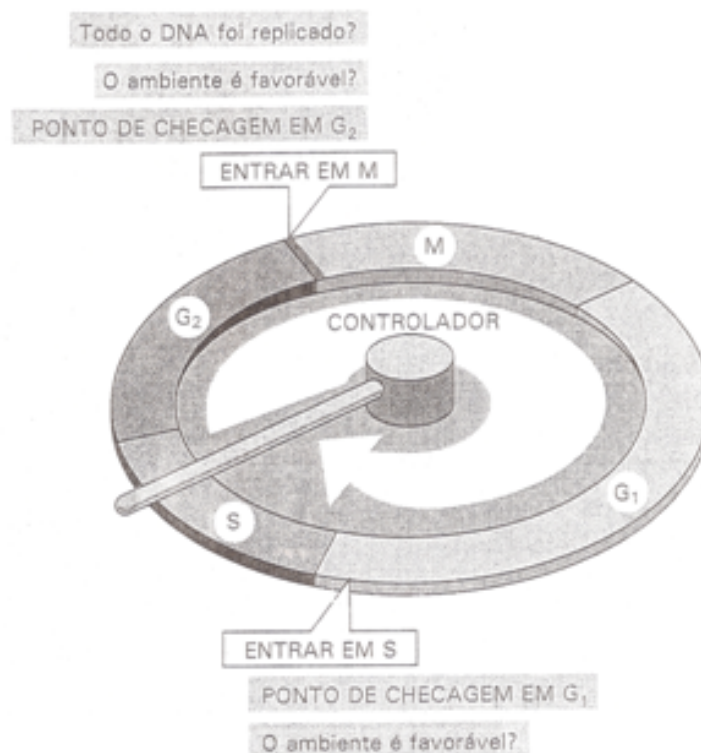


Figura 1.2: Pontos de checagem do sistema de controle do ciclo celular (Biologia Molecular da Célula, 4 ed, pág. 992, Porto Alegre: Artmed, 2004).

As células dos organismos multicelulares são membros de uma comunidade altamente organizada. O número de células nessa comunidade é regulado pelo controle das taxas de divisão celular e de morte celular. Se as células não são mais necessárias, elas comentem o suicídio ativando um processo denominado morte celular programada ou, mais comumente, apoptose (do grego, queda - como as folhas de uma árvore). Nos tecidos adultos, a morte celular equilibra exatamente a divisão celular. Se não fosse assim, o tecido poderia crescer ou encolher. Nosso modelo, também, considera uma taxa de morte celular em todos os compartimentos de células normais e anormais.

O tamanho de um órgão ou de um organismo depende principalmente da massa total de células que, por sua vez, depende do número total de células e do tamanho celular [9]. O número de células depende da quantidade de divisão celular e da morte celular. Os organismos unicelulares tendem a crescer e a se dividir o mais rápido possível e suas taxas de proliferação dependem, principalmente, da disponibilidade de nutrientes no ambiente. Entretanto, as células de um organismo multicelular dividem-se somente quando mais

células são necessitadas pelo organismo. Assim, para a proliferação de uma célula animal, os nutrientes, embora essenciais para sua sobrevivência, não são o único fator regulatório. Essa célula deve receber, também, um sinal (estímulo) extracelular enviado por outras células. Esse fato é, também, considerado em nosso modelo, onde a taxa de divisão celular, por exemplo, da população de células-tronco, depende de todas as populações de células.

Vale a pena ressaltar que a divisão celular é controlada não só por estímulos extracelulares, mas também por mecanismos intracelulares que podem limitar a proliferação celular, por exemplo, o tamanho dos **telômeros**. Esses mecanismos intracelulares estão relacionados ao fenômeno chamado de senescência da replicação celular.

Como dito na introdução, este trabalho pretende investigar a relação entre células-tronco e o desenvolvimento de tumores. Essas células podem se dividir em dois tipos [10]:

- Células-tronco embrionárias - obtidas de embriões na fase inicial de desenvolvimento, têm potencial múltiplo: podem se diferenciar em praticamente qualquer tipo de célula. Devido a esse fato, são denominadas, também, como células pluripotentes.
- Células-tronco adultas ou tecido-específicas - responsáveis pela manutenção da integridade dos tecidos adultos. Essas células são as responsáveis por substituir as células perdidas pelo desgaste natural ou necessárias para a regeneração de órgãos, após uma lesão ou durante o crescimento. Diferentemente das embrionárias, elas têm potencial limitado, capazes apenas de produzir variedades dentro de sua própria linhagem, por isso, são descritas como células multipotentes.

Em nosso modelo consideramos mutações que podem ocorrer em células-tronco adultas.

1.1.2 Câncer

Dá-se o nome de câncer a um grupo de doenças que se caracterizam pela perda do controle da divisão celular e pela capacidade de invadir outros tecidos [11]. Alguns crescem lentamente, outros são mais agressivos e se expandem com rapidez. Sua presença em tecidos humanos é sinal de caos e da interrupção do funcionamento normal [12].

Segundo Alberts et al [9], uma célula anormal isolada que não se prolifere além das suas vizinhanças normais não causa dano significativo, independente de qualquer outra

propriedade desagradável que ela possa ter. Se, entretanto, sua proliferação estiver fora de controle, ela dará início a um tumor, ou neoplasia: uma massa compacta de células anormais continuamente em crescimento. Entretanto, desde que as células neoplásicas permaneçam agregadas formando uma massa única, o tumor é dito ser benigno. Normalmente, nesse estágio, é possível haver cura completa pela remoção cirúrgica da massa. Um tumor é considerado um câncer apenas se for maligno, isto é, somente se suas células tiverem adquirido a capacidade de invadir os tecidos adjacentes. Geralmente a invasividade implica na capacidade de desagregação, penetração na corrente sanguínea e a formação de tumores secundários em outros locais do corpo - processo denominado de metástase. Quanto mais um tumor se dispersar, mais difícil será erradicá-lo.

Os diferentes tipos de câncer correspondem aos vários tipos de células do corpo. Dessa forma, os cânceres são classificados de acordo com os tecidos e os tipos celulares dos quais eles derivam. Os cânceres derivados de células epiteliais, como pele ou mucosas, são denominados de carcinomas e aqueles derivados do tecido conjuntivo como osso, músculo ou cartilagem, são denominados de sarcomas. Os cânceres que não se enquadram em nenhuma dessas duas grandes categorias incluem as várias leucemias e os cânceres derivados de células do sistema nervoso [9, 11].

Cerca de 90% dos cânceres humanos são carcinomas, provavelmente, porque a maior parte da proliferação celular de um organismo humano ocorre nos epitélios, ou então porque os tecidos epiteliais são expostos muito mais frequentemente às várias formas de danos causados por agentes físicos e químicos, o que favorece o desenvolvimento do câncer [9].

Segundo Alberts et al [9], mesmo após um câncer ter feito metástase, suas origens podem ser traçadas até um único tumor primário surgido em um órgão que pode ser identificado e cuja origem, supõe-se, venha da divisão celular de uma única célula que sofreu alguma alteração hereditária - mutação - que lhe permitiu suplantar suas vizinhas. Nosso modelo admite essa hipótese e que, provavelmente essa única célula seria uma célula-tronco.

A grande maioria dos cânceres humanos apresenta indícios de uma taxa de mutação dramaticamente aumentada: diz-se que as células são geneticamente instáveis. Essa instabilidade genética, por si só, não confere qualquer vantagem seletiva às células. Ao contrário, a instabilidade genética, na verdade, prejudica o estado de hígidez da célula,

pois a maioria das mutações aleatórias que ocorrem em uma célula é prejudicial. Assim, uma célula geneticamente instável não será favorecida pela seleção a menos que ela tenha alguma outra propriedade ou, de algum modo, manipule para acumular mais mutações que lhe dêem alguma vantagem competitiva.

Quando um número grande de células é formado, a taxa de apoptose cresce para eliminar o excesso de células. Uma das propriedades mais importantes das células cancerosas é que elas deixam de cometer suicídio, enquanto uma célula normal honradamente o faz. Esse fato, também, é considerado em nosso modelo, onde células anormais possuem uma taxa de morte menor do que as normais.

Segundo Gibss [13], a causa imediata do câncer, é provavelmente, uma combinação de agressões ou acidentes que induz células normais de um corpo saudável a se tornarem malignas, crescendo como erva daninha e germinando em locais estranhos. Essas agressões ou acidentes provocam danos que afetam determinados genes que, por sua vez, são responsáveis por causar um crescimento descontrolado de células anormais.

Esses genes críticos do câncer são agrupados em duas classes mais abrangentes segundo o risco de o câncer decorrer de uma atividade muito aumentada ou diminuída do produto do gene. Os genes da primeira classe, nos quais uma mutação que cause aumento de função leva a um câncer, são denominados de proto-oncogenes - estimulam o crescimento, ou seja, a divisão celular. Os seus mutantes, as formas hiperativas, são denominados de oncogenes. Os genes da segunda categoria, nos quais a situação perigosa decorre da perda da função, são denominados de genes supressores de tumor - normalmente refreiam a habilidade das células de se dividirem [9, 12, 13]. Podemos fazer uma analogia com os pedais de um veículo, onde a versão mutante de um proto-oncogene, o oncogene, atua como o pedal acelerador do carro, ao passo que, a versão mutante de um gene supressor de tumor funciona como freio.

O dano genético a uma célula elimina ou degrada um gene supressor de tumor - *RB*, *p53* e *APC* estão entre os mais conhecidos - suprimindo proteínas que normalmente asseguram a integridade do processo de divisão celular. Do mesmo modo, num oncogenese - *BRAF*, *c-fos* ou *c-erbB3* - suas proteínas estimulam a célula a se dividir [13].

Na próxima seção apresentamos as semelhanças entre células-tronco e a pequena fração de células cancerígenas que são capazes de reiniciar o tumor.

1.2 Células-tronco e a sua relação com tumores

Atualmente as células-tronco são vistas como possível solução para males diversos - assim como uma espécie de moderna panacéia. Contudo, as células-tronco possuem um lado “perverso”, a capacidade de tornarem se malignas.

De acordo com Clarke e Becker [1], durante muito tempo, acreditou-se que qualquer célula cancerígena que permanecesse em um indivíduo seria potencialmente capaz de reiniciar a doença no mesmo. Tal pensamento fez com que o foco principal dos tratamentos disponíveis se mantivesse na eliminação do maior número possível dessas células. No entanto, atualmente é sabido que, para alguns tipos de câncer, apenas uma ínfima fração dessas células tumorais tem a capacidade de originar um novo tecido canceroso. Essas células, por serem os motores que comandam o crescimento de novas células cancerígenas e muito provavelmente a origem da própria doença, são chamadas de células-tronco cancerígenas, pois acredita-se que essas células tenham sido células-tronco ou que suas descendentes imaturas tenham passado por uma transformação maligna.

Nos últimos 50 anos, os mecanismos que regulam o comportamento de células-tronco normais, bem como o de suas descendentes, foram muito estudados. Isso permitiu a descoberta de uma organização hierárquica das células de um mesmo tumor e reforçou a teoria de que “vilãs” disfarçadas de células-tronco normais estariam na origem de muitos cânceres [1, 5].

Para entendermos como funciona a organização hierárquica das células, vejamos, por exemplo, a organização hierárquica da família de células hematopoiéticas do sangue e do sistema imunológico, que é bem conhecido. Todas as células funcionais circulantes no sangue e na linfa descendem de um ancestral comum conhecido como célula-tronco hematopoiética. Embora representem menos de 0,01% das células da medula óssea de um adulto, cada uma das células-tronco hematopoiéticas origina-se uma população maior de células progenitoras com diferenciação intermediária. Essas, por sua vez, se dividem e se diferenciam ainda mais, ao longo de um número finito de estágios, até tornarem-se células completamente diferenciadas, responsáveis por tarefas específicas (figura 1.3), que vão desde a defesa contra infecções até o transporte de oxigênio para os tecidos [1].

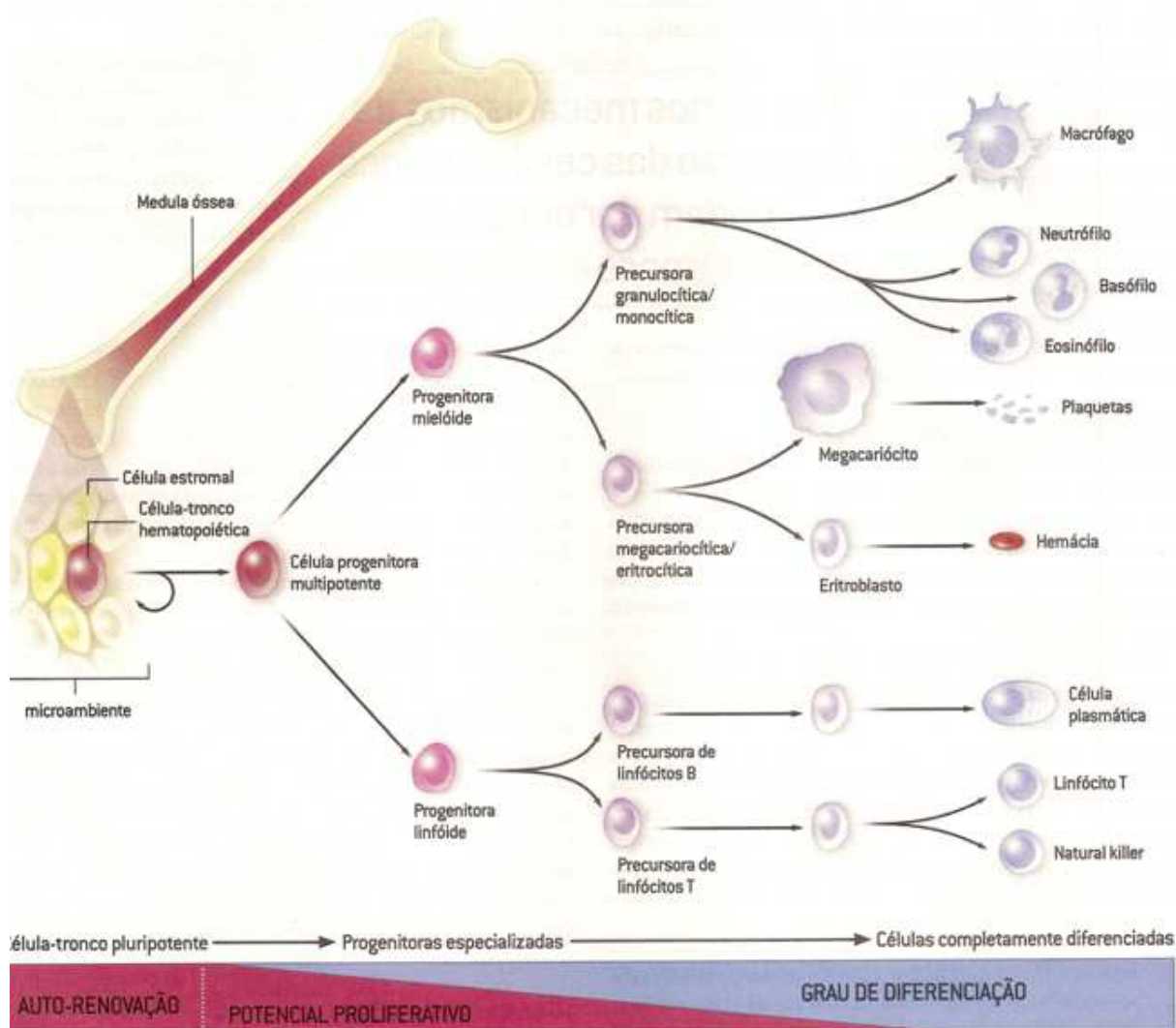


Figura 1.3: Hierarquia da produção de células do sangue (Scientific American, nº 51, pág. 41, agosto de 2006).

Quando atingem o último estágio, as células perdem a capacidade de se dividir ou de se alterar e são consideradas células maduras. Por outro lado, as células-tronco, com sua capacidade única de auto-renovação, podem permanecer em estado indiferenciado ou podem seguir o caminho da diferenciação. Quando uma célula-tronco se divide em duas e uma das células-filhas segue o caminho da especialização (diferenciação) enquanto a outra célula mantém sua identidade original, dizemos que ocorreu uma divisão assimétrica ou auto-renovação assimétrica. Contudo, num processo de divisão de uma célula-tronco podemos ter também a divisão simétrica, na qual uma célula-tronco se divide e origina duas células-tronco. Do mesmo modo, podemos ter também a diferenciação simétrica, onde uma célula-tronco se divide e obtêm-se duas células progenitoras, isto é, duas células

diferenciadas.

A característica mais importante e que define as células-tronco é a capacidade de se auto-renovar, o que lhes confere o potencial de viver e dividir indefinidamente [2]. Diferentemente das células-tronco, a capacidade de renovação das progenitoras é limitada, pois um mecanismo de contagem interno restringe o número de divisões possíveis durante a proliferação. À medida que a diferenciação aumenta, a capacidade de multiplicação das células descendentes diminui, figura (1.3). Portanto, as células-tronco são pequenos grupos de células de vida longa que atuam como repositórios de células maduras.

Embora a organização do sistema hematopoiético seja bem compreendida há pelo menos 30 anos, hierarquias celulares vêm sendo identificadas apenas recentemente em outros tecidos humanos, como cérebro, mamas, pele, etc [1, 5]. A todos esses se aplicam os mesmos princípios que controlam o comportamento das células-tronco, que incluem mecanismos específicos de controle do número de células e da tomada de decisão sobre o destino de cada uma delas. Vários genes, assim como os eventos iniciados por eles, são fundamentais na determinação do destino da função das células-tronco.

Muitas semelhanças entre células-tronco normais e a pequena fração de células cancerígenas que são capazes de reiniciar a doença já foram observadas pelos cientistas. Primeiramente, a própria definição clássica de malignidade - a capacidade de sobreviver e de se dividir indefinidamente, de invadir tecidos adjacentes e promover metástases, ou seja, a migração para locais distantes no corpo. Segundo, a capacidade de células-tronco normais de se diferenciarem em uma ampla gama de tipos celulares lhes permite formar todos os componentes necessários de um órgão. Do mesmo modo, um tumor é constituído por células de vários tipos. E em terceiro lugar, já se demonstrou que, em resposta a sinais de lesão, células-tronco hematopoiéticas podem migrar para partes distantes do corpo da mesma forma que determinadas células cancerígenas [1 - 3]. Sintetizando, temos:

- a longevidade ilimitada;
- a capacidade em diferenciar em uma ampla gama de tipos celulares; e
- a capacidade de invadir tecidos distantes no corpo.

Um conjunto de mecanismos biológicos é responsável por uma regulação genética rigorosa que mantém a capacidade das células-tronco saudáveis de crescer e se diversificar sem

limites. Quando esses mecanismos são removidos, o resultado é algo muito parecido com um tumor maligno [1, 2].

Tais elementos em comum, assim como diversas evidências experimentais, indicam que a explicação para o nascimento, manutenção e disseminação dos cânceres pode estar na falha dos mecanismos de regulação das células-tronco [1 - 5].

Como dito anteriormente, acredita-se que uma célula se torne maligna (cancerígena) devido a um acúmulo de mutações “oncogênicas” em determinados genes. Mutações genéticas geralmente ocorrem em resposta a uma agressão direta, por exemplo, exposição a radiação ou substâncias tóxicas, ou simplesmente por erros aleatórios durante a cópia de um gene antes da divisão celular [13].

Como a população de células-tronco é muito pequena, poderíamos questionar se é, então, pouco provável que ela inicie o câncer [1, 2]. No entanto, é preciso lembrar que é por terem uma vida muito longa que as células-tronco se tornam a fonte mais provável para o câncer. Além de preservar e acumular as cicatrizes oncogênicas, a enorme capacidade proliferativa das células-tronco as torna alvo ideal da malignidade.

Como a Natureza regula cuidadosamente a auto-renovação, as células que já possuem, como as células-tronco, alta capacidade de proliferação precisariam de poucas mutações adicionais para a transformação maligna. O mesmo não aconteceria às demais células que não possuem esse poder proliferativo [1]. A figura (1.4) representa, de modo esquemático, a transformação de uma célula-tronco em maligna após sofrer três mutações.

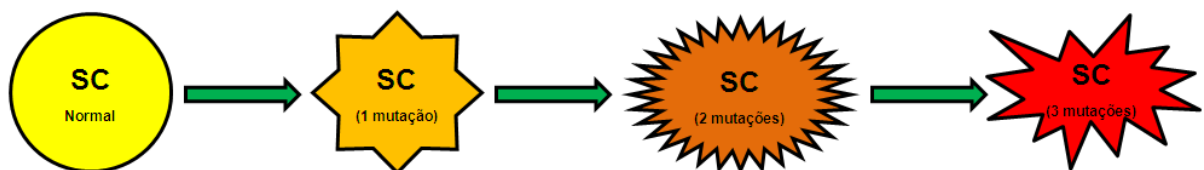


Figura 1.4: Célula-tronco normal (normal stem cell - SC) após poucas mutações passa a ser uma célula-tronco cancerígena.

Ao longo da última década, acumularam-se algumas evidências de que as células-tronco podem se tornar malignas e que somente certas células cancerígenas tenham características em comum com as células-tronco [1 - 3]. Isso reforçou a idéia de que o crescimento tumoral teria origem em uma subpopulação de células cancerígenas parecidas com as células-tronco.

Técnicas de reconhecimento celular e da capacidade de auto-renovação levaram à identificação de células-tronco cancerígenas em diferentes formas da doença. Nos cânceres listados na tabela (1.1) foi comprovada a presença de células-tronco malignas capazes de se auto-renovar e de regenerar todo o conjunto de células encontradas no tumor original [1, 5]. Isso significa que um pequeno número de células-tronco cancerígenas pode originar todo um tumor, reabastecer continuamente sua enorme população de células e reconstituir o câncer original mesmo depois de quase todo o tumor ter sido destruído. Vale dizer que ainda não se sabe como surgem essas células malignas.

Tipo de Câncer	Ano de identificação das células-tronco cancerígenas
Leucemia mieloide aguda	1994
Leucemia linfoblástica aguda	1997
Leucemia mieloide crônica	1999
Câncer de mama	2003
Mieloma múltiplo	2003
Câncer de cérebro	2004
Câncer de próstata	2005
Câncer de pulmão	2005
Câncer colorretal	2006
Câncer pancreático	2007
Melanoma	2008
Câncer ovariano	2008

Tabela 1.1: Alguns tipos de cânceres onde já foi comprovado a presença de células-tronco cancerígenas [1, 5].

Uma outra linha de investigação [1] está fornecendo evidências que sustentam o modelo de células-tronco cancerígenas. O microambiente no qual os tumores residem parece influenciar fortemente o aparecimento e a manutenção do seu caráter maligno. Normalmente, as células-tronco estão rodeadas por tipos celulares específicos como, por exemplo, as células estromais que formam o tecido conjuntivo na medula óssea (figura 1.3). Como a sinalização do microambiente é importante na manutenção do estado indiferenciado das células-tronco (mantendo-as inativas até serem requisitadas para produção de novas

células), é possível que a mesma regulação local atue sobre as células-tronco cancerígenas. Alguns experimentos intrigantes mostraram que células-tronco predispostas ao câncer por mutações oncogênicas não produzem tumor quando transplantadas para um novo microambiente. Em contrapartida, células-tronco normais, quando transplantadas para um ambiente previamente agredido por radiação, dão origem a tumores [1].

