

See discussions, stats, and author profiles for this publication at: <https://www.researchgate.net/publication/335224577>

Modelo de dois estágios para simular o crescimento tumoral de células

Conference Paper · September 2018

CITATIONS

0

READS

210

4 authors:

[Neyva Maria Lopes Romeiro](#)

Universidade Estadual de Londrina

89 PUBLICATIONS 165 CITATIONS

SEE PROFILE



[Paulo Laerte Natti](#)

Universidade Estadual de Londrina

115 PUBLICATIONS 186 CITATIONS

SEE PROFILE



[Eliandro Rodrigues Cirilo](#)

Universidade Estadual de Londrina

67 PUBLICATIONS 147 CITATIONS

SEE PROFILE



[Carol Panis](#)

Universidade Estadual do Oeste do Paraná, Francisco Beltrão, Brazil

155 PUBLICATIONS 2,224 CITATIONS

SEE PROFILE

Some of the authors of this publication are also working on these related projects:



Analysis of the effect of new therapies on the immune response induced during acute and chronic phases of American Cutaneous Leishmaniasis [View project](#)



Mesh Generation [View project](#)

Modelo de dois estágios para simular o crescimento tumoral de células

Neyva M.L. Romeiro, Paulo L. Natti, Eliandro R. Cirilo

Departamento Matemática
Universidade Estadual de Londrina
Londrina, Brasil
e-mail: nromeiro@uel.br

Carolina Panis

Laboratório de Biologia de Tumores
Universidade Estadual do Oeste do Paraná
Francisco Beltrão, Brasil
e-mail: carolpanis@hotmail.com

Resumo—Pode-se descrever o crescimento e o desenvolvimento do tumor através de uma modelagem matemática, utilizando equações diferenciais parciais. Assim, este trabalho descreve o modelo dado em Kolev e Zubik-Kowal (2011), que permite estudar as interações do tumor com o tecido circundante. Simula numericamente a evolução bidimensional espaço-tempo da invasão tumoral considerando quatro equações, nos quais representam a densidade de células cancerígenas, a densidade da matriz extracelular (MEC), a concentração das metaloproteinases da matriz (MMP) e a concentração dos inibidores teciduais de metaloproteinases (TIMP). O método de diferenças finitas é empregado para discretizar os termos das equações do modelo, onde no termo temporal da equação que descreve a densidade das células cancerígenas, será utilizado um método de dois estágios e no termo espacial diferenças central. A vantagem desta técnica consiste na utilização de intervalos de tempo maiores em relação a métodos explícitos, ainda, resulta em uma quantidade menor de iterações na resolução do sistema linear, do que o método de Crank-Nicolson, para obter a mesma ordem de convergência. Quanto aos termos temporais e espaciais das demais equações, estes, serão discretizados utilizando diferenças finitas para frente e central, respectivamente. Os resultados numéricos demonstram que o modelo descreve características importantes das interações entre as células cancerígenas e as demais variáveis, indicando que a competição por nutrientes é um fator fundamental para a formação dos tumores.

Palavras-chave—câncer; modelo matemático; diferenças finitas; simulação numérica;

I. INTRODUÇÃO

O câncer é uma das principais causas de morte no mundo. No Brasil as mortes aumentaram 31%, enquanto que a média geral foi de 22%, comparando os últimos 15 anos desde o início do século, conforme os dados da OMS (Organização Mundial de Saúde). O INCA (Instituto Nacional de Câncer – José de Alencar Gomes da Silva) e o Ministério da Saúde estimam

uma ocorrência de, aproximadamente, 600 mil novos casos no Brasil, por meio de resultados de estudo abrangendo o biênio 2018-2019, sendo as estimativas para o ano de 2019 similares às de 2018. Tem-se que o câncer pode ser definido como um conjunto de doenças, onde cada uma possui características e fatores de risco próprios, cujo denominador comum é a reprodução desordenada de células, assim, é considerado tumor uma colônia de células cancerosas.