Em suma, a auto-renovação é uma propriedade intrínseca de apenas algumas células cancerígenas. Vários genes que regulam a auto-renovação das células-tronco normais são, também, encontrados em células-tronco cancerígenas [8]. De acordo com a hipótese de células-tronco cancerígenas, assim como as células completamente diferenciadas são mantidas devido à auto-renovação de células-tronco normais, os tumores são, também, mantidos pela prole de células-tronco anormais de quem o DNA carrega mutações. É provável que as células-tronco cancerígenas possam ser, frequentemente, as responsáveis pelo reaparecimento de um tumor, após algum tratamento específico. A transformação de células-tronco em células malignas é importante porque essas células já têm um mecanismo de auto-renovação ativado e, portanto, necessitam de poucas mutações para tornarem-se células anormais. Como essas células possuem o mecanismo de auto-renovação, é bem provável que as mutações em células-tronco sejam mais significativas para o desenvolvimento de um tumor do que uma mutação similar em células progenitoras imaturas [8].

A existência de células-tronco cancerígenas que comandam o crescimento dos tumores foi confirmada em vários cânceres sanguíneos e alguns tipos de tumor sólido. Contudo, como essas células malignas surgem ainda é um mistério.

1.3 Objetivos do trabalho

Na área das Ciências Biológicas, encontramos uma abundância de exemplos nos quais a dinâmica, ou seja, a evolução de uma determinada espécie animal ou a propagação de uma determinada doença depende do passado histórico do sistema que está sendo estudado. Na tentativa de construir modelos matemáticos para esses processos, a dinâmica pode ser escrita, por exemplo, em termos de equações diferenciais com atraso. Frequentemente, através do estudo do comportamento da solução de sistemas que foram modelados por meio de equações diferenciais com atraso, obtemos uma possível explicação para o comportamento biológico observado [14].

Segundo Mackey [14], a dinâmica das células-tronco e das demais células de um indivíduo são reguladas por dois tipos de mecanismos de reação: um deles é o mecanismo de defesa de longo alcance e o outro é o mecanismo do meio ambiente local. Uma propriedade intrínseca desses mecanismos de reação é a presença de **“tempos com atraso”**, que surgem devido a tempos finitos, não nulos, necessários para a maturação e a duplicação celular.

Portanto, sabendo que a dinâmica das células é controlada por mecanismos de reação e que uma propriedade intrínseca de tais mecanismos é a presença de tempos com atraso, um dos objetivos deste trabalho é considerar o efeito do atraso temporal num modelo que investiga a relação entre células-tronco e o desenvolvimento de tumores. Assim, pretendemos estudar como a implementação desse atraso pode influenciar as taxas de crescimento das populações de células e, conseqüentemente, o comportamento dessas populações à medida que o sistema evolui. Outros objetivos são: investigar o comportamento do tecido quando a mutação ocorre em diferentes estágios do desenvolvimento celular e, ainda, analisar que tipos de defeitos provocados por uma mutação podem levar à formação de um tumor.

Capítulo 2

Modelo Matemático e Computacional

2.1 Introdução

Inicialmente, apresentamos de forma sucinta, alguns dos modelos matemáticos existentes na literatura que foram importantes para a construção do nosso modelo. Dentre esses modelos, estão o de I. P. M. Tomlinson e W. F. Bodmer [15], o de Rina Ashkenazi, Sara N. Gentry e Trachette L. Jackson [16] e o de R. Ganguly e I. K. Puri [8].

Modelo matemático de Tomlinson e Bodmer [15]:

O ponto de partida do trabalho é um modelo baseado em um sistema simples de diferenciação celular que possui três tipos de populações de células: células-tronco, células com diferenciação intermediária e células completamente diferenciadas. Os autores comentam que a maioria dos modelos presentes na literatura assumem que o crescimento do tumor é devido ao aumento da divisão celular. Com outro ponto de vista, os autores discutem modelos matemáticos simples de tumorigênese, onde o surgimento de tumores é devido, principalmente, a falhas nos programas que controlam a morte celular (PCD - *programmed cell death*) e à diferenciação. Dessa forma, as células evitam a morte e passam por diferenciação, mesmo em situações em que esses processos não deveriam ocorrer. As previsões dos modelos analisados pelos autores são sensíveis a pequenas diferenças nos valores dos parâmetros. Para esse modelo, obtêm-se as seguintes conclusões:

1. Dependendo do tipo da população de células, a “falha” do PCD ou do descontrole da

diferenciação é, algumas vezes, suficiente, mas não necessária para a tumorigênese.

2. Quando as células-tronco deixam de morrer ou diferenciar, ocorre o crescimento exponencial do número de células.
3. Quando as células com diferenciação intermediária deixam de morrer ou de diferenciar, os valores dos parâmetros relacionados a esses dois processos determinam se o crescimento das células é exponencial ou se é atingido um novo equilíbrio com maior número de células.
4. Quando as células completamente diferenciadas deixam de morrer, não ocorre crescimento exponencial do número de células, porém o novo equilíbrio leva a um maior número de células.

Modelo matemático de Ashkenazi, Gentry e Jackson [16]:

O modelo matemático proposto por essas autoras incorpora a aquisição sequencial de alterações nas mutações fenóticas e suas consequências sobre a hierarquia do tecido. O modelo considera a auto-renovação simétrica, a divisão assimétrica, a diferenciação simétrica, a apoptose e a taxa de mutação. Admitindo que uma mutação altera os parâmetros do desenvolvimento celular, as autoras investigam o efeito de mutações sucessivas que ocorrem em ordens diferentes. Assim, o modelo é capaz de prever mudanças na composição do tecido e na progressão das células ao longo de sua linhagem para várias sequências de mutações. As simulações prevêem que a ordem específica nas quais as mutações são adquiridas é crucial para a determinação da velocidade do desenvolvimento do câncer. Dentro da estrutura proposta, o modelo incorpora mutações que afetam as taxas de proliferação, morte e mutação, assim como os modos de divisão e diferenciação. Para esse modelo, obtêm-se as seguintes conclusões:

1. Mutações que alteram o padrão de divisão de células-tronco ou a aquisição de algum grau de imortalidade em progenitoras, conduzem para um desenvolvimento mais prematuro do câncer.
2. O tamanho de cada população e sua dinâmica dependem fortemente da ordem particular com que as mutações são adquiridas.

3. O surgimento mais rápido dos tumores está relacionado às sequências nas quais a mutação associada à instabilidade genética, mutação G , é a primeira mutação adquirida.
4. O surgimento da primeira célula-tronco cancerígena, ou seja, uma célula-tronco ou célula que tenha adquirido propriedades de células-tronco e que é capaz de dar origem a tumores - células tumorigênicas - corresponde ao começo da malignidade.

Modelo matemático de Ganguly e Puri [8]:

O modelo matemático proposto por Ganguly e Puri [8] também descreve a formação de células cancerígenas a partir de células-tronco. Um aspecto importante e diferenciado desse modelo em relação aos anteriores é que os valores assumidos pelos parâmetros que regem a dinâmica celular dependem das populações dos diversos tipos de células considerados. De acordo com o modelo, as células-tronco normais e as células progenitoras imaturas normais podem sofrer algum tipo de mutação fazendo com que algumas células transformem-se em células-tronco anormais e células progenitoras imaturas anormais. Essas últimas, por sua vez, produzem células anormais completamente diferenciadas que formam os tumores. Segundo esse modelo, as mutações que ocorrem em células-tronco são mais significativas para o desenvolvimento de um tumor. O modelo proposto é determinístico e leva às seguintes conclusões:

1. A correta sinalização entre as células limita a taxa de proliferação celular, mantendo-a em um valor fixo que é suficiente para equilibrar a taxa de morte constante de células completamente diferenciadas.
2. Mutações que ocorrem em células-tronco têm um potencial proliferativo muito maior do que mutações similares em células progenitoras imaturas.
3. O modelo indica que a exposição a repetidos “danos” (exposição das células maduras normais a algum tipo de radiação, por exemplo) aumenta o risco de câncer, devido ao efeito desses danos na fração mitótica (porcentagem de células que estão no ciclo ativo - divisão celular) da população de células-tronco.
4. Quanto maior for a frequência com que os “danos” ocorrem na população de células maduras normais, maior será a taxa de crescimento de células cancerígenas.

2.2 Modelo Matemático Proposto

Apresentamos um modelo matemático com o qual se pretende estudar a conexão entre células-tronco e câncer, considerando as interações entre os vários compartimentos, nos moldes adotados em [8] e introduzimos, como principal elemento inovador, os tempos de maturação e de duplicação das células. O modelo que propomos é também estruturado hierarquicamente em compartimentos. Consideramos quatro compartimentos principais: o de células-tronco, de células progenitoras imaturas, de progenitoras não-imaturas e de células completamente diferenciadas. A ocorrência de mutação em qualquer compartimento, exceto no de células completamente diferenciadas, leva à criação de um sub-compartimento de células anormais (cancerígenas). Portanto, o modelo matemático que propomos descreve a formação de células cancerígenas a partir de células-tronco.

A divisão (mitose) de uma célula-tronco, de uma progenitora imatura ou não-imatura não é um processo instantâneo, requer um intervalo de tempo finito e próprio (tempo de duplicação) daquela célula. Da mesma forma, antes que outra divisão ocorra no compartimento de células progenitoras não-imaturas, a célula precisa amadurecer (tempo de maturação). Por essa razão, a taxa de crescimento no instante t , de uma determinada população depende, na verdade, das populações de células que podiam sofrer mitose e/ou diferenciar num tempo anterior, $t - \tau$, onde τ é comumente designado como “atraso”. As equações que descrevem a dinâmica do nosso modelo são, então, equações diferenciais com atraso [17, 18].

Um fato muito importante que deve aqui ser ressaltado é que, para resolver uma equação diferencial ordinária (problema de valor inicial), devemos especificar uma condição inicial em apenas um instante particular. Para as equações diferenciais com atraso, devemos especificar uma condição inicial na forma de uma função definida em um intervalo de tempo igual à duração do tempo de atraso.

Nosso modelo incorpora, também, interações entre os vários compartimentos para simular o controle que o sistema biológico exerce sobre os processos celulares. Para tanto, os parâmetros do modelo são funções que dependem da população de células em cada compartimento. É importante ressaltar que, no texto, usamos o termo “parâmetro” para designar diferentes processos como, por exemplo, a probabilidade de auto-renovação e a taxa de divisão celular. Nossos “parâmetros” não são constantes e, sim, funções das populações de células. Como essas populações requerem um tempo de “preparo”, as

funções que descrevem os parâmetros do modelo são, também, definidas num instante anterior, $t - \tau$ [17, 18].

Para as funções que descrevem os processos celulares, adotamos, como em [8], as formas funcionais sugeridas por Wichmann e Loeffler [7] para a regulação do sistema hematopoiético. Vale, no entanto, observar que Ganguly e Puri [8] utilizaram essas funções para descrever o processo de formação das células do cérebro. A estrutura básica do nosso modelo, isto é, hierarquia dos compartimentos, número de mitoses, tempos de ciclo celular e de maturação é fortemente baseada no sistema hematopoiético descrito em [7]. Na verdade, nosso modelo considera um processo semelhante ao da eritropoiese, uma das três linhagens que compõem o sistema hematopoiético.

A hematopoiese, processo de formação de todas as células do sangue, é um processo pelo qual células-tronco hematopoiéticas localizadas na medula óssea, diferenciam-se e proliferam-se para suprir o corpo com eritrócitos, leucócitos (células brancas do sangue) e plaquetas. Essas células desenvolvem uma variedade de funções vitais, por exemplo, o transporte de oxigênio, no caso dos eritrócitos, o combate à infecções, no caso dos leucócitos, auxílio à coagulação sanguínea, no caso das plaquetas. Portanto, o corpo deve cuidadosamente controlar a produção dessas células [19].

O modelo desenvolvido neste trabalho considera uma estrutura análoga à da eritropoiese, processo de formação de eritrócitos. Os eritrócitos são responsáveis por transportar o oxigênio para todas as partes do corpo. São células que não podem crescer, nem se dividir, pois são anucleadas. Portanto, a única maneira possível de produzir mais eritrócitos, é por meio das células-tronco hematopoiéticas. Os eritrócitos têm um período de vida limitado - cerca de 120 dias em humanos. Uma falta de oxigênio ou uma diminuição no número de eritrócitos, estimula células nos rins a sintetizar e a secretar quantidades aumentadas de eritropoietina - hormônio que estimula a produção de eritrócitos. Assim, quanto maior o número de eritrócitos no sangue, maior o nível de oxigênio e, por sua vez, menor é a quantidade de eritropoietina produzida pelos rins. Em contrapartida, caso haja uma diminuição do número de eritrócitos, os níveis de eritropoietina na corrente sanguínea aumentam [19, 20].

As equações que determinam a dinâmica dos vários compartimentos celulares do modelo são apresentadas a seguir. Acreditamos que o modelo que propomos é adequado para descrever tecidos formados por células que percorrem vários estágios até atingirem o

requerido grau de especialização e que recebem sinais de curto e longo alcance do sistema celular. Por exemplo, é sabido que as células neurais, das mamas e da pele possuem hierarquias celulares semelhantes ao das células do sangue [1].

A seguir, apresentamos e discutimos cada uma das equações do modelo. Os parâmetros ω_{sc} , ω_{ep} e P_{sc} , que aparecem nas equações (2.1) à (2.10), dependem das populações de células e, portanto, estão sujeitos a um atraso - essa dependência não foi explicitada nas equações apresentadas nesta seção para simplificar a aparência dessas equações. As funções que descrevem esses parâmetros, incluindo a dependência temporal, são apresentadas na próxima seção.

Compartimento de células-tronco normais - SC (*Stem Cells*)

A equação que descreve o comportamento das células-tronco é dada por

$$\frac{dN_{sc}(t)}{dt} = \underbrace{\omega_{sc}(2P_{sc} - 1)N_{sc}(t - \tau_{sc})}_I - \underbrace{\omega_{sc}M_{sc}P_{sc}N_{sc}(t - \tau_{sc})}_{II} - \underbrace{\omega_{0,sc}N_{sc}(t)}_{III}, \quad (2.1)$$

onde

→ N_{sc} é a população de células-tronco normais, *SC*. Nos termos *I* e *II*, N_{sc} depende de $(t - \tau)$, devido ao tempo de duplicação celular. Em *III*, a dependência temporal é somente em relação a t , pois esse termo refere-se à quantidade de células que morrem em cada instante;

→ ω_{sc} é a taxa de divisão celular da população de células-tronco normais, ou seja, o produto $\omega_{sc}N_{sc}(t - \tau)$ representa a quantidade de células-tronco que entram em mitose por unidade de tempo. Como veremos na seção 2.3, esse fator depende de todas as populações de células;

→ P_{sc} é a probabilidade de auto-renovação das células-tronco normais. As células-tronco podem se dividir um número ilimitado de vezes. A necessidade de produzir maior ou menor quantidade de novas células é regulada pelo sistema;

→ τ_{sc} é o tempo requerido para a duplicação dessa célula;

→ M_{sc} representa a probabilidade da ocorrência de uma mutação oncogênica durante a transcrição do DNA em uma célula-tronco; e

→ $\omega_{0,sc}$ é a taxa de morte celular.

Na equação (2.1), o termo I representa a variação na quantidade de células após a divisão celular (células que se auto-renovaram), o termo II representa a quantidade de células-tronco normais que sofreram mutação e passaram a ser células-tronco anormais, SCA , e o termo III , a quantidade de células que entram em apoptose. Esses processos estão representados, de forma esquemática, na figura (2.1).

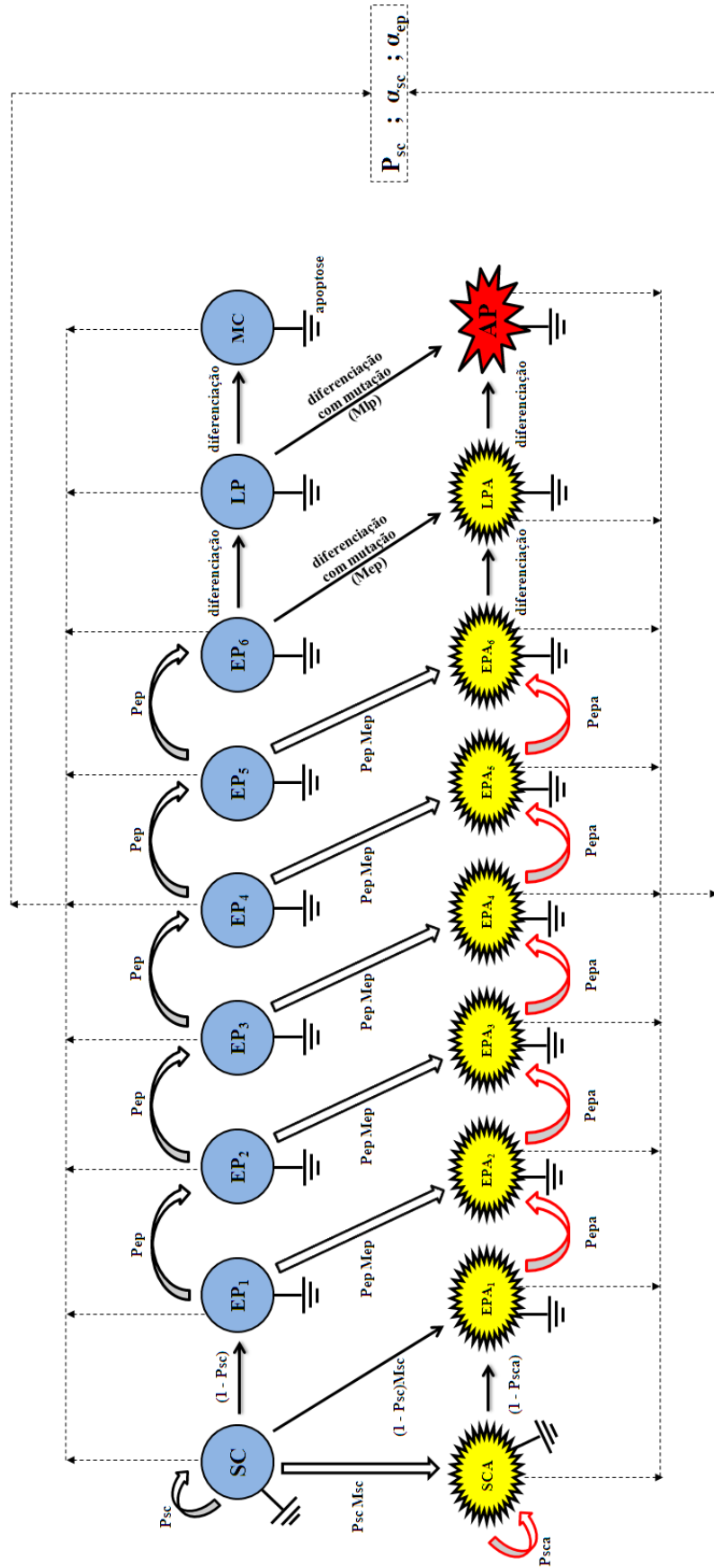


Figura 2.1: Representação esquemática do processo de formação de células cancerígenas.

Compartimento de células progenitoras imaturas normais - EP (*Early Progenitor*)

O compartimento EP possui k subdivisões que representam o número de vezes que as células desse compartimento podem se submeter à auto-renovação. Admitimos $k = 6$. Uma célula no i -ésimo subcompartimento, ao sofrer auto-renovação, é promovida ao $(i+1)$ -ésimo subcompartimento figura (2.1). Se, durante a divisão de uma célula EP no i -ésimo subcompartimento ocorrer mutação, a célula gerada passará a ocupar o $(i + 1)$ -ésimo subcompartimento de células anormais, EPA .

A equação que descreve a dinâmica da primeira subdivisão, $i = 1$, do compartimento de células EP é dada por

$$\frac{dN_{ep_1}(t)}{dt} = \underbrace{\omega_{sc}[2(1 - P_{sc}) - M_{sc}(1 - P_{sc})]N_{sc}(t - \tau_{sc})}_{I} - \underbrace{\omega_{ep}N_{ep_1}(t - \tau_{ep})}_{II} - \underbrace{\omega_{0,ep}N_{ep_1}(t)}_{III}, \quad (2.2)$$

onde

→ N_{ep_1} é a população de células progenitoras imaturas, EP_1 ;

→ ω_{ep} é a taxa de divisão celular da população de células progenitoras imaturas. Esse parâmetro tem função análoga à de ω_{sc} e é também descrito por uma função que depende de todas as populações de células;

→ τ_{ep} é o tempo requerido para a duplicação dessa célula; e

→ $\omega_{0,ep}$ é a taxa de morte celular nesse compartimento.

Em (2.2), o termo I representa a quantidade de células vindas, por diferenciação, do compartimento de células-tronco sem terem adquirido alguma mutação, ou seja, células normais. O termo II representa a quantidade de células que será promovida a EP_2 e, no caso de alguma mutação, a EPA_2 , e o termo III , a quantidade de células que morrem.

A equação que descreve a dinâmica das demais subdivisões da população de células EP é dada por

$$\frac{dN_{ep_i}(t)}{dt} = \underbrace{\omega_{ep}(2P_{ep_{i-1}} - M_{ep}P_{ep_{i-1}})N_{ep_{i-1}}(t - \tau_{ep})}_{I} - \underbrace{\omega_{ep}N_{ep_i}(t - \tau_{ep})}_{II} - \underbrace{\omega_{0,ep}N_{ep_i}(t)}_{III}, \quad (2.3)$$

onde

- N_{ep_i} é a população de células progenitoras imaturas, EP_i , com $i = 2, \dots, 6$;
- $P_{ep_{i-1}}$ é a probabilidade de auto-renovação das células progenitoras imaturas. No compartimento EP , as células podem se auto-renovar $k - 1$ vezes, figura (2.1); e
- M_{ep} representa a probabilidade da ocorrência de uma mutação oncogênica durante a transcrição do DNA em uma célula progenitora imatura.

Em (2.3), o termo I representa a quantidade de células vindas por auto-renovação da subdivisão EP_{i-1} , sem terem adquirido alguma mutação. Para $i = 2, \dots, 6$, o termo II representa a quantidade de células que será promovida a EP_{i+1} e, no caso de alguma mutação, a EPA_{i+1} . Para $i = 6$, o termo II relaciona-se às células que serão promovidas a LP e, no caso de alguma mutação, a LPA . O termo III representa a quantidade de células que morrem.

Compartimento de células progenitoras não-imaturas normais - LP (*Later Progenitor*)

As células nesse compartimento são submetidas a sucessivos estágios de divisão celular e a um período de maturação celular antes de transformarem-se em células completamente diferenciadas. Ao invés de subdividir este compartimento, como feito para EP , assumimos que o fluxo de células vindas do compartimento EP é amplificado por um fator Z^{in} , ao entrarem no compartimento LP . Esse fator substitui, de certa forma, o efeito de sucessivas divisões nesse compartimento, como discutido em 2.3.6. Esse procedimento também foi adotado por Wichmann e Loeffler [7] e Ganguly e Puri [8]. A equação que descreve o comportamento das células progenitoras não-imaturas é dada por

$$\frac{dN_{lp}(t)}{dt} = \underbrace{Z^{in} \cdot (2\omega_{ep}N_{ep_6}(t - \tau_{ep}) - \omega_{ep}M_{ep}N_{ep_6}(t - \tau_{ep}))}_{I} - \underbrace{\omega_{lp}N_{lp}(t - \tau_{lp})}_{II} - \underbrace{\omega_{0,lp}N_{lp}(t)}_{III}, \quad (2.4)$$

onde

- N_{lp} é a população de células progenitoras não-imaturas, LP ;
- ω_{lp} é a taxa de divisão celular da população de células progenitoras não-imaturas;
- τ_{lp} é o tempo total requerido por essa célula (duplicação + maturação celular); e
- $\omega_{0,lp}$ é a taxa de morte celular.

Em (2.4), o termo I representa a quantidade de células normais vindas do compartimento EP_6 “amplificadas” por um fator Z^{in} . O termo II representa a quantidade de células que será promovida ao compartimento de células normais completamente diferenciadas, MC , e, no caso de alguma mutação, ao compartimento de células anormais completamente diferenciadas, AP . O termo III representa, como antes, a quantidade de células que morrem.

Compartimento de células normais completamente diferenciadas - MC (*Mature Cells*)

Ao deixarem o compartimento LP , as células são amplificadas por um fator Z^{out} . Esse fator será, também, discutido mais adiante. A equação que descreve a dinâmica do compartimento de células completamente diferenciadas MC é dada por

$$\frac{dN_{mc}(t)}{dt} = \underbrace{Z^{out} \cdot (\omega_{lp}N_{lp}(t - \tau_{lp}) - \omega_{lp}M_{lp}N_{lp}(t - \tau_{lp}))}_I - \underbrace{\omega_{o,mc}N_{mc}(t)}_{II} \quad , \quad (2.5)$$

onde

- N_{mc} é a população de células normais completamente diferenciadas, MC ; e
- $\omega_{o,mc}$ é a taxa de morte celular (apoptose) nesse compartimento.

Como antes, temos que, em (2.5), o termo I representa a quantidade de células normais vindas, por diferenciação, do compartimento de células progenitoras não-imaturas LP e o termo II representa a quantidade de células que morrem.

Compartimento de células-tronco anormais - SCA

A equação que descreve o comportamento das células-tronco anormais é dada por

$$\frac{dN_{sca}(t)}{dt} = \underbrace{\omega_{sca}(2P_{sca} - 1)N_{sca}(t - \tau_{sc})}_I + \underbrace{+\omega_{sc}M_{sc}P_{sc}N_{sc}(t - \tau_{sc})}_{II} - \underbrace{\omega_{0,sca}N_{sca}(t)}_{III} \quad , \quad (2.6)$$

onde

→ N_{sca} é a população de células-tronco anormais, SCA ;

→ P_{sca} é uma função das populações de células e representa a probabilidade de auto-renovação das células-tronco anormais. Como suas “irmãs” normais, essas células podem sofrer infinitas auto-renovações;

→ ω_{sca} é a taxa de divisão celular da população de células-tronco anormais. Esse parâmetro também depende de todas as populações de células; e

→ $\omega_{0,sca}$ é a taxa de morte celular.

Em (2.6), o termo I representa a variação na quantidade de células SCA após a divisão celular. O termo II representa um ganho de células SCA que é fruto das células SC que, ao se dividirem (auto-renovação), sofreram mutação. O termo III representa a perda de células por apoptose.

Compartimento de células progenitoras imaturas anormais - EPA

As células no compartimento EPA são, também, divididas em $k = 6$ subdivisões, como em EP . Como representado na figura (2.1), a população de células no primeiro subcompartimento de EPA é incrementada por células provenientes de SC , com mutação, e de SCA , por diferenciação. A diminuição da população é devida à morte celular ou à promoção ao subcompartimento subsequente. Assim, a equação para EPA_1 é

$$\frac{dN_{epa_1}}{dt} = 2\omega_{sca}(1 - P_{sca})N_{sca}(t - \tau_{sc}) + \omega_{sc}(1 - P_{sc})M_{sc}N_{sc}(t - \tau_{sc}) - \omega_{epa}N_{epa_1}(t - \tau_{ep}) - \omega_{0,epa}N_{epa_1}(t) \quad , \quad (2.7)$$

onde

→ N_{epa_1} é a população de células progenitoras imaturas anormais, EPA_1 ;

→ ω_{epa} é uma função de todas as populações e representa a taxa de divisão celular da

população de células progenitoras imaturas anormais; e

→ $\omega_{0,epa}$ é a taxa de morte celular.

Cada uma das outras subdivisões ($i = [2,6]$) do compartimento EPA_i , pode receber células de EP_{i-1} que sofreram mutação e de EPA_{i-1} que passaram por divisão, auto-renovação. A diminuição do número de células em EPA_i ocorre devido à morte celular (apoptose) e à promoção, por auto-renovação, ao próximo subcompartimento. A equação que descreve a dinâmica das demais subdivisões da população de células EPA é dada por

$$\begin{aligned} \frac{dN_{epa_i}}{dt} = & 2\omega_{epa}P_{epa_{i-1}}N_{epa_{i-1}}(t - \tau_{ep}) + \omega_{ep}M_{ep}P_{ep_{i-1}}N_{ep_{i-1}}(t - \tau_{ep}) - \\ & - \omega_{epa}N_{epa_i}(t - \tau_{ep}) - \omega_{0,epa}N_{epa_i}(t) \quad , \end{aligned} \quad (2.8)$$

onde

→ N_{epa_i} é a população de células progenitoras imaturas anormais, EPA_i ; e

→ $P_{epa_{i-1}}$ é a probabilidade de auto-renovação, num número limitado de vezes, das células progenitoras imaturas anormais.

Note que as células em EPA_6 são promovidas, diretamente, ao compartimento LPA .

Compartimento de células progenitoras não-imaturas anormais - LPA

De modo análogo ao compartimento LP , as células nesse compartimento são submetidas a sucessivos estágios de divisão celular antes de se transformarem em células anormais completamente diferenciadas. Como feito para LP , assumimos o fator de amplificação, Z^{in} . A equação que descreve o comportamento das células progenitoras não-imaturas anormais é, então, dada por

$$\begin{aligned} \frac{dN_{lpa}(t)}{dt} = & \underbrace{Z^{in} \cdot (2\omega_{epa}N_{epa_6}(t - \tau_{ep}) + \omega_{ep}N_{ep_6}(t - \tau_{ep})M_{ep})}_I - \\ & \underbrace{-\omega_{lpa}N_{lpa}(t - \tau_{lp})}_{II} - \underbrace{-\omega_{0,lpa}N_{lpa}(t)}_{III} \quad , \end{aligned} \quad (2.9)$$

onde

→ N_{lpa} é a população de células progenitoras não-imaturas anormais, LPA ;

→ ω_{lpa} é a taxa de divisão celular da população de células progenitoras não-imaturas

anormais; e

→ ω_{0,lp_a} é a taxa de morte celular.

Em (2.9), o termo I representa a quantidade de células vindas do compartimento EPA_6 , mais a quantidade de células que adquiriram mutação, vindas do compartimento EP_6 , ambas amplificadas por uma fator Z^{in} . O termo II representa a quantidade de células que será promovida a AP e, como antes, o termo III representa a quantidade de células que morrem.

Divisão da progênie anormal - AP (Abnormal Progeny)

De modo análogo ao compartimento MC , as células nesse compartimento são amplificadas por um fator Z^{out} . A equação que descreve o comportamento das células anormais completamente diferenciadas deve incorporar as células provenientes de LP , com mutação, e de LPA , por diferenciação (I). A perda é devida à apoptose (II). Assim, temos

$$\frac{dN_{ap}(t)}{dt} = \underbrace{Z^{out} \cdot (\omega_{lpa}N_{lpa}(t - \tau_{lp}) + \omega_{lp}N_{lp}(t - \tau_{lp})M_{lp})}_I - \underbrace{\omega_{0,ap}N_{ap}(t)}_{II}, \quad (2.10)$$

onde

→ N_{ap} é a população de células anormais completamente diferenciadas, AP ; e

→ $\omega_{0,ap}$ é a taxa de morte celular da progênie anormal (apoptose).

A próxima seção apresenta a dependência dos parâmetros do modelo - P_{sc} , ω_{sc} e ω_{ep} - em relação às populações de células normais e anormais.

2.3 Dependência dos parâmetros em relação às populações de células

Mostramos, nesta seção, as relações entre os parâmetros do modelo e as populações de células [7]. Dessa forma, apresentamos a relação para a probabilidade de auto-renovação das células-tronco, o P_{sc} , para as taxas de divisão de SC e de EP , o ω_{sc} e o ω_{ep} , respectivamente. Apresentamos, também, os parâmetros que não dependem das populações de células: P_{ep} , ω_{lp} , Z^{in} , Z^{out} , as taxas de mutação e as de morte.

2.3.1 P_{sc} e P_{sca}

O P_{sc} é uma função que depende de todas as populações de células, ou seja,

$$P_{sc} = P_{sc}(N_{sc} + N_{sca}, N_{ep} + N_{epa}, N_{lp} + N_{lpa}, N_{mc} + N_{ap}).$$

A dependência de P_{sc} com essas populações é embutida num novo fator, Y , definido como

$$Y = \left\{ (N_{sc}^* - 1) \cdot p^s - \frac{2}{3} \cdot (N_{ep}^* + N_{lp}^* + N_{mc}^* - 3) \right\}, \quad (2.11)$$

onde

$$p^s = \begin{cases} \frac{2}{(N_{sc}^*)^{0.6}} & \text{para } N_{sc}^* \leq 1, \\ 2 & \text{para } N_{sc}^* > 1. \end{cases} \quad (2.12)$$

Devemos ressaltar que as populações assinaladas com * em (2.11) e (2.12) representam valores normalizados, isto é, a população total (normais + anormais) de células de um tipo, dividido pelo valor de equilíbrio dessa população. Assim, por exemplo, $N_{sc}^* = \frac{N_{sc} + N_{sca}}{\widetilde{N_{sc}}}$, onde $\widetilde{N_{sc}}$ é o valor de equilíbrio da população SC .

Finalmente, para P_{sc} temos

$$P_{sc} = 0.1 \cdot \tanh(-Y) + 0.5. \quad (2.13)$$

É sabido que a imagem da função tangente hiperbólica é o intervalo $] -1, 1[$ e, portanto, o valor de P_{sc} é restrito ao intervalo $] 0.4, 0.6[$. A auto-renovação de uma célula-tronco pode ser simétrica ou assimétrica. No entanto, no modelo, não consideramos detalhes desse mecanismo de divisão. Esse parâmetro informa, apenas, a fração média de células-filhas que permanecem como células-tronco.

Da equação (2.1), podemos ver que, na ausência de morte ($\omega_{0,sc} = 0$) e de mutação ($M_{sc} = 0$), o equilíbrio das células-tronco - fundamental para a manutenção e renovação do tecido - requer $P_{sc} = 0.5$. Esse valor significa que, do total de células geradas após a divisão celular (mitose) no compartimento SC , 50% das células-filhas continuam ser células SC e as outras se tornam células EP (diferenciação). Quando o parâmetro relacionado à apoptose é não nulo e/ou quando a ocorrência de mutação é permitida nas células SC ,

o valor de P_{sc} que assegura o equilíbrio é maior que 0.5 . Assim, nessa situação, a probabilidade atua no sentido de fazer com que um maior número de células-filhas continuem como SC (auto-renovação).

Para o compartimento SCA , admitimos que essas células mantêm a capacidade de se dividirem um número ilimitado de vezes e que a mutação adquirida aumenta a probabilidade de se renovarem, isto é, consideramos $P_{sca} = (1 + a) \cdot P_{sc}$, onde $a \in [0, 0.02]$.

2.3.2 P_{ep} e P_{epa}

No compartimento de progenitoras imaturas normais e anormais, EP e EPA respectivamente, admitimos probabilidades de auto-renovação iguais, $P_{ep_i} = P_{epa_i} = 1$, para os cinco primeiros subcompartimentos de EP e EPA . Isso significa que todas as células irão se auto-renovar após a mitose. Uma célula que alcança o último ($i = 6$) subcompartimento não pode mais se auto-renovar; pode apenas se diferenciar e migrar para os compartimentos LP , na ausência de mutação, ou LPA , caso ocorra mutação.

2.3.3 ω_{sc} e ω_{sca}

A taxa de divisão celular para as células-tronco normais é definida como

$$\omega_{sc} = \left(\frac{\alpha_{sc}}{\tau_{sc}} \right) \cdot \ln 2,$$

onde α_{sc} é a fração mitótica. Essa fração corresponde à porcentagem de células que estão no ciclo ativo, ou seja, em divisão celular e deve ser dividida pelo tempo que a célula precisa para completar uma divisão, ou seja $\tau_{sc} = 8$ horas.

As células-tronco recebem sinais do sistema que estimulam ou restringem a produção de novas SC . Por isso, admitimos [7, 8] que o α_{sc} é uma função que depende de todas as populações de células, ou seja,

$$\alpha_{sc} = \alpha_{sc}(N_{sc} + N_{sca}, N_{ep} + N_{epa}, N_{lp} + N_{lpa}, N_{mc} + N_{ap}).$$

Adotamos para α_{sc} a forma funcional sugerida em [7], ou seja

$$\alpha_{sc} = \frac{\exp(-X) + 0.01 \cdot \exp(X)}{\exp(-X) + \exp(X)}, \quad (2.14)$$

onde

$$X = 0.5457 \cdot (XS + XE) + 0.49, \quad (2.15)$$

$$XS = \begin{cases} \ln(N_{sc}^*) & \text{para } N_{sc}^* \leq 1, \\ (N_{sc}^* - 1) & \text{para } N_{sc}^* > 1, \end{cases} \quad (2.16)$$

$$XE = 0.3 \cdot \ln \left\{ \frac{1}{3} \cdot (N_{ep}^* + N_{lp}^* + N_{mc}^*) \right\}. \quad (2.17)$$

Nas equações acima, N^* designa, como antes, populações normalizadas.

Como feito em [7, 8], as constantes que aparecem nas equações (2.14) a (2.17) são definidas de modo a sinalizar a necessidade do sistema biológico de estimular ou não a produção de novas células. Assim, no regime de equilíbrio, para que 72% da população de células-tronco esteja no estado de inativação, conhecido como G_0 (conforme mencionado na introdução), é necessário ter $\alpha_{sc, equil.} = 0.28$. Se, por alguma razão, o número total de células, em determinado instante, está abaixo do valor de equilíbrio, é então necessário estimular a produção de células. Nesse caso, α_{sc} pode atingir até seu valor máximo, $\alpha_{sc, max} = 1.00$ - significa que todas as células-tronco estão no ciclo ativo. Por outro lado, se a população de células estiver ultrapassado o valor de equilíbrio, será necessário inibir a mitose. Nessa situação, $\alpha_{sc, min} = 0.01$.

É sabido que a imagem da função exponencial é tão mais próxima de zero quanto mais os valores do seu domínio tendem a $-\infty$. Analisando a equação (2.14), podemos notar que, quanto mais negativo for o valor de X , isto é, quando o número total de células for muito pequeno, teremos $\alpha_{sc} \rightarrow 1$ o que corresponde a estimular a divisão e, consequentemente a proliferação de células. Da mesma forma, se o valor de X for positivo e grande - o que ocorre quando o número de células é muito grande e a proliferação deve ser inibida - temos α_{sc} com seu valor mínimo [7], ou seja, 0.01. Em situação de normalidade, devemos ter $XS = XE = 0$ e $\alpha_{sc} = 0.28$ - valor de equilíbrio como em [8]. Outra condição imposta à função α_{sc} considera a situação em que as populações de todos os compartimentos, exceto o de células-tronco, atingem seus valores de equilíbrio, isto é, $XE = 0$, mas o compartimento SC tem apenas metade da sua população de equilíbrio, ou seja, $XS = -\ln 2$. Nesse caso, escolhemos um valor intermediário para α_{sc} de 0.45 [7, 8].

Consideramos que a aquisição de mutação resulta numa célula com maior auto-suficiência de proliferação e/ou maior insensibilidade aos sinais inibidores de crescimento [6] e,

por isso, adotamos $\omega_{sca} = (1 + b) \cdot \omega_{sc}$, onde b é uma constante restrita ao intervalo $[0, 0.50]$.

2.3.4 ω_{ep} e ω_{epa}

De modo análogo ao ω_{sc} , a taxa de divisão celular em EP é dada por

$$\omega_{ep} = \left(\frac{\alpha_{ep}}{\tau_{ep}} \right) \cdot \ln 2,$$

onde α_{ep} representa a fração mitótica e, portanto, corresponde à porcentagem de células que estão no ciclo ativo. Para as células nesse compartimento, o tempo requerido para completar uma divisão é de $\tau_{ep} = 8$ horas. Como feito para α_{sc} - e pelas mesmas razões - definimos o α_{ep} como uma função que depende de todas as populações de células, ou seja,

$$\alpha_{ep} = \alpha_{ep}(N_{sc} + N_{sca}, N_{ep} + N_{epa}, N_{lp} + N_{lpa}, N_{mc} + N_{ap}).$$

Essa função é dada por

$$\alpha_{ep} = \frac{\exp(-X) + 0.3 \cdot \exp(X)}{\exp(-X) + \exp(X)}, \quad (2.18)$$

onde

$$X = 2.065 \cdot (XS + XE) + 1.402, \quad (2.19)$$

$$XS = \begin{cases} \ln(N_{sc}^*) & \text{para } N_{sc}^* \leq 1, \\ (N_{sc}^* - 1) & \text{para } N_{sc}^* > 1, \end{cases} \quad (2.20)$$

$$XE = 0.3 \cdot \ln \left\{ \frac{1}{3} \cdot (N_{ep}^* + N_{lp}^* + N_{mc}^*) \right\}. \quad (2.21)$$

As constantes que aparecem nas equações (2.18) a (2.21) foram determinadas usando argumentos semelhantes aos usados para as constantes que aparecem na definição de α_{sc} . Assim, os valores mínimo e máximo de α_{ep} são, respectivamente, 0.30 e 1.00, enquanto os valores de equilíbrio e intermediário são, respectivamente, $\alpha_{ep}(1,1,1,1) = 0.34$ e $\alpha_{ep}(0.5,1,1,1) = 0.66$ [7, 8].

Assumimos, novamente, que as células mutantes adquirem “vantagens” [6] e têm maior capacidade de proliferação. Assim, escolhemos $\omega_{epa} = (1 + c) \cdot \omega_{ep}$, onde $c \in [0, 0.50]$.

2.3.5 ω_{lp} e ω_{lpa}

Como nos compartimentos anteriores, a taxa de divisão celular de LP ,

$$\omega_{lp} = \left(\frac{\alpha_{lp}}{\tau_{lp}} \right) \cdot \ln 2,$$

depende da fração, α_{lp} , de células no ciclo ativo e do tempo total de permanência de uma célula nesse compartimento. Aqui, admitimos que $\alpha_{lp} = 1$ e $\tau_{lp} = 96$ horas. Assim, todas as células em LP são ativas, independentemente das populações em outros compartimentos. As mesmas considerações são feitas para as células em LPA , ou seja, $\omega_{lpa} = \omega_{lp}$.

2.3.6 Z^{in} e Z^{out}

As células nos compartimentos LP e LPA sofrem, também, um número finito, n_{lp} , de mitoses antes de passarem aos próximos compartimentos, MC e AP . Para simplificar o modelo e evitar a introdução de n_{lp} subdivisões em LP e LPA - como feito em EP e EPA - introduzimos os fatores de amplificação Z^{in} e Z^{out} de modo que

$$Z^{in} \cdot Z^{out} = 2^{n_{lp}}. \quad (2.22)$$

De acordo com Ganguly e Puri [8] e Wichmann e Loeffler [7], o fluxo de células de origem dos compartimentos EP e EPA são “amplificados” pelo fator Z^{in} assim que essas células entrem nos compartimentos LP e LPA e, antes de deixarem esses compartimentos, são “amplificadas” pelo fator Z^{out} . Na realidade, essas amplificações são distribuídas durante toda a permanência da célula nos compartimentos LP e LPA , porém, no modelo, concentramos essas “amplificações” na entrada e na saída desses compartimentos, como feito em [7, 8]. Adotamos para Z^{in} a forma funcional sugerida em [7], ou seja

$$Z^{in} = (2^{n_{lp}} - 1) \cdot \frac{\tau_g}{\tau_{lp}} + 2^{n_{lp}} \cdot \frac{\tau_m}{\tau_{lp}}. \quad (2.23)$$

Segundo Ganguly e Puri [8], o número de estágios de divisão de uma célula no compartimento LP está no intervalo de $[3, 9]$. No modelo, utilizamos $n_{lp} = 6$. Para o fator de amplificação correspondente ao ingresso das células nos compartimentos LP e LPA , usamos $\tau_g = 8$ horas, como o tempo de duplicação celular, $\tau_m = 48$ horas para o tempo de maturação e, assim, $\tau_{lp} = 96$ horas é o tempo total gasto pela célula no compartimento LP , ou seja, $\tau_{lp} = n_{lp} \cdot \tau_g + \tau_m$.

De (2.22) e (2.23) podemos obter Z^{out} que é o fator de amplificação para as células que, vindas de LP ou LPA , ingressam em MC ou AP .

2.3.7 Taxas de mutação e taxas de mortalidade

Nosso modelo considera que a ocorrência de mutação é um evento probabilístico que pode ocorrer quando a célula se divide. Definimos, então, taxas de mutação para cada um dos compartimentos de células normais do modelo, isto é, M_{sc} , M_{ep} e M_{lp} . Não ocorre divisão celular em MC e, portanto, não faz sentido considerar mutação nesse compartimento. O tratamento desconsidera se, após a mitose, zero, uma ou duas das células-filhas serão mutantes. O que nos interessa é determinar a porcentagem de células que, ao final da mitose de todas as células de um compartimento, serão “anormais”. Os valores adotados para essas taxas serão fornecidos no próximo capítulo, acompanhando os resultados obtidos.

A apoptose é um procedimento de controle da qualidade genética de uma célula e, em nosso modelo, está presente em todos os compartimentos de células normais e anormais. Os valores atribuídos às taxas de mortalidade serão especificados, também, com as simulações apresentadas no próximo capítulo.

Tem sido discutido por Hanahan e Weinberg [6] que uma das habilidades especiais que uma célula precisa adquirir para dar origem a um tumor, é a evasão à apoptose. Podemos incluir essa habilidade em nosso modelo usando, para as células anormais, uma taxa de mortalidade menor do que a de células normais. Neste trabalho, utilizamos:

$$\text{Taxa de Morte das Anormais} = (1 - d) \bullet (\text{Taxa de Morte das Normais})$$

com d no intervalo de $[0, 0.50]$.

2.4 Modelo Computacional

O programa computacional foi desenvolvido na linguagem de programação C, utilizando o compilador GCC. Foi utilizado um computador com processador Core 2 Duo de 1.83 Ghz com 2 GB de memória RAM para executar o programa. A figura (2.1) da seção 2.2, apresenta um esquema que ilustra o modelo computacional desenvolvido para o modelo matemático proposto.

O programa computacional utiliza, como dados de entrada, as populações iniciais de células nos dezoito compartimentos. Como indicado pelas setas contínuas, no processo de divisão da população de células-tronco, SC , temos: a auto-renovação sem mutação (P_{sc}) que realimenta esse compartimento; a auto-renovação com mutação ($P_{sc}M_{sc}$) que transforma as SC em SCA ; a diferenciação ($1 - P_{sc}$) que fornece células para o compartimento EP e, finalmente, a diferenciação com mutação $(1 - P_{sc})M_{sc}$ que fornece células para o compartimento EPA . No compartimento EP , as células podem também passar por auto-renovação (P_{ep}), mas por um número limitado de ciclos (5 ciclos de auto-renovação). Aqui, a auto-renovação também pode realimentar o compartimento EP (sem mutação) ou transformar as células filhas em EPA (com mutação).

Ao término de todos os ciclos de auto-renovação das células no compartimento EP , pode ocorrer diferenciação, alimentando os compartimentos LP e LPA , esse último, se houver mutação. As células no compartimento LP podem seguir dois caminhos: serem promovidas a células normais completamente diferenciadas, MC , ou promovidas a células anormais completamente diferenciadas, AP . Depois de algum tempo, ambas as células, MC e AP , sofrerão apoptose.

As linhas pontilhadas representam sinais, isto é, estímulos, que são enviados por todos os compartimentos de células normais e anormais. Esses estímulos são responsáveis por alterar a probabilidade de auto-renovação das células-tronco, P_{sc} , e as frações mitóticas das populações SC e EP , α_{sc} e α_{ep} , respectivamente. Numa situação normal (saúdável), esses parâmetros mantêm todas as populações de células em equilíbrio.

No processo de divisão da população de células-tronco anormais, SCA , pode ocorrer auto-renovação (P_{sca}) ou diferenciação ($1 - P_{sca}$) que fornece células para o compartimento EPA . Essas últimas podem também se auto-renovar (P_{epa}), de maneira semelhante às células EP , com um número limitado de auto-renovações. As células em EPA , após o término de todos os ciclos de auto-renovação, sofrem diferenciação e, transformam-se em células LPA . As células LPA podem seguir apenas um caminho: serem promovidas a células AP e, assim como as células MC , após um determinado período de tempo, sofrem apoptose.

É importante ressaltar que, conforme já dito na seção 2.2, para equações diferenciais com atraso devemos especificar uma condição inicial na forma de uma função definida em um intervalo de tempo igual à duração do tempo de atraso. No modelo computacional

utilizamos uma função constante como condição inicial, porém, caso fosse necessário o uso de outra função, essa seria de fácil implementação no programa computacional.

O modelo matemático proposto é descrito por equações diferenciais com atraso e, para implementar essas equações no programa computacional foi necessário discretizá-las através do método de diferenças finitas. Assim, por exemplo, a equação (2.1) referente a população SC discretizada é

$$\begin{aligned} N_{sc}(t+1) = & N_{sc}(t) + \Delta t \cdot \{ \omega_{sc}(2P_{sc} - 1)N_{sc}(t - \tau_{sc}) - \\ & - \omega_{sc}M_{sc}P_{sc}N_{sc}(t - \tau_{sc}) - \omega_{0,sc}N_{sc}(t) \} \quad . \end{aligned} \quad (2.24)$$

Capítulo 3

Resultados

Neste capítulo, apresentamos os resultados mais relevantes obtidos com o modelo computacional desenvolvido. Exibimos a dinâmica de crescimento das populações de células normais e anormais como, também, a dinâmica dos parâmetros que dependem de todas as populações de células (normais e anormais) e que são os responsáveis por determinar a taxa de auto-renovação das células-tronco, P_{sc} , e as taxas de divisão das populações de células-tronco e de células progenitoras imaturas, ω_{sc} e ω_{ep} .

Na literatura, os parâmetros que determinam a taxa de divisão celular, a taxa de morte celular (apoptose) e a probabilidade de ocorrência de mutação, são encontrados em uma ampla faixa de valores uma vez que dependem do tipo de célula e da função que essa célula exerce no organismo [7, 8, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 21, 22]. Na modelagem matemática deste trabalho, tomamos como referência o sistema hematopoiético, responsável pela formação das células do sangue de um indivíduo, em especial, o processo de formação de células vermelhas do sangue, os eritrócitos. Ainda assim, mesmo restringindo nossa modelagem para o processo de formação de eritrócitos, os valores encontrados, na literatura, para os parâmetros do modelo podem ser significativamente diferentes [7, 14, 16, 17, 19, 22]. Os parâmetros utilizados nas simulações a seguir, serão informados em cada seção.

Embora a modelagem deste trabalho tenha utilizado, como referência, o sistema hematopoiético, o modelo pode ser aplicado a outros tipos celulares, por exemplo, células neurais, como feito por Ganguly e Puri [8]. Acreditamos, assim, que o modelo que propomos é adequado para descrever tecidos formados por células que gradativamente atingem as funções específicas daquele tecido, isto é, inclui células-tronco que fornecem células de diferenciação intermediária - progenitoras imaturas e não-imaturas - que, por sua vez, se

transformam em células totalmente diferenciadas.

Com o objetivo de facilitar a leitura dos resultados, apresentamos nas tabelas (3.1) e (3.2), uma síntese de todas as populações de células e parâmetros considerados no modelo.

Nas próximas seções, analisamos a dinâmica de crescimento das células normais e anormais, na ausência e na presença de mutação, em diferentes cenários.

SC	células-tronco normais
EP	células progenitoras imaturas normais
LP	células progenitoras não-imaturas normais
MC	células normais completamente diferenciadas
SCA	células-tronco anormais
EPA	células progenitoras imaturas anormais
LPA	células progenitoras não-imaturas anormais
AP	células anormais completamente diferenciadas
ω_{sc}	taxa de divisão celular da população SC
ω_{ep}	taxa de divisão celular da população EP
ω_{lp}	taxa de divisão celular da população LP
ω_{sca}	taxa de divisão celular da população SCA
ω_{epa}	taxa de divisão celular da população EPA
ω_{lpa}	taxa de divisão celular da população LPA
P_{sc}	probabilidade de auto-renovação das células SC
P_{ep}	probabilidade de auto-renovação das células EP
P_{sca}	probabilidade de auto-renovação das células SCA
P_{epa}	probabilidade de auto-renovação das células EPA

Tabela 3.1: Populações e parâmetros do modelo.

M_{sc}	probabilidade da ocorrência de uma mutação oncogênica durante a transcrição do DNA em uma célula SC
M_{ep}	probabilidade da ocorrência de uma mutação oncogênica durante a transcrição do DNA em uma célula EP
M_{lp}	probabilidade da ocorrência de uma mutação oncogênica durante a transcrição do DNA em uma célula LP
τ_{sc}	tempo requerido para a duplicação da célula nos compartimentos SC e SCA
τ_{ep}	tempo requerido para a duplicação da célula nos compartimentos EP e EPA
τ_{lp}	tempo total requerido para a duplicação + maturação celular nos compartimentos LP e LPA
α_{sc}	fração mitótica da população SC
α_{ep}	fração mitótica da população EP
α_{lp}	fração mitótica da população LP
$\omega_{0,sc}$	taxa de morte celular da população SC
$\omega_{0,ep}$	taxa de morte celular da população EP
$\omega_{0,lp}$	taxa de morte celular da população LP
$\omega_{0,mc}$	taxa de morte celular da população MC
$\omega_{0,sca}$	taxa de morte celular da população SCA
$\omega_{0,epa}$	taxa de morte celular da população EPA
$\omega_{0,lpa}$	taxa de morte celular da população LPA
$\omega_{0,ap}$	taxa de morte celular da população AP
Z^{in}	fator de amplificação dos compartimentos LP e LPA
Z^{out}	fator de amplificação dos compartimentos MC e AP

Tabela 3.2: Parâmetros do modelo.

3.1 Tecido saudável

Nesta seção, consideramos nulas todas as taxas de mutação e, por isso, usamos o termo “saudável” para o tecido simulado. Nosso objetivo, aqui, é analisar o efeito do atraso temporal, presente na dependência temporal das populações e dos parâmetros, sobre o comportamento do sistema. Assim, os gráficos apresentados nas figuras (3.1) à (3.6) apresentam resultados obtidos em duas situações:

1^a) sem atraso - para esses resultados, o tempo de atraso é nulo e consideramos, também, valores constantes para os parâmetros do modelo. Esses valores são apresentados na tabela (3.3). Vale observar que os valores adotados para α_{sc} e α_{ep} correspondem aos valores de equilíbrio desses parâmetros, como discutido em 2.3.3 e 2.3.4 . O valor de P_{sc} , como também discutido em 2.3.1 , garante que o equilíbrio seja alcançado em SC quando a taxa de mortalidade, $\omega_{0,sc}$, é diferente de zero.

P_{sc}	0.50415
α_{sc}	0.28
α_{ep}	0.34
$\omega_{o,sc}$	0.0002
$\omega_{o,ep}$	0.003
$\omega_{o,lp}$	0.01
$\omega_{o,mc}$	0.01

Tabela 3.3: Valor dos parâmetros.

2^a) com atraso - nas populações de células-tronco, SC , e de progenitoras imaturas, EP , o tempo de atraso usado foi de 8 horas, que corresponde ao tempo de duplicação celular. Para a população de células progenitoras não-imaturas, LP , o tempo de atraso foi de 96 horas, visto que, nesse compartimento, as células possuem um tempo total de 48 horas para duplicação (são 6 ciclos de 8 horas cada) e um tempo de maturação celular de 48 horas. Na população de células completamente diferenciadas, MC , o tempo de atraso usado foi de, também, 8 horas. As células da população MC não sofrem mitose e, após determinado período de tempo, entram em apoptose. No entanto, o número de células nessa população no instante t afeta os parâmetros P_{sc} , ω_{sc} e ω_{ep} e, portanto, influenciam a variação da população de células SC e EP no instante $t + \tau$, onde usamos τ igual ao tempo de duplicação dessas populações. O valor da taxa de mortalidade para cada

compartimento é o mesmo usado na primeira situação, tabela (3.3).

Inicialmente, testamos a estabilidade do modelo e a resposta em relação ao crescimento das populações considerando, como condição inicial, a população de células-tronco normalizada, $N_{sc} = 1$, e todas as demais populações de células iguais a zero.

A figura (3.1) apresenta o crescimento das populações SC , EP , LP e MC a partir de uma célula-tronco. Para o caso sem atraso, a população de células-tronco permanece constante, com seu valor inicial, $N_{sc} = 1$, enquanto que as populações de células progenitoras imaturas EP , não-imaturas LP e completamente diferenciadas MC , crescem rapidamente nas primeiras 500 horas, aproximadamente, e depois se estabilizam nos valores 32, 1875 e 2326, respectivamente.

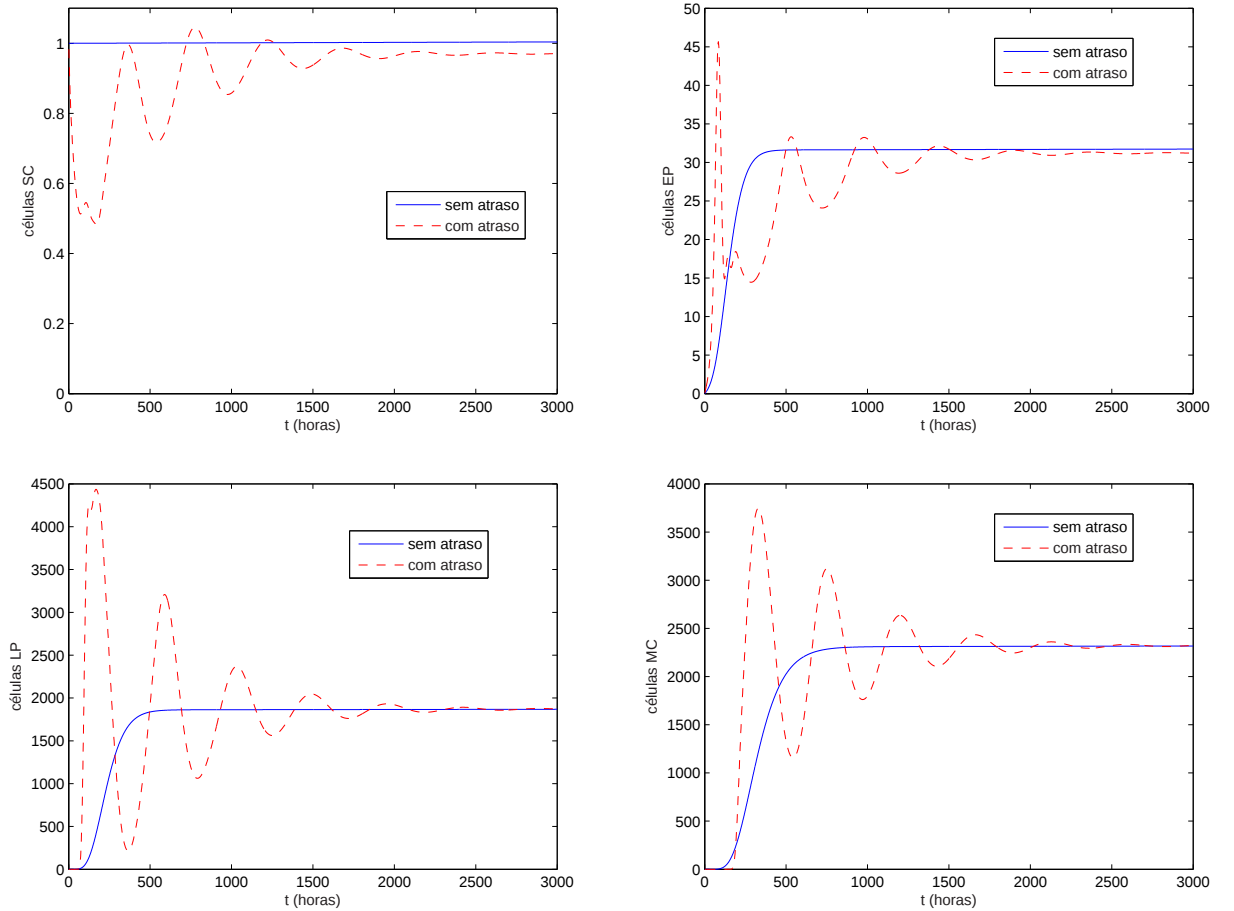


Figura 3.1: Dinâmica de crescimento das células normais - com e sem atraso de tempo.

Observamos, na figura (3.1), que a inclusão de um tempo de atraso não nulo faz com que o número de células em todos os compartimentos oscile antes de alcançar o equilíbrio, mas os valores de equilíbrio, nos dois casos, $\tau = 0$ e $\tau \neq 0$, são iguais. Essas oscilações ocorrem porque, com a implementação do atraso temporal, a dinâmica de crescimento de

um determinado compartimento de células num instante t depende do número de células num instante $t - \tau$ e, enquanto esse número de células estiver variando, a população no instante t também irá variar. Essa variação é devida a estarmos considerando os tempos de duplicação e maturação celular “gastos” pela célula para completar o seu ciclo em determinado compartimento.

Ainda na figura (3.1), podemos notar que, inicialmente, as populações de células EP , LP e MC são muito pequenas. Isso faz com que, os valores das frações mitóticas, α_{sc} e α_{ep} , atinjam seus valores máximos, ou seja, 1.0, conforme mostra a figura (3.2). À medida que essas populações crescem, os valores de α_{sc} e α_{ep} tendem a diminuir, estabilizando em 0.28 e 0.34, respectivamente. Na mesma figura (3.2), vemos que P_{sc} vale, inicialmente, 0.4, uma vez que as demais populações são pequenas. Esse valor baixo para P_{sc} favorece a diferenciação das células-tronco, fazendo com que essa população diminua nas primeiras horas. Contudo, à medida que as demais populações crescem, esse parâmetro retorna a seu valor de equilíbrio, 0.50402.

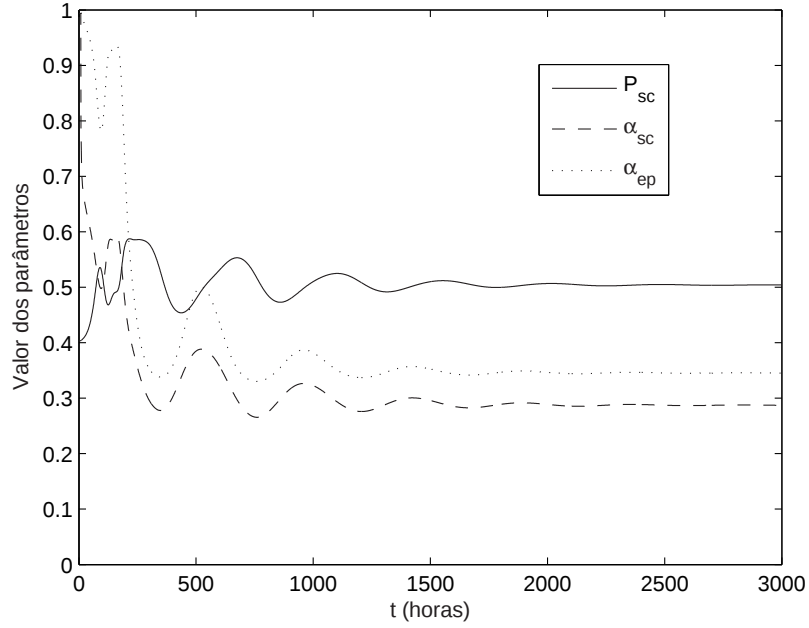


Figura 3.2: Dinâmica dos parâmetros que dependem das populações de células.

A figura (3.1) mostra que, na ausência de mutações, todas as populações tendem ao equilíbrio. Esse comportamento pode ser previsto através de uma análise das equações (2.1) à (2.5).

Analisamos, agora, o comportamento de um tecido saudável quando exposto a alguma

espécie de dano que reduza ou aumente, subitamente, o número de células totalmente diferenciadas. Assim, a figura (3.3) apresenta a dinâmica de crescimento da população MC em três situações distintas: sem remoção de células (linha contínua), com remoção de 50% (linha tracejada) e com um acréscimo de 50% (linha pontilhada) de células 6000 horas após o início da simulação e aproximadamente 3000 horas após o equilíbrio ter sido alcançado. Vemos que, caso ocorra uma alteração na quantidade de células MC , seja uma remoção ou um acréscimo, após 2000 horas, aproximadamente, o sistema retorna ao seu valor de equilíbrio, ou seja, o equilíbrio é estável. Os demais compartimentos apresentam o mesmo comportamento.

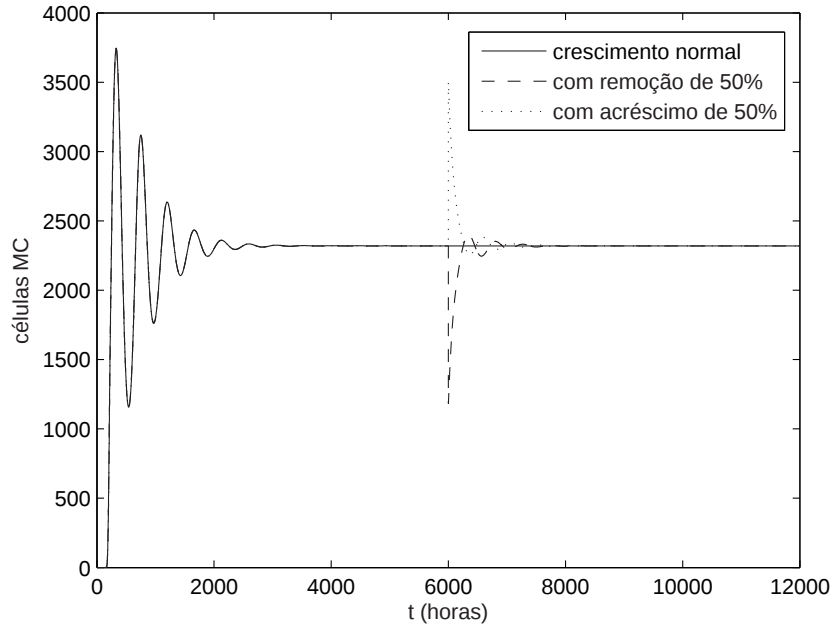


Figura 3.3: Dinâmica de crescimento da população MC

Na figura (3.4), comparamos o comportamento do tecido saudável quando diferentes tempos de atraso são considerados. Existem, na literatura [7, 17, 22], diferentes estimativas para o tempo gasto por uma célula para completar seu processo de divisão. Assim, admitimos que esse tempo de divisão possa assumir os valores 4, 8 e 16 horas. No entanto, o tempo de maturação das LP foi fixado igual a 48 hs em todos os casos. Como condição inicial, consideramos, como antes, a população de células-tronco normalizada, $N_{sc} = 1$, e todas as demais populações de células iguais a zero. As taxas de mortalidade são as mesmas apresentadas na tabela (3.3), independente do tempo de atraso.

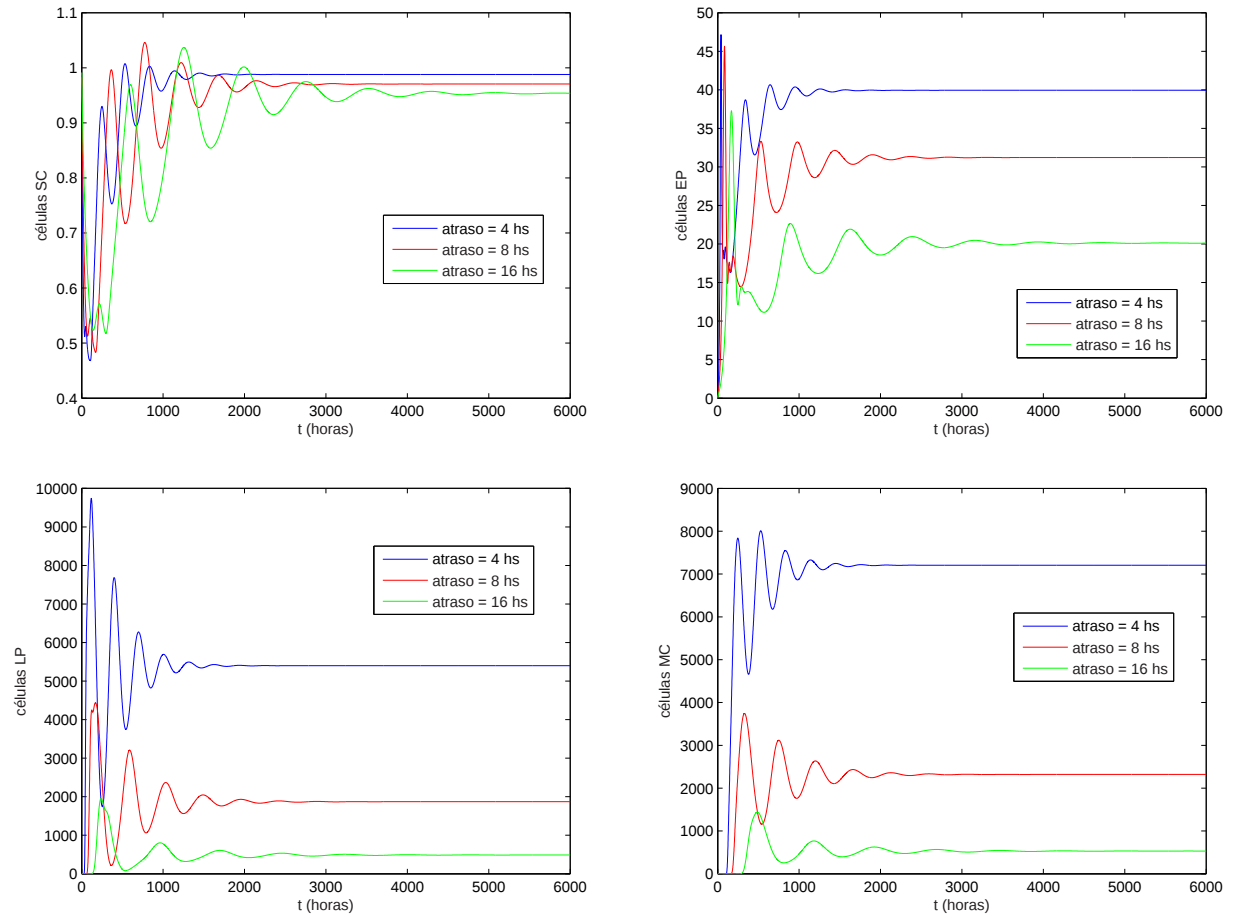


Figura 3.4: Dinâmica de crescimento das células normais - diferentes tempos de atraso.

A partir dos gráficos apresentados na figura (3.4), concluímos que, num tecido saudável:

- quanto menor for o tempo de atraso, menor será o tempo necessário para que o sistema entre em equilíbrio, ou seja, as oscilações ocorrerão em menores intervalos de tempo. Isso acontece porque um tempo de atraso menor, significa que o tempo necessário para as células se duplicarem será menor. Consequentemente, as populações alcançam o equilíbrio mais rapidamente.
- quanto menor for o tempo de atraso, maior será o valor de equilíbrio atingido pelas populações *EP*, *LP* e *MC*. Esse fato pode ser explicado pelas equações (2.2) a (2.5). Quando diminuimos o tempo de atraso, o tempo de duplicação da célula diminui e, portanto, os valores de τ_{ep} e τ_{lp} se tornam menores. Dessa forma, a taxa de divisão desses compartimento é aumentada uma vez que o tempo de ciclo aparece no denominador das definições de ω_{ep} e ω_{lp} . Se a quantidade de células em mitose aumenta, o valor de equilíbrio dessas populações também aumenta. Além

disso, para todos os valores adotados para τ , a população de equilíbrio de células-tronco é aproximadamente igual a 1. Para esse compartimento, um aumento em ω_{sc} , taxa de divisão celular, devido a uma diminuição em τ_{sc} é compensado por uma diminuição em P_{sc} na mesma situação. No equilíbrio, P_{sc} obedece à seguinte relação: $P_{sc} = \frac{1}{2} \cdot \left(1 + \tau_{sc} \cdot \frac{\omega_{o,sc}}{\alpha_{sc} \cdot \ln 2} \right)$ e, portanto, diminui com o decréscimo de τ_{sc} , figura (3.5). Um valor menor para P_{sc} implica em um maior número de células-filhas sendo promovidas ao compartimento EP e, por consequência, um maior número de células nos outros compartimentos.

Na figura (3.6), mostramos que maiores valores para o tempo de atraso, apresentam as menores taxas de divisão das populações SC e EP . Esse fato é devido ao tempo de ciclo (duplicação) desses compartimentos aparecerem no denominador das taxas de divisão. Portanto, menores taxas de divisão implicam em uma quantidade menor de mitoses em cada compartimento e, conseqüentemente, as populações de células EP , LP e MC atingem um valor menor de equilíbrio.

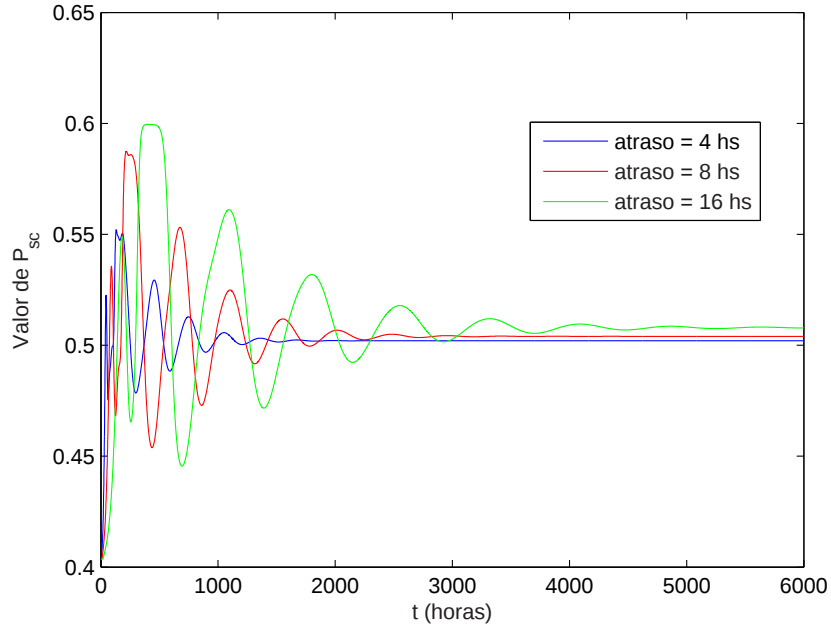


Figura 3.5: Valor de P_{sc} em relação a diferentes tempos de atraso.

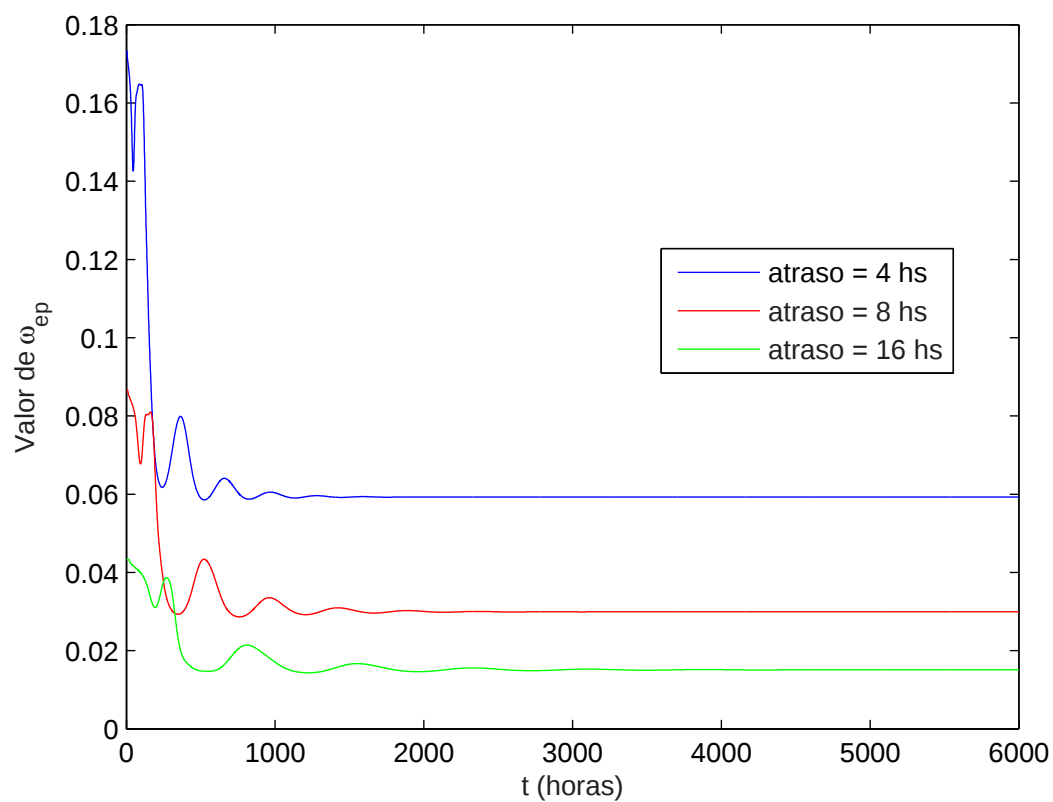
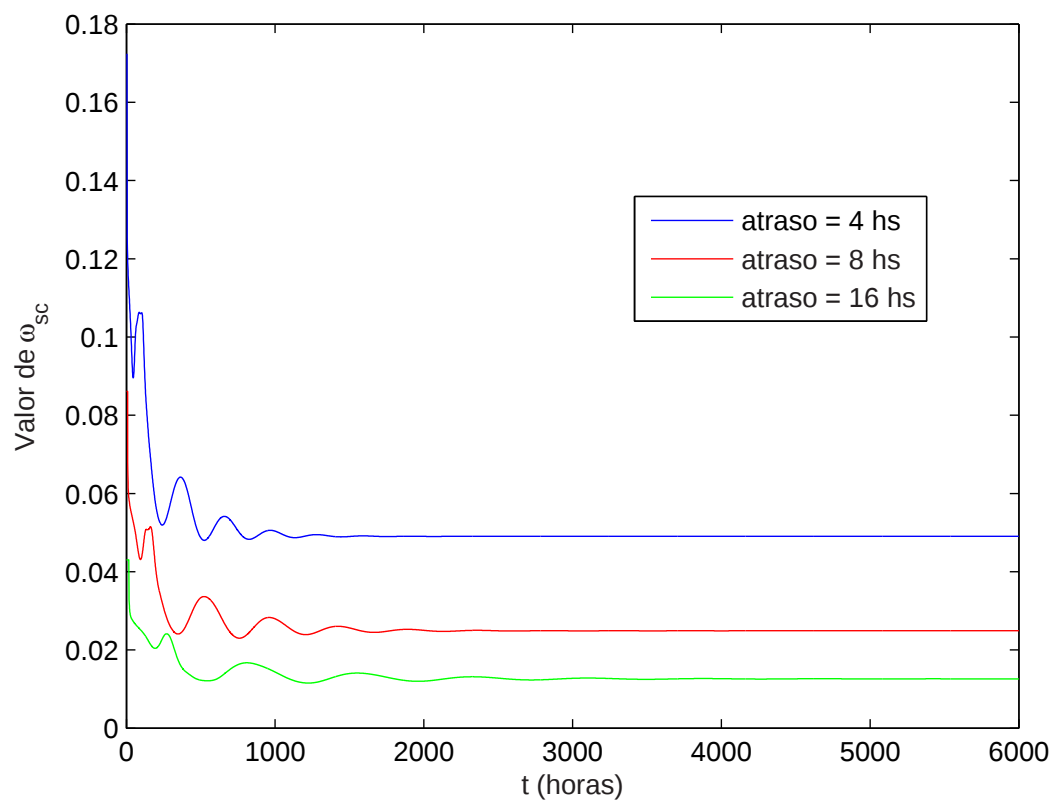


Figura 3.6: Valor de ω_{sc} e de ω_{ep} em relação a diferentes tempos de atraso.

3.2 Tecido com mutação

Segundo Hanahan e Weinberg [6], para que uma célula se torne maligna, ela precisa adquirir várias “habilidades” extraordinárias; cinco ou seis sistemas regulatórios diferentes precisam ser alterados.

De acordo com aqueles autores e Gibbs [13], células cancerígenas continuam a se dividir, por exemplo, em situações nas quais células normais aguardariam em repouso por uma sinalização química especial dependente, de alguma forma, do que se chama de mensagens próprias de crescimento. Inversamente, as células tumorais devem ignorar os comandos de “parar divisão” enviados pelos tecidos adjacentes que elas comprimem e pelos próprios mecanismos internos de envelhecimento, o que não acontece numa célula normal. Todas as células cancerígenas apresentam sérios problemas com seu DNA e, ao se multiplicarem, acabam distantes dos vasos sanguíneos que fornecem oxigênio e nutrientes. Em células saudáveis esse fato acionaria mecanismos de autodestruição, mas as células tumorais encontram formas de evitar esse tipo de suicídio. Em algum momento, essas células conseguem persuadir os vasos sanguíneos próximos a construir a infra-estrutura necessária para sobreviverem. Uma cultura de células humanas normais pára de se dividir após 50 ou 70 gerações. Em contrapartida, algumas células tumorais se reproduzem indefinidamente e, agem assim, em parte, manipulando seus telômeros - complexos de DNA sem genes e proteína que protegem as extremidades de cada cromossomo. Uma outra propriedade dessas células é a de invadir tecidos distantes no corpo, ou seja, produzir metástases.

Portanto, para que uma célula normal se transforme em uma célula cancerígena [6], terá que adquirir seis “habilidades malignas” :

1. crescimento mesmo na ausência de sinais de “avance” normais.
2. crescimento apesar dos comandos de “pare” emitidos pelas células vizinhas.
3. evasão de mecanismos autodestrutivos (apoptose).
4. imortalidade efetiva.
5. habilidade para estimular a construção de vasos sanguíneos.
6. capacidade de produzir metástases.

Além dessas habilidades, também, é necessário que os genomas das células tumorais adquiram mutabilidade aumentada, isto é, uma instabilidade genética elevada.

No modelo proposto, para incorporar essas “habilidades malignas” às populações de células anormais (cancerígenas), consideramos:

- para incorporar as habilidades 1 e 2, admitimos que a população de células anormais possui uma taxa de divisão maior do que a população de células normais, por exemplo, $\omega_{sca} > \omega_{sc}$;
- para incorporar as habilidades 3 e 4, admitimos que a população de células anormais possui uma taxa de morte (apoptose) menor, em relação as células normais, por exemplo, $\omega_{0,epa} < \omega_{0,ep}$;
- os itens 5 e 6 não foram considerados no modelo proposto.

Alguns autores [16, 21] associam maior capacidade de auto-renovação às células malignas. Nosso modelo também considera esse fato para o compartimento de células-tronco, ou seja, admitimos que a probabilidade de auto-renovação das células-tronco anormais pode ser maior do que a mesma probabilidade para suas “irmãs” normais ($P_{sca} > P_{sc}$).

Em virtude de não estarmos considerando a habilidade para estimular a “construção” de vasos sanguíneos - fundamental para o desenvolvimento do tumor, pois esses vasos fornecem oxigênio e nutrientes às células cancerígenas - o modelo não pode simular tumores com um grande número de células. Por essa razão, os resultados do modelo só têm significado para populações AP de até, no máximo, 10% da população de células normais, MC .

Na literatura, vários autores afirmam que o processo de formação de células cancerígenas a partir de células normais é um processo de aquisição de mutações. Hanahan e Weinberg [6], por exemplo, afirmam que existem várias evidências indicando que a **tumorigênese** em humanos é um processo de múltiplas etapas e que essas etapas refletem alterações genéticas que conduzem à transformação progressiva de células normais em células altamente malignas. Clarke e Becker [1], afirmam que uma célula se torna maligna por acumular mutações oncogênicas em determinados genes. Ashkenazi, Gentry e Jackson [16] utilizam essa hipótese em seu trabalho.

No modelo proposto nesse trabalho, consideramos como mutação o evento que pode alterar, simultaneamente, de uma a quatro das habilidades malignas da célula.

Apresentamos, a seguir, os resultados referentes à simulação computacional utilizando o modelo matemático proposto para este trabalho, equações (2.1)-(2.10), considerando um atraso temporal não nulo. Para estas simulações, consideramos que a mutação pode ocorrer simultaneamente ou não, nos compartimentos SC , EP e LP . Os objetivos das próximas simulações são: verificar as consequências de mutações ocorrendo em compartimentos diferentes; comparar possíveis efeitos provocados por mutações como, por exemplo, alterar a probabilidade de auto-renovação e/ou a taxa de mortalidade; verificar o efeito do atraso na dinâmica do modelo e, ainda, analisar as consequências de danos impostos ao sistema. Consideramos, também, qual a previsão do modelo para procedimentos que conseguissem eliminar as células-tronco cancerígenas, SCA .

Apresentamos e analisamos vários cenários de probabilidade da ocorrência de mutação. Primeiramente, simulamos a dinâmica de crescimento da população de células anormais completamente diferenciadas, AP , considerando a ocorrência de mutação ora no compartimento SC , ora no compartimento EP e ora em LP . Com isso, queremos analisar o efeito da mutação para a população AP em relação ao compartimento no qual essa mutação ocorre.

A figura (3.7) apresenta a dinâmica de crescimento das células AP para a ocorrência de mutação nos diferentes compartimentos. Para esta simulação, utilizamos uma probabilidade de ocorrência de mutação da ordem de 10^{-7} . O valor do tempo de atraso para cada compartimento é o mesmo usado na seção 3.1 para a 2ª situação. Como já dito, as células anormais adquirem certas habilidades, sendo assim, admitimos que a probabilidade de auto-renovação das células-tronco anormais, P_{sca} , é 0.1% maior do que as das suas irmãs normais SC . Admitimos, também, que as taxas de divisão e de morte das células anormais são, respectivamente, 5% maior e 5% menor, em comparação com as células normais. Como feito anteriormente, consideramos, como condição inicial, a população de células-tronco normalizada, $N_{sc} = 1$, e todas as demais populações de células iguais a zero. As taxas de morte para as células normais são as mesmas apresentadas na tabela (3.3).

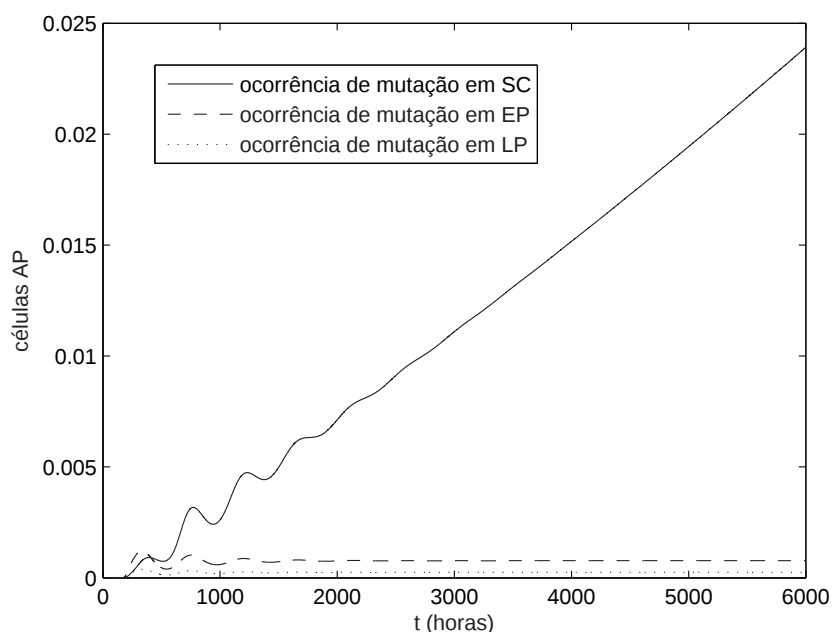


Figura 3.7: Dinâmica de crescimento de AP - ocorrência de mutação em diferentes compartimentos.

A figura (3.7) mostra, como esperado, que a taxa de crescimento de células AP é muito maior quando a mutação ocorre na população de células-tronco, SC . Enquanto mutações inseridas em EP e LP levam a uma pequena população de células AP que tende ao equilíbrio, a mutação em SC produz uma população AP que cresce continuamente com o tempo. Vale a pena ressaltar que, simulamos o crescimento da população AP para um pequeno intervalo de tempo - 6.000 horas, aproximadamente 8,5 meses - com o objetivo de analisar o efeito do atraso temporal na dinâmica de crescimento da população de células AP - como feito para o tecido saudável. O modelo confirma que mutações que afetam a população SC são mais significativas e podem conduzir a um câncer.

Simulamos, doravante, a ocorrência de mutação apenas no compartimento SC , pois, como visto na figura (3.7), uma mutação que ocorre nesse compartimento tem um potencial proliferativo muito maior do que uma mutação similar nos demais compartimentos. A figura (3.7) nos permite concluir que a consideração de mutação nos compartimentos SC , EP e LP simultaneamente, nos levaria a resultados significativamente bem semelhantes aos que obtemos considerando mutação apenas no compartimento SC .

Consideramos, até então, que o valor do atraso de tempo era de 8 horas - tempo que corresponde ao período de duplicação celular. Como visto na seção 3.1, uma das

consequências da variação no valor do tempo de atraso τ , é fazer com que as populações de células EP , LP e MC tenham seus valores de equilíbrio tanto maior, quanto menor o tempo de atraso. Qualitativamente, todas as populações de células normais apresentam o mesmo comportamento, independente do valor do atraso τ , figura (3.4). Por tanto, doravante, utilizaremos $\tau = 16$ hs com a finalidade de simular a evolução das células AP em um intervalo de tempo maior, aproximadamente 52 anos (28.000 iterações - cada iteração corresponde a 16 hs), porém, com um número menor de iterações.

A tabela (3.4) apresenta o valor de equilíbrio das populações de células normais num tecido “saudável” usando $\tau=16$ hs, conforme exibido na figura (3.4).

N_{sc}	1
N_{ep}	21
N_{lp}	484
N_{mc}	526

Tabela 3.4: Valor de equilíbrio das populações de células normais para $\tau = 16$ hs.

Nas simulações a seguir, usamos um intervalo de tempo de, aproximadamente, 52 anos. Acreditamos que 50 anos é um prazo razoável para a manifestação de um tumor que coloque a vida de um indivíduo em risco. Por exemplo, caso ocorra uma mutação em determinada célula de um indivíduo entre 20 e 30 anos, queremos analisar quais serão as consequências dessa mutação sobre a população de células AP durante os próximos 50 anos de vida desse indivíduo. Em outras palavras, será que essa mutação causará apenas um pequeno acúmulo de células AP e, assim, permitiria que esse indivíduo chegue aos 70 ou 80 anos, ou acarretará um grande número de células AP , o que colocaria a vida dessa pessoa em risco antes de transcorrido 50 anos.

Ressaltamos que, como dito anteriormente, os resultados do modelo só têm significado para populações AP de até, no máximo, 10% da população de células MC , ou seja, para estas simulações, 53 células aproximadamente.

Para todas as simulações a seguir, consideramos, como antes, uma probabilidade de ocorrência de mutação da ordem de 10^{-7} na população SC e como condição inicial, a população de células-tronco normalizadas, $N_{sc} = 1$, e todas as demais populações de células iguais a zero. Admitimos, como antes, que a probabilidade de auto-renovação as células-tronco anormais, P_{sca} , é 0.1% maior do que a de suas irmãs normais SC . Admitimos,

também, que as taxas de divisão e de morte das células anormais são, respectivamente, 5% maior e 5% menor, em comparação como as células normais. Consideramos, novamente, que as taxas de morte das células normais são as mesmas da seção 3.1, tabela (3.3).

3.2.1 Uma alteração genética

Na figura (3.8), apresentamos a dinâmica de crescimento das células *AP* devido a uma mutação que provoca apenas uma alteração genética. No entanto, são considerados diferentes efeitos resultantes dessa alteração. Primeiramente, consideramos que a mutação provocou apenas uma instabilidade genética, ou seja, a célula sofreu mutação, mas os seus mecanismos internos de reparação de DNA não a levaram à morte (linha vermelha tracejada). Nenhuma das habilidades malignas foi adquirida e não há alteração na taxa de morte, na taxa de divisão e na probabilidade de auto-renovação em relação às células normais. Em seguida, consideramos que as células mutantes passaram a ter uma taxa de apoptose 5% menor do que as células normais (linha azul contínua). Nesse caso, observamos que há um aumento no número de células *AP*. Outra alteração genética considerada é a que resulta na aquisição de uma taxa de divisão 5% maior (linha vermelha contínua). Como antes, observamos um aumento no número de células *AP*, porém, pouco menor do que a alteração genética que provoca uma redução da taxa de morte. Consideramos, agora, uma alteração genética em que o valor da probabilidade de auto-renovação das células-tronco anormais, P_{sca} , é 0.1% maior do que nas suas “irmãs” normais (linha preta contínua). Neste caso, a taxa de crescimento da população *AP* foi maior do que em qualquer uma das alterações genéticas anteriores. Como veremos em seguida, alterações genéticas que provoquem um aumento, por menor que seja, no valor da probabilidade de auto-renovação de *SCA*, têm como efeito um número maior de células *AP* e, conseqüentemente, favorecem um surgimento prematuro do tumor. Contudo, em nossas simulações, observamos que valores de P_{sca} igual ou menores que 0.07% (linha preta pontilhada) possui um efeito menor do que uma taxa de morte 5% menor ou uma taxa de divisão 5% maior, figura (3.8). Vale observar que uma mutação que altere as taxas de morte ou divisão, também favorece o crescimento da população *AP*. Entre os fatores considerados, a taxa de morte ocupa a segunda posição e parece, aqui, ser mais eficiente do que uma alteração na taxa de divisão, embora essa diferença seja muito pequena.

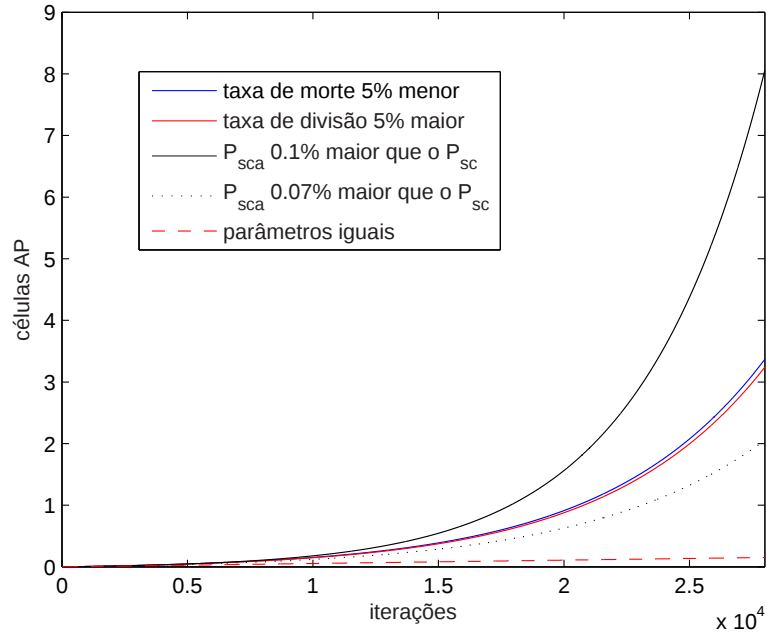


Figura 3.8: Dinâmica de crescimento de AP - uma alteração genética.

A figura (3.9) apresenta a dinâmica de crescimento das células AP para uma alteração genética que provoca um aumento no valor da probabilidade de auto-renovação das células-tronco anormais, P_{sca} , em relação às suas “irmãs” normais. Notamos que, um aumento de 1% no valor de P_{sca} em relação ao do P_{sc} tem um enorme efeito sobre a quantidade de células AP , isto é, em, aproximadamente, 10 anos (5000 iterações) temos 50 células anormais, o que corresponde a 10% das células normais. Logo, favorece o surgimento prematuro do tumor. Ainda na figura (3.9), para verificar que uma pequena variação no valor de P_{sca} é suficiente para o surgimento prematuro do tumor, simulamos a dinâmica de crescimento da população AP para diferentes valores de P_{sca} . Concluímos que, valores de P_{sca} maiores que 0.1% em relação ao do P_{sc} , diminuem em muito a expectativa de vida do indivíduo.

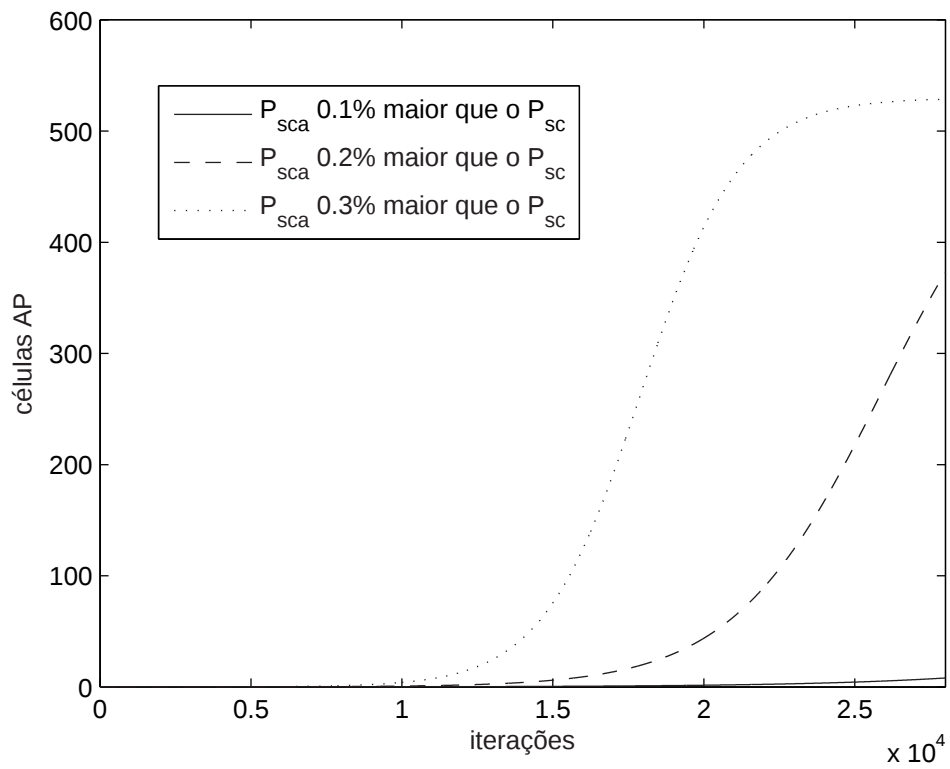
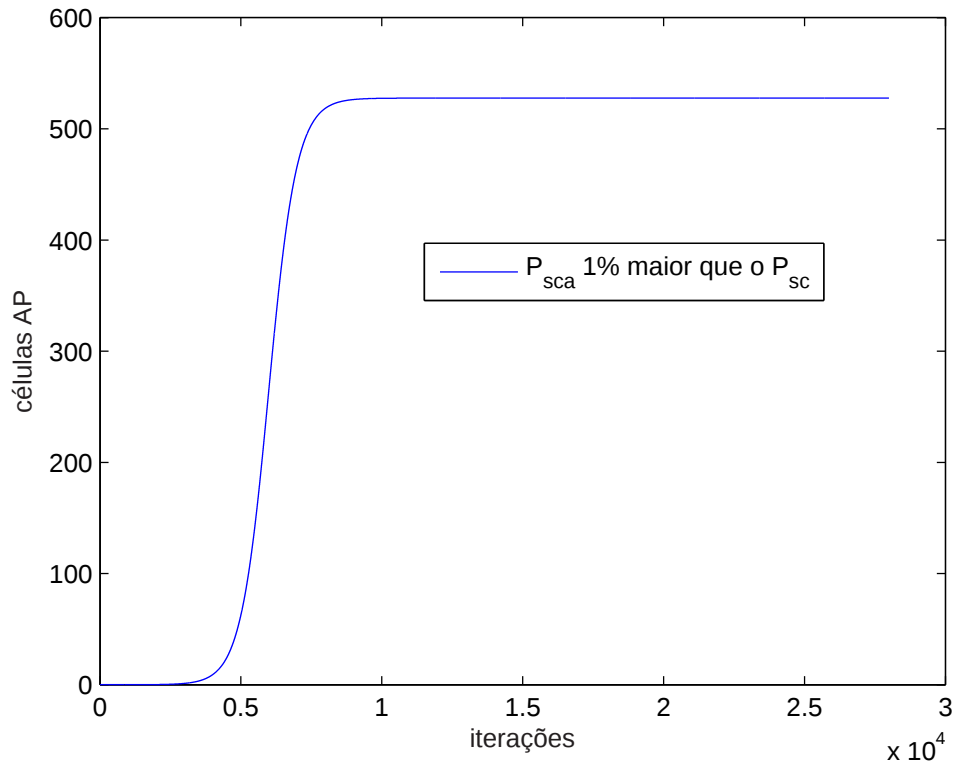


Figura 3.9: Dinâmica de crescimento de AP - alteração genética que provoca um aumento no valor de P_{sca} .

Também fizemos uma análise similar para as taxas de morte e divisão celular figura (3.10) e concluímos que, para o modelo proposto, taxas de morte (ou divisão) de células anormais menores (ou maiores) que 7% em relação às células normais, possuem um efeito semelhante, embora, menos intenso ao mostrado para o P_{sca} .

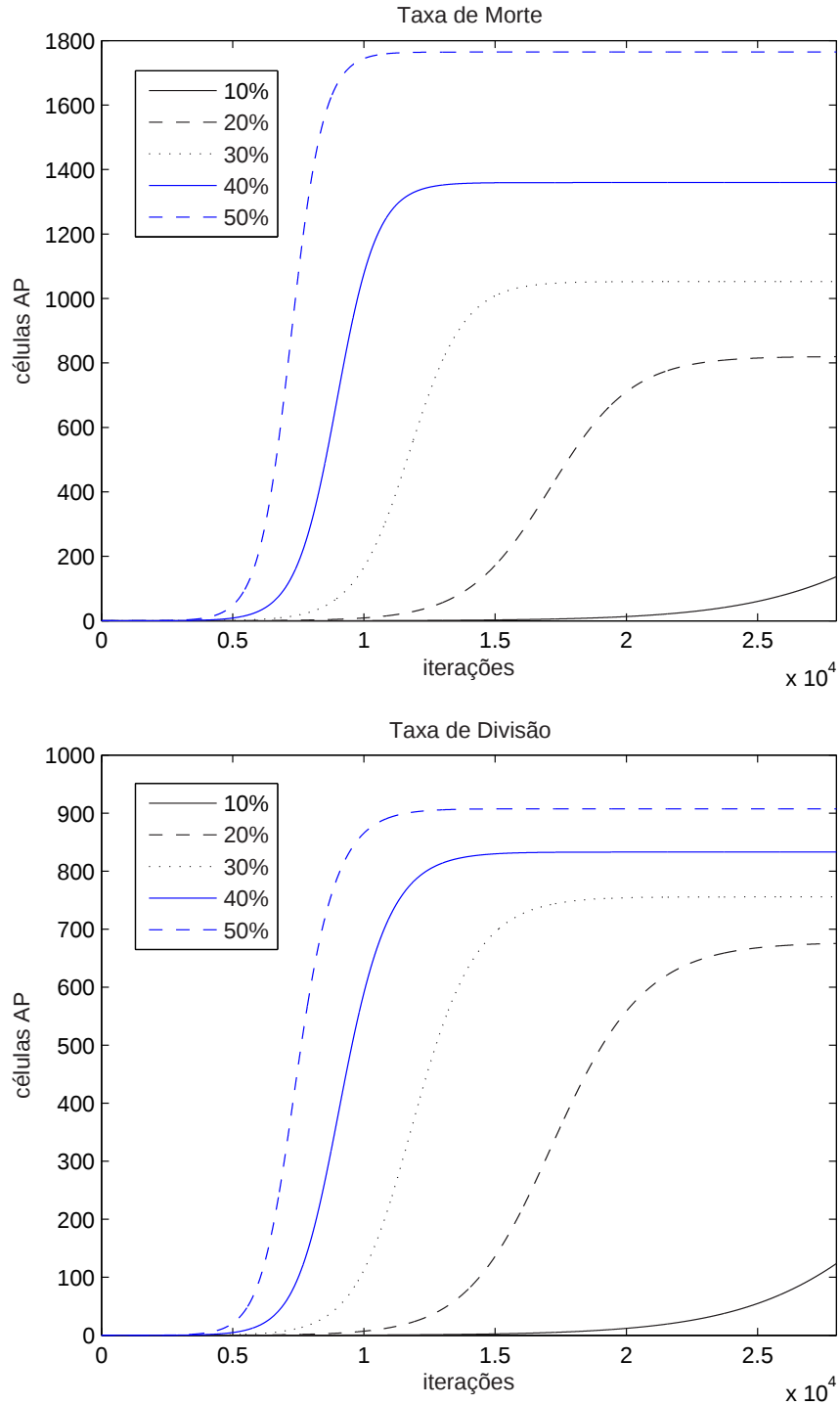


Figura 3.10: Dinâmica de crescimento de AP - taxas de morte menores e taxas de divisão maiores em relação às células normais.

3.2.2 Duas alterações genéticas

Analizamos a dinâmica de crescimento das células AP para situações em que a mutação resulta em duas alterações genéticas, figura (3.11). Consideramos, primeiramente, que as células mutantes passam a ter uma taxa de apoptose 5% menor e uma taxa de divisão 5% maior do que as células normais (linha contínua). Essa mutação faz com que em, aproximadamente, 45 anos (24.500 iterações) tenhamos 50 células anormais. Numa segunda situação, consideramos que, devido à mutação, as células anormais adquirem uma taxa de morte 5% menor e uma probabilidade de auto-renovação das células-tronco anormais, P_{sca} , 0.1% maior do que as suas “irmãs” normais (linha tracejada). Por último, consideramos uma alteração genética em que as células mutantes passam a ter uma taxa de divisão 5% maior e uma probabilidade de auto-renovação de SCA 0.1% maior (linha pontilhada). Observamos, na figura (3.11), que mutações que alteram o valor do P_{sca} e a taxa de morte ou divisão, fazem com que esse número de células anormais - 50 células - seja atingindo em menores tempos, aproximadamente, 40 anos (22.000 iterações). É fácil concluir que 2 alterações genéticas figura (3.11) levam a um número maior de células AP do que apenas 1 alteração, figura (3.8). É interessante notar, na figura (3.11), que o aumento no valor de P_{sca} combinado a um aumento na taxa de divisão teve efeito pouco maior do que um aumento no P_{sca} combinado a uma mortalidade menor nas anormais. Como dito antes, o valor de P_{sca} é crucial na determinação do aparecimento prematuro do tumor. Quanto maior for o valor de P_{sca} em relação ao do P_{sc} , maior será a quantidade de células AP no tecido em menores tempos.

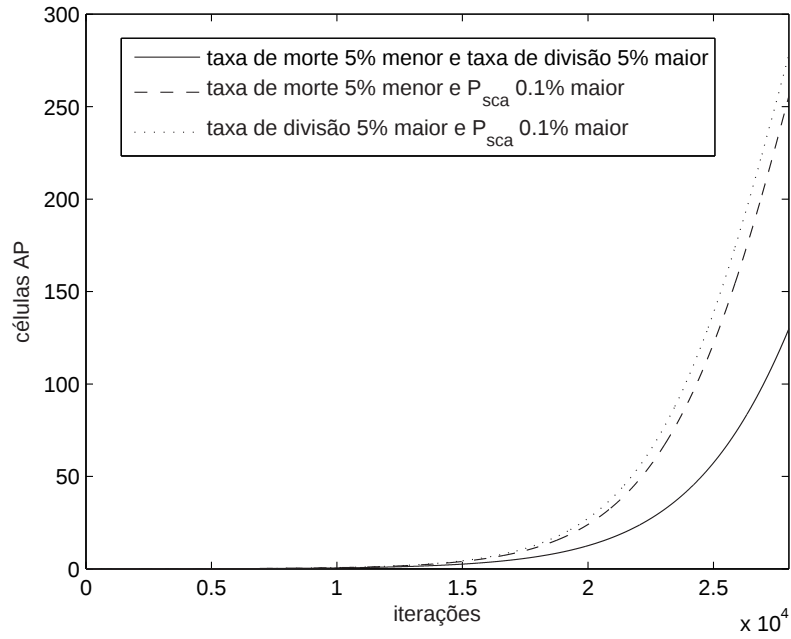


Figura 3.11: Dinâmica de crescimento de AP - 2 alterações genéticas simultaneamente.

3.2.3 Três alterações genéticas

Analisamos agora, na figura (3.12), a dinâmica de crescimento das células AP para uma situação onde são permitidas três alterações genéticas simultaneamente. Consideramos que as células mutantes adquirem uma taxa de apoptose 5% menor, uma taxa de divisão celular 5% maior e uma probabilidade de auto-renovação das células SCA , P_{sca} , 0.1% maior. Observamos, nessa situação, que a taxa de crescimento da população de células AP torna-se maior, em comparação com os casos anteriores. Teremos, em apenas 29 anos (16.000 iterações), cerca de 50 células AP . Assim, concluímos que, caso ocorra uma mutação, quanto maior o número de alterações genéticas provocadas pela mutação, maior será a população de células anormais completamente diferenciadas, AP , e conseqüentemente, mais rápido o aparecimento de um tumor.

Na figura (3.12), mostramos, também, o comportamento das células MC para as 3 alterações descritas. Observe que o crescimento da população AP é obtido às custas do encolhimento da população de células normais, MC .

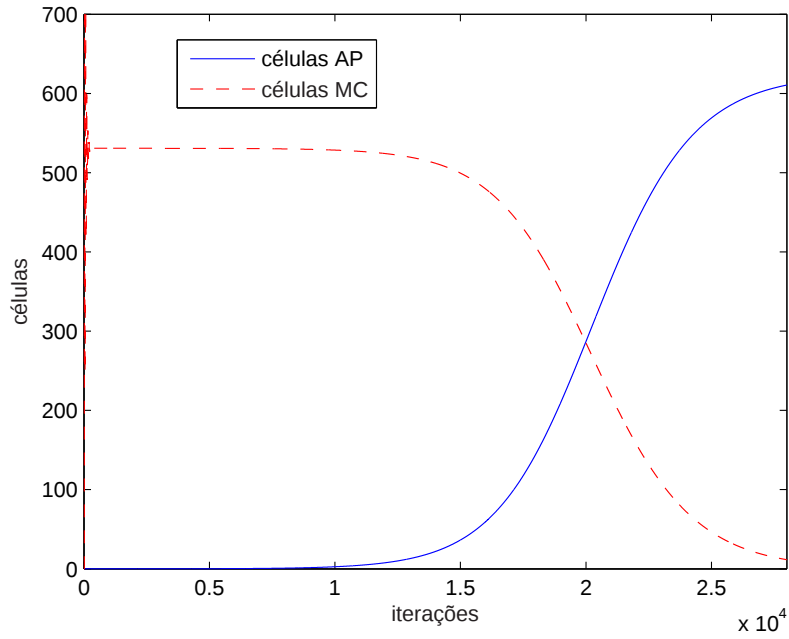


Figura 3.12: Dinâmica de crescimento de *AP* - 3 alterações genéticas simultaneamente.

Conforme tínhamos dito, nas simulações anteriores, consideramos a ocorrência de mutação apenas no compartimento de células-tronco. Simulamos agora, a ocorrência de mutação nos compartimentos *EP* e *LP* para confirmar que a mutação nesses compartimentos são menos significativas do que uma mutação similar em *SC*, figura (3.13). Para esta simulação, consideramos uma probabilidade de ocorrência de mutação da ordem de 10^{-7} ora na população *EP*, ora em *LP*. Como condição inicial, consideramos, como antes, a população de células-tronco normalizadas, $N_{sc} = 1$, e todas as demais populações de células iguais a zero. Admitimos, como antes, que os valores da taxa de morte e da divisão celular das células anormais são, respectivamente, 5% menor e 5% maior, em relação às células normais.

A figura (3.13) apresenta o crescimento da população de células *AP* para a ocorrência de mutação, ora no compartimento *EP*, ora no compartimento *LP*. Observe que, quando a mutação ocorre nesses compartimentos, a população de células *AP* estabiliza-se rapidamente (nas primeiras horas). Por outro lado, caso a mutação ocorra no compartimento *SC*, figura (3.12), a população de células *AP* tende a crescer continuamente, atingindo níveis cada vez maiores com o passar do tempo.

As figuras (3.12) e (3.13) nos permite confirmar que as mutações que ocorrem em células-tronco têm um potencial proliferativo muito maior do que mutações similares nos

demais compartimentos de células.

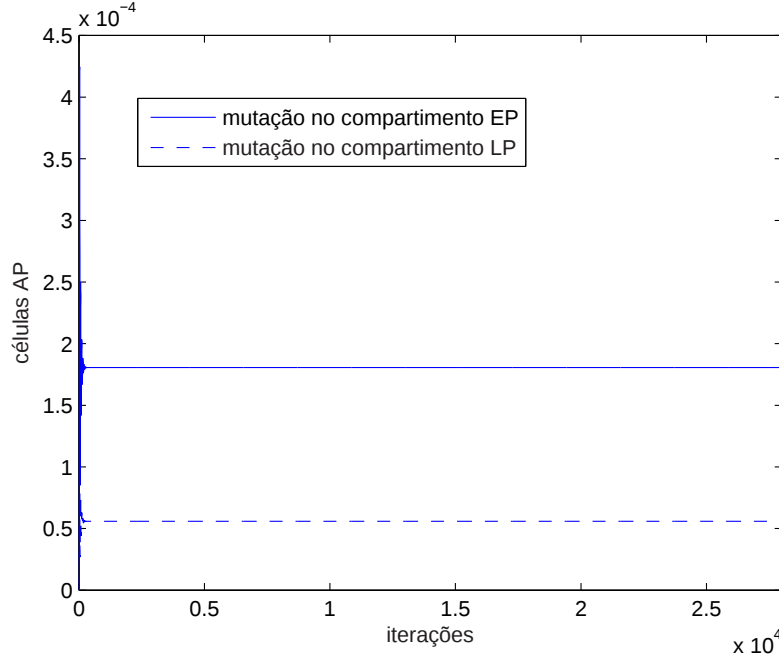


Figura 3.13: Ocorrência de mutação nos compartimentos *EP* e *LP*.

3.2.4 Remoção das células-tronco cancerígenas

É sabido que existem terapias, tais como a radioterapia e a quimioterapia, que são adotadas para eliminar a doença ou retardar seu desenvolvimento. O princípio básico dessas terapias é destruir células doentes, porém algumas células saudáveis também são afetadas. Considerando que, de acordo com nosso modelo, a mutação que ocorre na população de células *SC* é mais deletéria porque dá origem a células *SCA* - as responsáveis por manter e disseminar a doença - simulamos uma nova situação em que admitimos que uma determinada terapia conseguisse extirpar as células *SCA*. O resultado é mostrado na figura (3.14), onde consideramos a remoção das células *SCA* após 10.000 iterações. Observamos que, aproximadamente 1600 horas (≈ 67 dias) após a remoção, a população de células anormais completamente diferenciadas, *AP*, é extinta. Portanto, novamente, esse resultado mostra que nosso modelo está de acordo com a hipótese de conexão entre células-tronco e câncer. Além disso, o modelo sugere que terapias cujo alvo específico sejam as células-tronco cancerígenas destruirão a fonte da doença, deixando as células anormais dos outros compartimentos morrerem por si próprias.

Para essa simulação, utilizamos uma probabilidade de ocorrência de mutação da ordem de 10^{-7} até o instante de remoção das células *SCA*. A figura (3.14) apresenta dois gráficos, o segundo gráfico é uma ampliação (zoom) do primeiro.

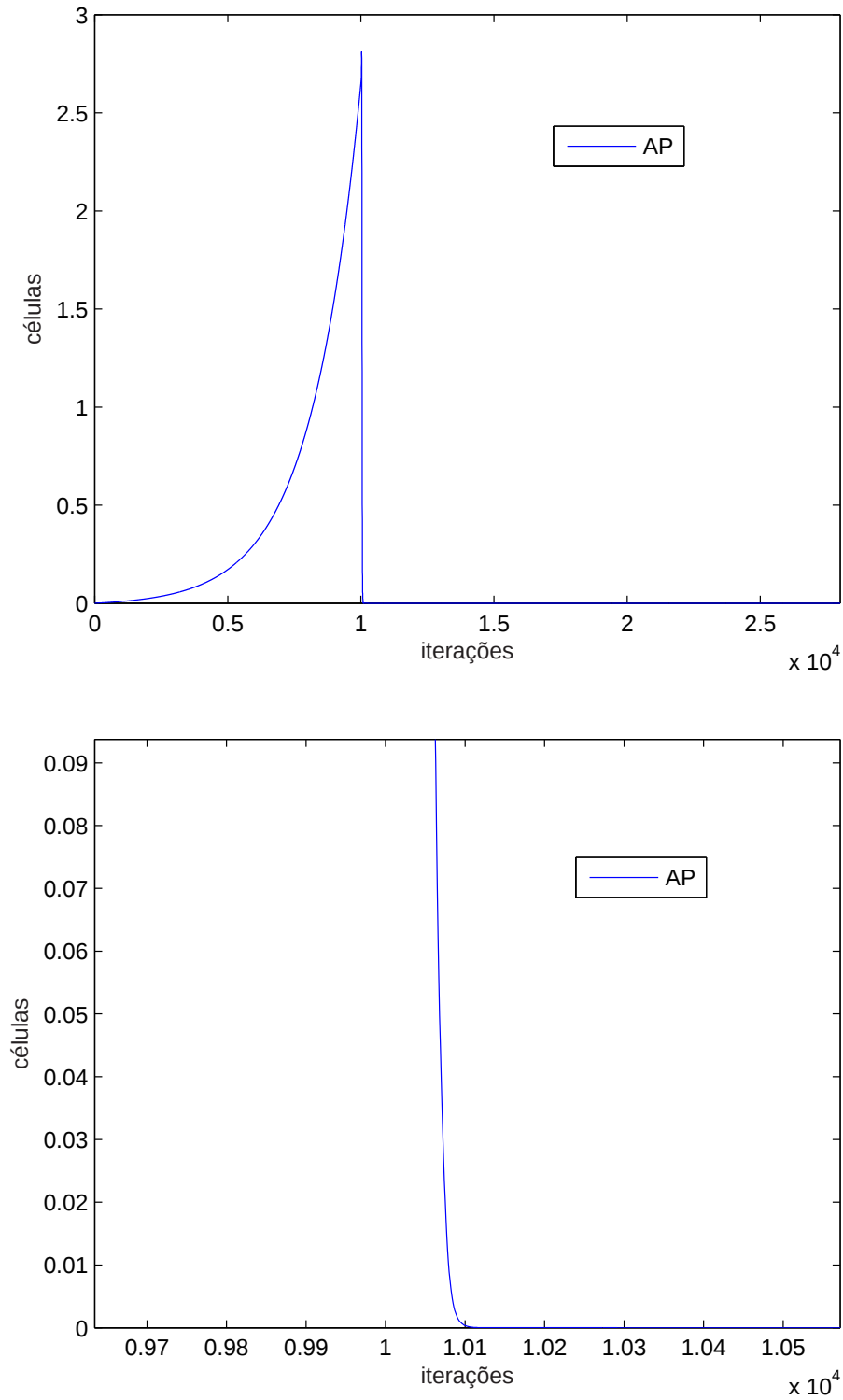


Figura 3.14: Dinâmica de crescimento de *AP* - eliminação das células-tronco cancerígenas.

Utilizando os mesmos parâmetros da simulação anterior, simulamos aqui uma situação semelhante à da figura (3.14), porém, agora, com um novo fato: após a remoção por algum tratamento das células SCA , outra mutação ocorre nas células SC algum tempo depois, 15.000 iterações, figura (3.15). Notamos que, a partir desse instante, a taxa de crescimento da população AP é praticamente a mesma de antes da aplicação da terapia voltada às SCA . O resultado sugere, novamente, que uma possível erradicação do tumor passaria pela eliminação de todas as células-tronco cancerígenas, SCA .

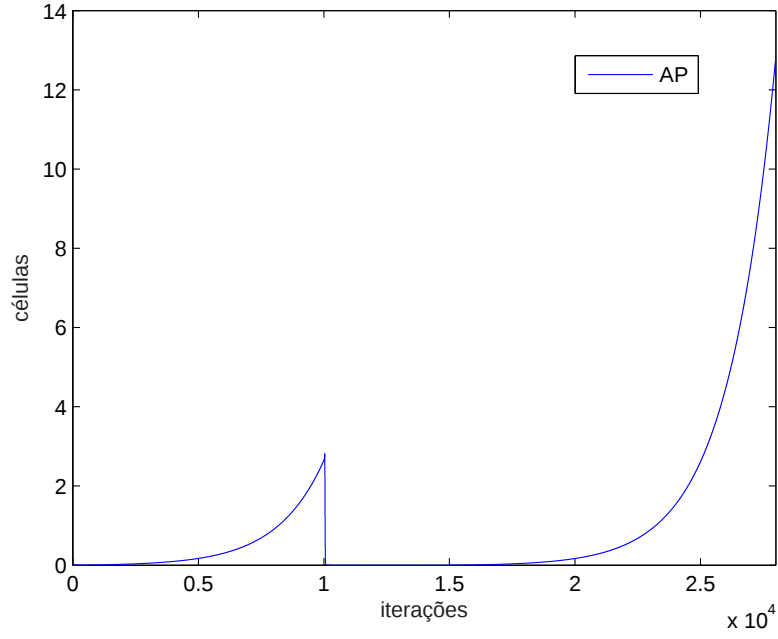


Figura 3.15: Dinâmica de crescimento de AP - nova mutação na população SC após a remoção das SCA .

3.2.5 Ocorrência de danos

Nesta subseção, apresentamos a dinâmica de crescimento das células MC e AP para situações onde há ocorrência de “danos”, ou seja, uma redução de células MC e/ou AP . Nós simulamos a ocorrência desses danos com objetivo de investigar a influência da taxa de divisão da população de células-tronco, ω_{sc} , sobre o crescimento da população de células AP .

Para as subseções anteriores, consideramos um intervalo de tempo de 50 anos com o objetivo de investigar a evolução das células AP . Nesta subseção, analisamos a dinâmica de crescimento das células AP para intervalos de, no máximo, 18000 hs (750 dias) uma

vez que os danos impostos ocorrem em períodos inferiores a 3000 horas. Sendo assim, para essa subseção, consideramos, novamente, que o valor do tempo de atraso é de 8 horas, como feito para a seção 3.1, e, assim, cada iteração corresponde a uma hora.

Para as simulações dessa subseção, consideramos, como antes, uma probabilidade de ocorrência de mutação da ordem de 10^{-7} na população SC e como condição inicial, a população de células-tronco normalizadas, $N_{sc} = 1$, e todas as demais populações de células iguais a zero. Admitimos, ainda, que a probabilidade de auto-renovação das células-tronco anormais, P_{sca} , é 0.1% maior do que as das suas irmãs normais SC e que as taxas de divisão e de morte das células anormais são, respectivamente, 5% maior e 5% menor, em comparação como as células normais.

Primeiramente, simulamos a situação onde os danos são causados, periodicamente, apenas na população MC - essa população tem uma redução de 50% no número de células. A remoção de células normais pode ocorrer, por exemplo, devido à exposição dessas células a algum tipo de radiação ou à perda devido a uma lesão no tecido. Observamos que, para remoções a cada 3000 hs, há apenas um ligeiro aumento da população AP que, praticamente, retorna ao seu valor normal (sem a ocorrência de danos). No entanto, um aumento na frequência com que os danos são infringidos ao sistema provoca um aumento na população de células AP , figura (3.16). Por outro lado, como exposto na figura (3.17), um aumento da frequência de danos provoca uma diminuição da população de células normais completamente diferenciadas, MC . Concluimos, então, que a frequência com que esses danos ocorrem afeta o crescimento da população AP . Vale observar que as figuras (3.16) e (3.17) apresentam resultados para um intervalo de tempo pequeno em comparação ao tempo de vida médio de um indivíduo.

O aumento de células AP quando as células normais são expostas aos danos simulados é devido ao comportamento da taxa de divisão, ou melhor, da fração mitótica da população SC . Em outras palavras, uma diminuição no número de células maduras provoca um aumento da fração mitótica. Assim, mesmo que a taxa de mutação seja extremamente baixa e constante, quanto maior for o número de células em divisão, maior será a probabilidade de ocorrer uma mutação e, conseqüentemente, maior a probabilidade de desenvolvimento de um tumor. Esse fato explica porque a combinação de bebida alcoólica e cigarro provoca um aumento de até trinta vezes no risco de câncer de boca e garganta [12]. Segundo Weinberg [12], a exposição repetida de altas concentrações de

bebida alcoólica mata muitas células que revestem a boca e a garganta. Dessa forma, as células sobreviventes nos tecidos que revestem essas cavidades recebem estímulos para se dividirem e, assim, substituir as células mortas. Nesses repetidos turnos de divisão, podem ocorrer mutações no DNA dessas células. Logo, quanto maior o número de mitoses, maior a probabilidade de ocorrer uma mutação. Além disso, a combinação com cigarro, aumenta a possibilidade da ocorrência de mutações, devido ao aumento da suscetibilidade de erros aleatórios durante a transcrição do DNA, em virtude do cigarro possuir na sua composição substâncias químicas altamente tóxicas. Portanto, a combinação de bebida alcoólica mais cigarro é altamente letal para a saúde de um indivíduo.

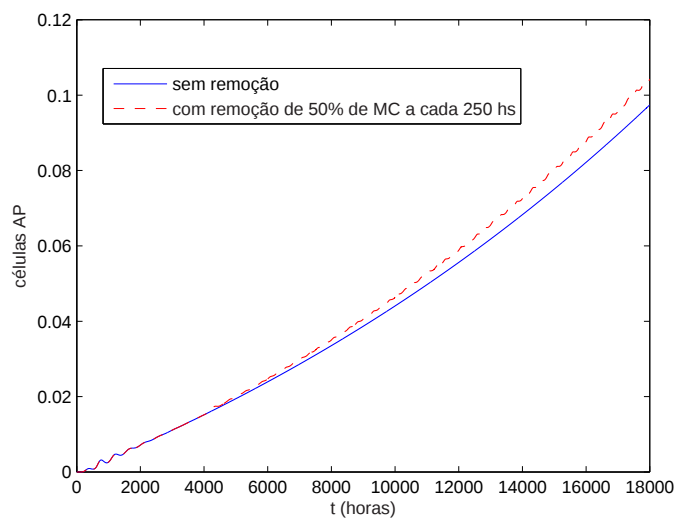
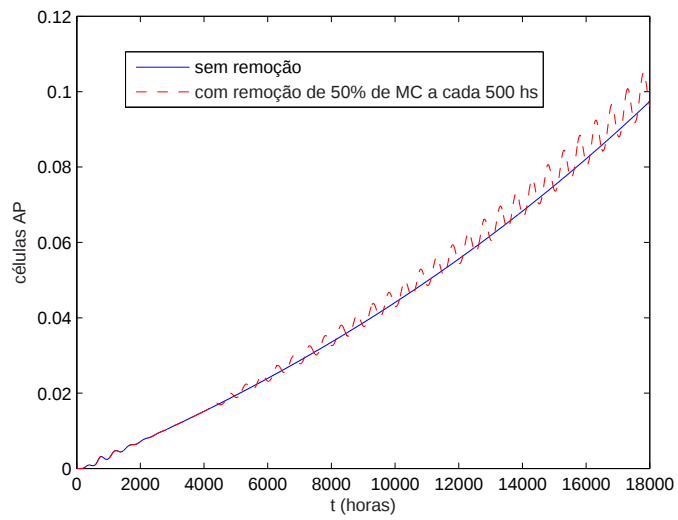
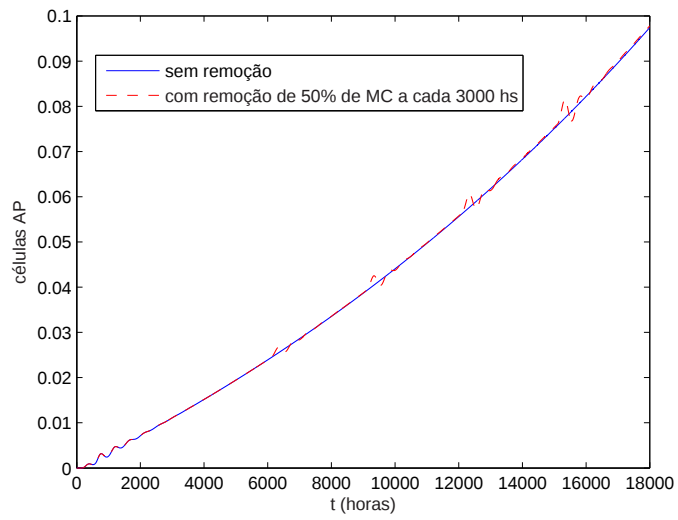


Figura 3.16: Dinâmica de crescimento de AP - remoção de 50% de células MC a cada 3000, 500 e 250 hs.

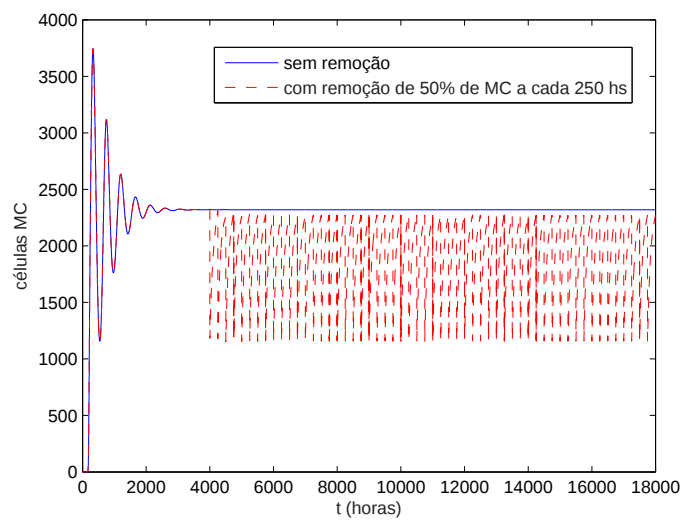
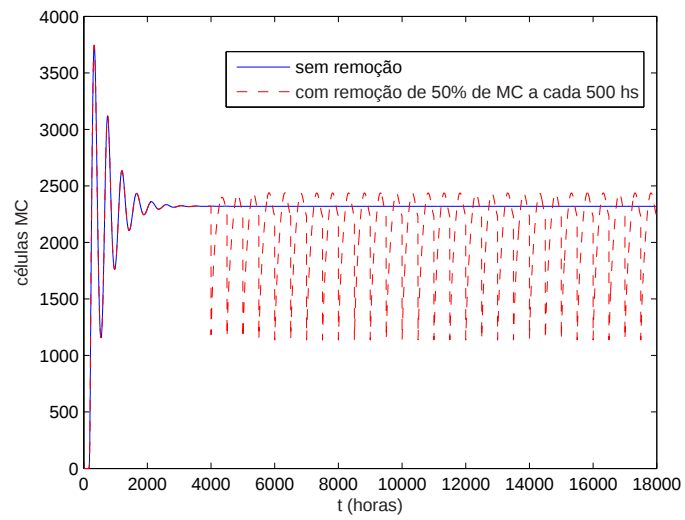
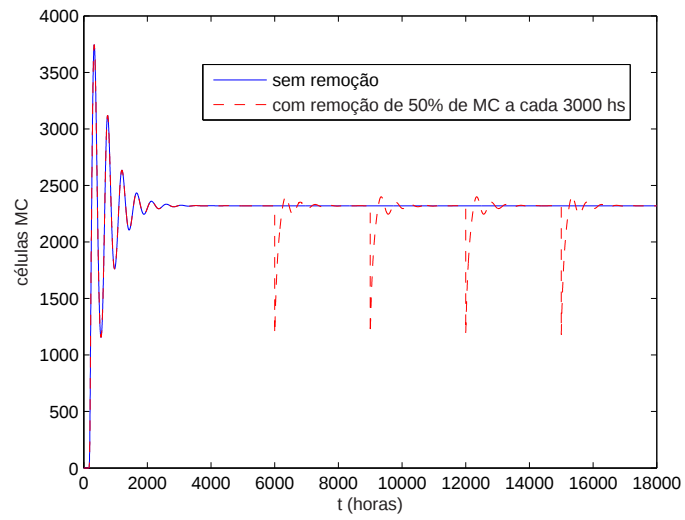


Figura 3.17: Dinâmica de crescimento de MC - remoção de 50% de células MC a cada 3000, 500 e 250 hs.

O comportamento observado na figura (3.16) pode ser explicado por uma análise da figura (3.18): uma perda de células *MC* contribui para que a taxa de divisão de *SC* aumente, retornando ao seu valor de equilíbrio após um determinado intervalo (danos a cada 3000 hs). Contudo, um aumento da frequência, faz com que a taxa de divisão de *SC* não retorne ao seu valor de equilíbrio (danos a cada 250 hs). Consequentemente, teremos mais células em divisão na população de células-tronco, o que, por sua vez, contribui para o crescimento de *AP*. Esses resultados estão de acordo com Ganguly e Puri [8]. Dessa forma, concluímos que danos que retirem apenas células sadias contribuem para o aumento da população de células *AP*.

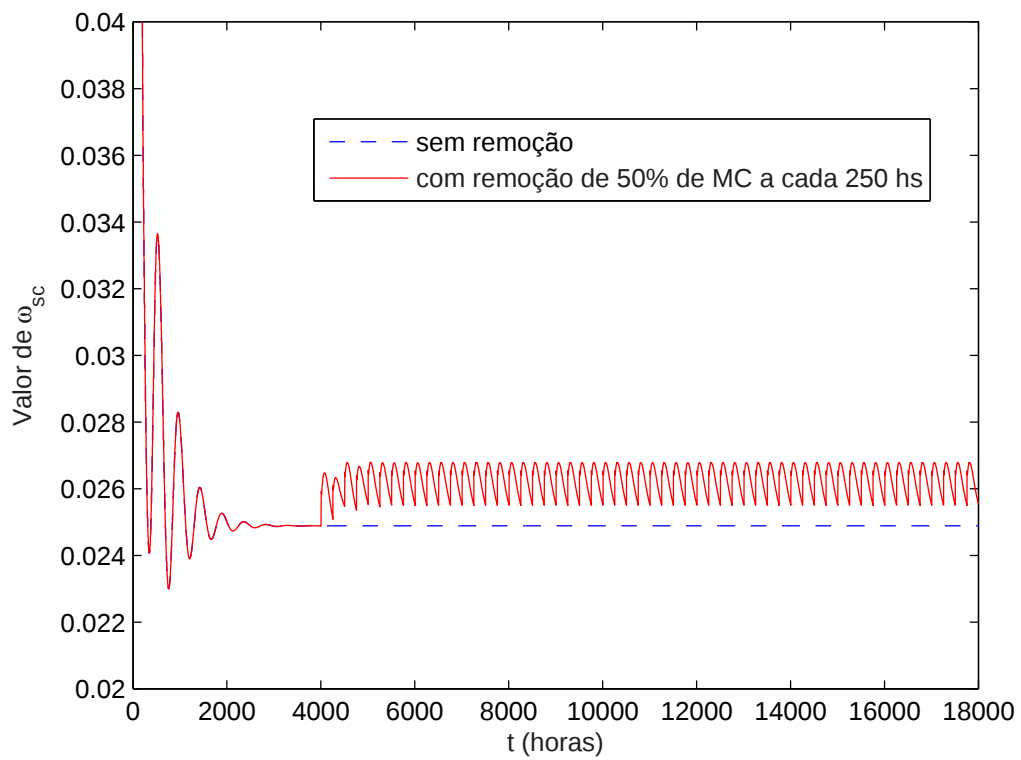
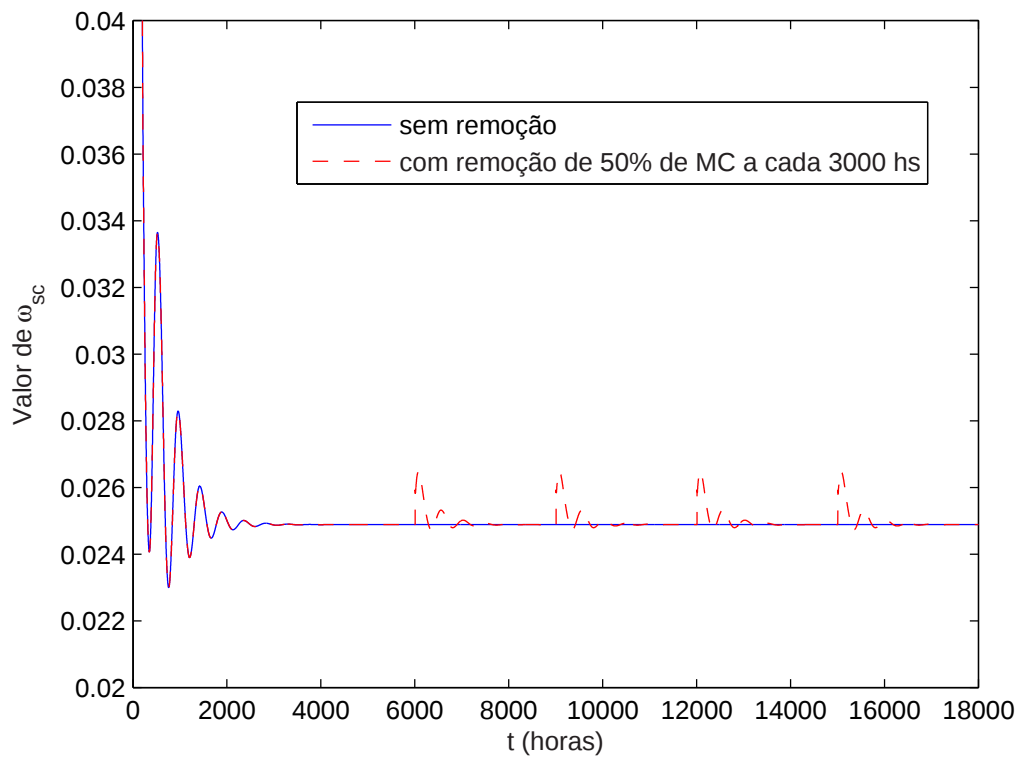


Figura 3.18: Dinâmica de crescimento do parâmetro ω_{sc}

Simulamos, agora, a situação onde os danos são causados em ambas as populações, MC e AP . Para essa simulação consideramos que ocorre uma remoção de 10% de células MC e 90% de AP . Terapias como a radioterapia e quimioterapia são utilizadas para eliminar um maior número de células cancerígenas. Contudo, há sempre a possibilidade de que células normais sejam também eliminadas, porém, em quantidades bem menores.

Observamos, na figura (3.19), que a frequência com que esses danos ocorrem é fundamental para a redução do tamanho do tumor. Para frequências de danos menores que 500 hs, aproximadamente, a população de células AP diminui, porém, retorna ao seu valor de crescimento normal (sem danos), primeiro gráfico da figura (3.19). Quando aumentamos a frequência com que esses danos ocorrem, por exemplo, a cada 250 hs, a população de células AP diminui e não retorna ao seu valor inicial, terceiro gráfico da figura (3.19). Portanto, concluímos que quanto maior for a frequência com que esses danos ocorrem, menor será a população de células AP e, conseqüentemente, notaremos uma redução do tamanho do tumor. Em contrapartida, a população de células normais completamente diferenciadas, MC , independentemente da frequência, retorna, praticamente, ao seu valor de equilíbrio, figura (3.20).

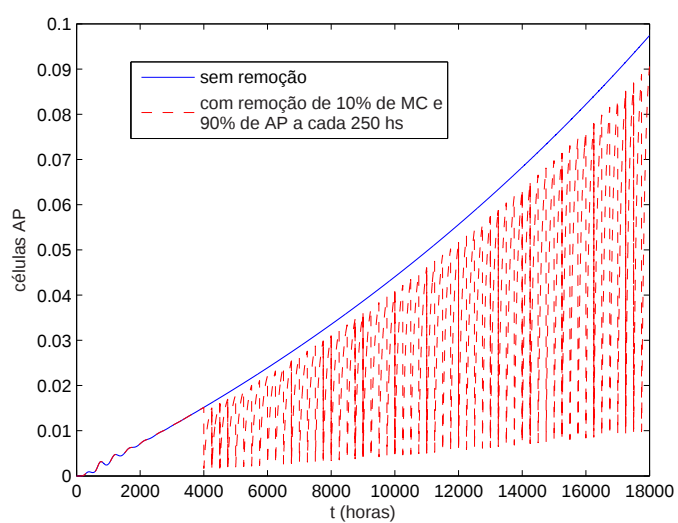
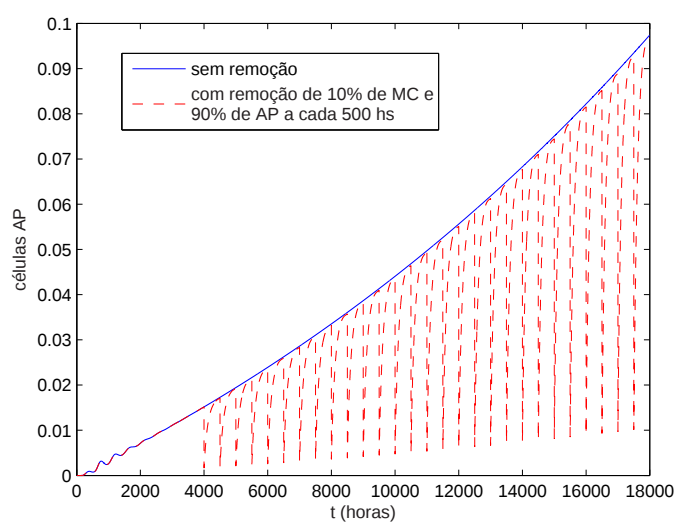
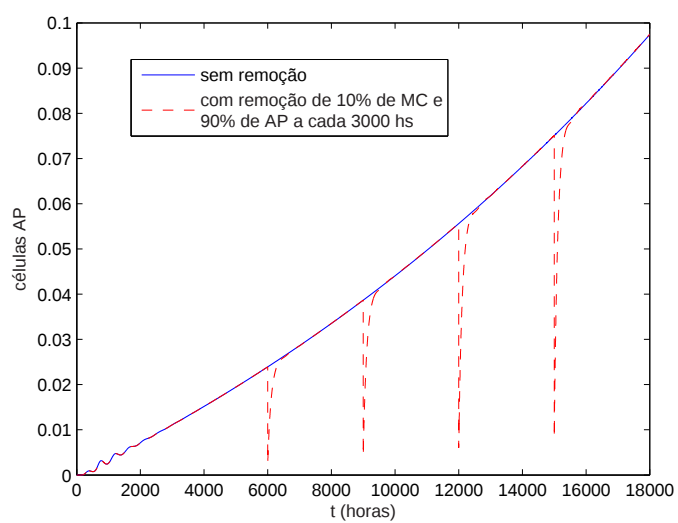


Figura 3.19: Dinâmica de crescimento de AP - remoção de 10% de MC e 90% de AP a cada 3000, 500 e 250 hs.

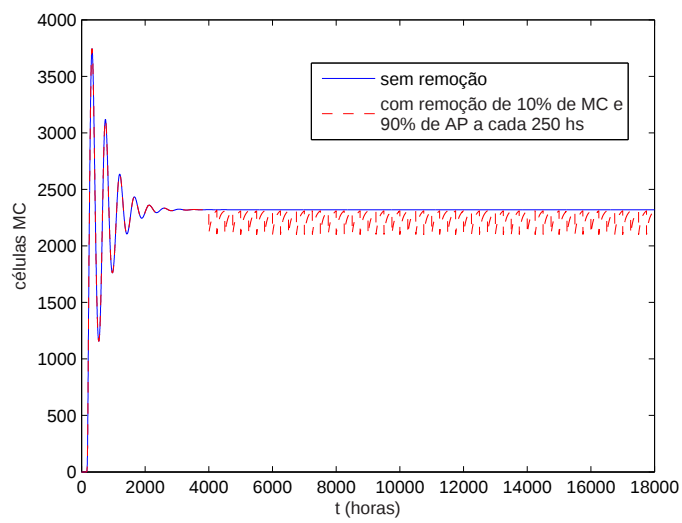
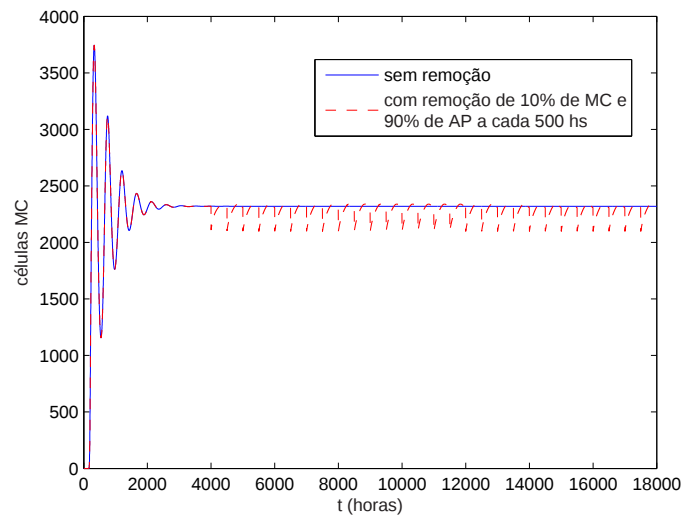
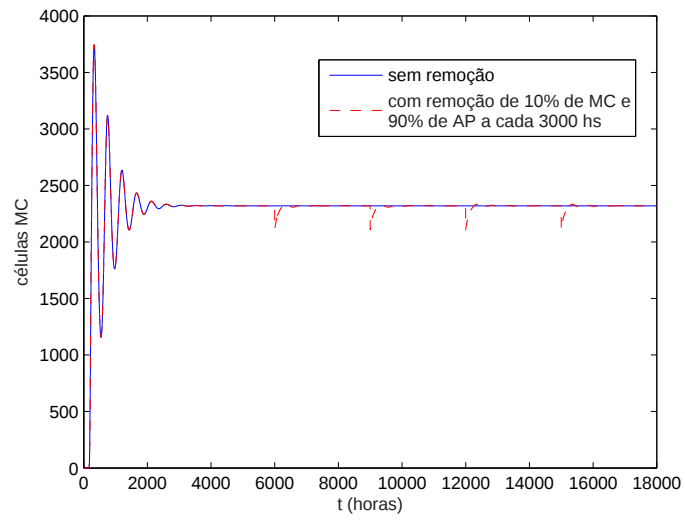


Figura 3.20: Dinâmica de crescimento de MC - remoção de 10% de MC e 90% de AP a cada 3000, 500 e 250 hs.

Exibimos nessa seção e na anterior os resultados mais relevantes obtidos com o modelo matemático proposto. A próxima seção apresenta uma síntese desses resultados.

3.3 Conclusões

Como dito anteriormente, o modelo matemático proposto investiga a relação entre células-tronco e o desenvolvimento de tumores, ou seja, a hipótese da existência de células-tronco cancerígenas. Esse modelo é estruturado hierarquicamente em compartimentos e considera, além das interações entre esses vários compartimentos, também, o efeito do atraso temporal, inerente ao processo de desenvolvimento celular. Para o modelo apresentado, obtemos as seguintes conclusões:

- quanto menor for o tempo de atraso, menor será o tempo necessário para que o sistema entre em equilíbrio;
- quanto menor for o tempo de atraso, maior será o valor de equilíbrio atingido pelas populações EP , LP e MC ;
- as mutações que afetam a população SC são mais significativas e podem conduzir ao câncer;
- caso ocorra uma mutação, quanto maior o número de alterações genéticas provocadas pela mutação, maior será a população de células anormais AP e, consequentemente, mais rápido o aparecimento de um tumor;
- a mutação que provoca um aumento do valor de P_{sca} em relação ao do P_{sc} maior que 0.1%, é mais significativa e conduz para uma rápida progressão das células AP e, consequentemente, um aparecimento prematuro do tumor;
- a mutação que provoca uma diminuição da taxa de morte ou um aumento da taxa de divisão celular de células anormais superior a 7% em comparação com células normais, conduzem, também, para um rápido crescimento de células AP ;
- de acordo com nosso modelo, as terapias cujo o alvo específico sejam as células-tronco cancerígenas destruirão a fonte da doença;

- danos que retiram apenas células sadias contribuem para o aumento da população AP ; e
- danos que retiram ambas células, MC e AP , podem levar à diminuição da população de células AP se o intervalo entre os danos for suficientemente pequeno.

Capítulo 4

Considerações Finais

Apresentamos um modelo matemático com o objetivo de estudar a conexão entre células-tronco e câncer. Embora o modelo que propomos seja fortemente baseado no sistema hematopoiético [7], em especial, a eritropoiese, processo de formação de eritrócitos, esse modelo também pode ser aplicado a outros tipos celulares, por exemplo, células neurais [8]. Em outras palavras, a aplicação do modelo pode ser feita para outros tipos de células que admitam uma hierarquia celular semelhante à do modelo, ou seja, um compartimento de células-tronco, um de células semi-diferenciadas e outro de células diferenciadas.

O ponto de partida para a construção de nosso modelo foi o trabalho de Ganguly e Puri [8]. No entanto, o modelo que propomos é diferente do apresentado por aqueles autores uma vez que introduzimos os tempos de duplicação e maturação celular inerentes ao desenvolvimento celular. Em nosso modelo, admitimos que os compartimentos de células *EP* e *LP* possuem 6 subdivisões e consideramos a morte celular (apoptose) em todos os compartimentos de células normais e anormais. Além disso, criamos mais um compartimento de células anormais, o *LPA*. Consideramos, também, que as taxas de mortalidade e de divisão celular das células anormais não são as mesmas das células normais, que a probabilidade de auto-renovação das células *EP* é igual à 1 e que a probabilidade de auto-renovação das células-tronco anormais, P_{sca} , é diferente do P_{sc} . Dessa forma, em nosso modelo, as células anormais possuem “habilidades” diferentes das normais, como sugerido por Hanahan e Weinberg [6].

Obviamente, muitas modificações ainda devem ser implementadas no modelo para torná-lo mais realista. Entre essas modificações, julgamos importante mencionar:

- permitir aquisição de mutações sucessivas;
- introduzir uma taxa de mortalidade que também dependa das populações de células;
- considerar funções para os parâmetros que considerem o volume ocupado pelo tecido e como as diferentes células competem por esse espaço; e
- considerar a **angiogênese** como fator necessário ao crescimento do tumor.

Por fim, o câncer é uma doença que acomete milhares de pessoas no mundo e há anos pesquisadores da área biológica têm trabalhado na busca de drogas que possam, de alguma forma, suprimir tal doença. Atualmente, existem algumas terapias, tais como a radioterapia e a quimioterapia, que são adotadas para eliminar a doença ou retardá-la. Já os pesquisadores que trabalham com modelagem matemática de sistemas biológicos, estão direcionando suas pesquisas para modelos matemáticos que possam contribuir para o entendimento dos mecanismos envolvidos no surgimento e/ou desenvolvimento de tumores. Acreditamos que o modelo matemático apresentado, ainda que apresente restrições, possa de alguma forma contribuir para o entendimento desses mecanismos.

Apêndice A

Apresentamos, a seguir, alguns conceitos básicos envolvendo células e câncer, que são importantes para a compreensão do tema e que podem não ser familiares para aqueles que não são especialistas da área de ciências biológicas, e que foram necessários para a realização desse trabalho.

- Alteração epigenética: é uma alteração no padrão de expressão dos genes sem que haja mudança na sequência de DNA.
- Alteração genética : é uma alteração na sequência de DNA.
- Angiogênese: é o processo de formação de novos vasos sanguíneos a partir de vasos pré-existentes.
- Células diplóides: possuem em seu núcleo dois cromossomos de cada tipo. Todas as células do nosso corpo são diplóides, com exceção dos gametas.
- Citoplasma ou hialoplasma: é toda porção existente entre a membrana plasmática e o núcleo.
- Cromossomos: responsáveis pela transmissão dos caracteres hereditários. A espécie humana possui 46 cromossomos. Cada cromossomo abriga inúmeros genes, dispostos em ordem linear ao longo de filamentos.
- Genes: elementos que contêm a informação que determina as características de uma espécie como um todo, bem como as de um indivíduo.
- Meiose: na meiose cada célula-mãe origina quatro células-filhas com a metade do número de cromossomos da célula-mãe.
- Membrana plasmática ou membrana celular: é a película que envolve a célula, separando sua parte interna do material extracelular.

- Mitose: a mitose permite o crescimento do indivíduo, a substituição de células que morreram por outras novas e a regeneração de partes lesadas do organismo. Na mitose cada célula-mãe origina duas células-filhas com o mesmo número de cromossomos da célula-mãe.
- Núcleo: um corpúsculo que contém o material genético e que regula as atividades celulares. É a maior estrutura da célula animal e abriga os cromossomos; é o “centro vital” da célula.
- Telomerase: é a enzima capaz de reconstruir os telômeros.
- Telômeros: são sequências de DNA nas extremidades dos cromossomos que evitam a fusão entre eles. Controlam o número de divisões celulares.
- Tumorigênese: processo através do qual se originam os tumores ou processo que visa explicar a origem de um determinado tumor.

Referências Bibliográficas

- [1] CLARKE, Michael F., BECKER, Michael W. O potencial maligno das células-tronco. **Scientific American Brasil: Câncer - o lado maligno das células-tronco**, n. 51, p. 39-46, agosto, 2006.
- [2] REYA, Tannishtha , MORRISON, Sean J., CLARKE, Michael F., WEISSMAN, Irving L. Stem cells, cancer, and cancer stem cells. **Nature**, v. 414, p. 105-111, novembro, 2001.
- [3] CLARKE, Michael F., FULLER, Margaret. Stem Cells and Cancer: Two Faces of Eve. **Cell**, v. 124, p. 1111-1115, março, 2006.
- [4] PIOTROWSKA, Monika Joanna , ENDERLING, Heiko , HEIDEN, Uwe an der , MACKEY, Michael C. Mathematical Modeling of Stem Cells Related to Cancer. In:———. **Cancer and Stem Cells**. Canada: Nova Science Publishers, Inc, 2008. p. 1-25. ISBN 978-1-60456-478-5.
- [5] HUNTLY, Brian J. P., GILLILAND, D. Gary. Leukaemia stem cells and the evolution of cancer-stem-cell research. **Nature Reviews - Cancer**, v. 5, p. 311-321, abril, 2005.
- [6] HANAHAN, Douglas , WEINBERG, Robert A. The Hallmarks of Cancer. **Cell**, v. 100, p. 57-70, janeiro, 2000.
- [7] WICHMANN, Heinz-Erich , LOEFFLER, Markus. Mathematical model of stem cell regulation. In: WICHMANN, Heinz-Erich , LOEFFLER, Markus. **Mathematical Modeling of Cell Proliferation: Stem Cell Regulation in Hemopoiesis**. Florida: CRC Press, Inc, 1985. p. 31-108. ISBN 0-8493-5503-6.

- [8] GANGULY, R., PURI, I. K. Mathematical model for the cancer stem cell hypothesis. **Cell Prolif**, v. 39, p. 3-14, 2006.
- [9] ALBERTS, Bruce , JOHNSON, Alexander , LEWIS, Julian , RAFF, Martin , ROBERTS, Keith , WALTER, Peter. **Biologia Molecular da Célula**; tradução de Ana Beatriz Gorini da Veiga , et al. 4 ed. Porto Alegre: Artmed, 2004. 1362 p. ISBN 978-85-363-0272-0.
- [10] COOKSON, Clive , et al. Células-tronco - Restauradoras da vida. **Scientific American Brasil: Células-tronco**, n. 39, p. 62-98, agosto, 2005.
- [11] INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER - INCA [online]. 1996. Disponível em: <<http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/inca/portal/home/>> . Acesso em: 10 jan 2010.
- [12] WEINBERG, Robert Allan. **Uma célula renegada: como o câncer começa**; tradução de Maria Luiza X. de A. Borges. Rio de Janeiro: Rocco, 2000. 155 p. ISBN 85-325-1096-5.
- [13] GIBBS, W. Wayt. Desvendando as raízes do câncer. **Scientific American Brasil: As raízes do câncer**, n. 15, p. 38-47, agosto, 2003.
- [14] MACKEY, Michael C. Mathematical models of hematopoietic cell replication and control. In:———. **Hematopoietic Cell Replication and Control**. 1996. p. 149-178.
- [15] TOMLINSON, I. P. M., BODMER, W. F. Failure of programmed cell death and differentiation as causes of tumors: some simple mathematical models. **Medical Sciences**, v. 92, p. 11130-11134, novembro, 1995.
- [16] ASHKENAZI, Rina , GENTRY, Sara N., JACKSON, Trachette L. Pathways to Tumorigenesis - Modeling Mutation Acquisition in Stem Cells and Their Progeny. **Neoplasia**, v. 10, n. 11, p. 1170-1182, novembro, 2008.
- [17] COLIJN, Caroline , MACKEY, Michael C. A mathematical model of hematopoiesis - I. Periodic chronic myelogenous leukemia. **Journal of Theoretical Biology**, v. 237, p. 117-132, junho, 2005.

- [18] BERNARD, Samuel , BÉLAIR, Jacques , MACKEY, Michael C. Oscillations in cyclical neutropenia: new evidence based on mathematical modeling. **Journal of Theoretical Biology**, v. 223, p. 283-298, fevereiro, 2003.
- [19] BÉLAIR, Jacques , MACKEY, Michael C., MAHAFFY, Joseph M. Age-Structured and Two-Delay Models for Erythropoiesis. **Mathematical Biosciences**, v. 128, p. 317-346, 1995.
- [20] MAHAFFY, Joseph M. Age-Structured Modeling of Hematopoiesis. **Technical Report - Centre Recherches Mathematiques**, Universeté de Montreal, CRM-2609, p. 1-21.
- [21] SPENCER, Sabrina L., BERRYMAN, Matthew J., GARCÍA, José A., ABBOTT, Derek. An ordinary differential equation model for the multistep transformation to cancer. **Journal of Theoretical Biology**, v. 231, p. 515-524, setembro, 2004.
- [22] SHEPHERD, Bryan E., GUTTORP, Peter , LANSDORP, Peter M., ABKOWITZ, Janis L. Estimating human hematopoietic stem cell kinetics using granulocyte telomere lengths. **Experimental Hematology**, v. 32, p. 1040-1050, julho, 2004.
- [23] DRIVER, R. D. **Ordinary and Delay Differential Equations**. 1 ed. New York: Springer, 1976. 498 p. ISBN 0-387-90231-7.
- [24] MURRAY, James Dickson. Continuous Population Models for Single Species. In: MURRAY, James Dickson. **Mathematical Biology I: An Introduction**. 3 ed. New York: Springer, 2001. p. 13-30. ISBN 0-387-95223-3.
- [25] SHAY, Jerry W., WRIGHT, Woodring E. Hayflick, his limit, and cellular ageing. **Nature Reviews - Molecular Cell Biology**, v. 1, p. 72-76, outubro, 2000.
- [26] CANO, Maria Isabel Nogueira. A vida nas pontas dos cromossomos. **Ciência Hoje**, v. 39, n. 229, p. 16-23, agosto, 2006.
- [27] BLETTNER, Maria , TAVARES, Juliana. Comportamentos de risco e os novos e promissores tratamentos. **Scientific American Ciência e Saúde: Câncer - um inimigo acuado**, n. 3 - edição especial, p. 35-43, 2006.

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)