Sabe-se que em tecidos normais, as células aderem-se umas às outras e também à matriz extracelular (MEC). A MEC é constituída principalmente por colágeno que fica misturado com outras substâncias. A adesão entre células depende de vários fatores, entre eles, de uma categoria de proteínas. Ambas as interações de adesão levam sinais reguladores que influenciam as atividades celulares para o interior da célula. Por exemplo, a ausência de adesão com a MEC inibe a proliferação celular ao mesmo tempo que a privação de adesão pode disparar a apoptose (morte celular). Nas células cancerígenas ambos os mecanismos de adesão são desregulados. O processo de invasão da MEC, que precede as metástases, envolve a produção e ativação de uma série de enzimas e também a reestruturação do citoesqueleto para a formação de pseudópodes nas células cancerosas. Estas enzimas são responsáveis pela degradação da MEC. Entre as principais substâncias que participam do processo de invasão, destacam-se as metaloproteinases da matriz (MMP), enzimas que degradam a MEC; os inibidores teciduais de metaloproteinases (TIMP), substâncias que inibem metaloproteinases. Estudos mostram que ao invadir a MEC, a célula cancerígena forma pseudópodes. A ponta deste pseudópode contém a MMP ativada que, na presença de um determinado TIMP, torna-se um receptor e ativador de uma outra metaloproteinase (MMP-2) produzida por fibroblastos e células endoteliais do estroma. Por outro lado,

a proteólise (degradação) da MEC libera fatores de crescimento e outras proteínas que alteram a adesão. Enquanto a célula invasora migra através da MEC, o complexo de enzimas, moléculas inibidoras e receptoras da frente de invasão alternam entre adesão, liberação e processo de degradação [1]- [3]. Com isto, pode-se verificar a complexidade envolvida nos processos de invasão das células, nos quais tanto células cancerígenas quanto as normais (induzidas pelas cancerosas) participam. Porém, através de simplificações de alguns dos parâmetros, pode-se descrever o crescimento e o desenvolvimento do tumor utilizando uma modelagem matemática.

Este trabalho descreve o modelo dado em Kolev e Zubik-Kowal (2011) que permite estudar as interações do tumor com o tecido circundante para analisar o crescimento de um tumor invasivo [4]. O modelo é descrito por quatro equações diferenciais parciais, nos quais representam a densidade de células cancerígenas, a densidade da matriz extracelular (MEC), a concentração das metaloproteinasas da matriz (MMP) e a concentração dos inibidores teciduais de metaloproteinasas (TIMP). O método de diferenças finitas é empregado para discretizar os termos das equações do modelo, onde no termo temporal da equação que descreve a densidade das células cancerígenas, será utilizado um método de dois estágios e no termo espacial diferenças central. O método de dois estágios consiste em introduzir um nível de tempo intermediário entre os níveis k e $k + 1$, resultando nos estágios explícito e implícito, respectivamente. A vantagem desta técnica consiste na utilização de intervalos de tempo maiores em relação a métodos explícitos, ainda, resulta em uma quantidade menor de iterações do sistema linear, do que o método de Crank-Nicolson, para obter a mesma ordem de convergência [5]. Quanto aos termos temporais e espaciais das demais equações, estes, serão discretizados utilizando diferenças finitas para frente e central, respectivamente.

II. MODELO MATEMÁTICO

O modelo matemático, apresentado em Kolev e Zubik-Kowal (2011) avalia as interações entre as células cancerígenas, a MEC a capacidade metastática de células cancerígenas, descrevendo a evolução dos inibidores endógenos de tal forma a analisar o crescimento de um tumor invasivo [4], considerando a evolução do espaço x e do tempo t . Este modelo, vem sendo avaliado por outros pesquisadores como [6]- [8]. Neste trabalho, será apresentados resultados numéricos do modelo considerando a evolução bidimensional do espaço, (x, y) e do tempo t .

A modelagem matemática consiste em um sistema bidimensional de equações diferenciais parciais não lineares acopladas que representam a evolução temporal e espacial da densidade das células cancerígenas, densidade de matriz extracelular (MEC), concentração da metaloproteinasas de matriz (MMP) e concentração dos inibidores tisulares endógenos de metaloproteinasas (TIMP).

Por simplicidade, o modelo é apresentado pelas variáveis n ,

f , m e u , que representam, densidade das células cancerígenas, MEC, MMP e TIMP, respectivamente. As variáveis n , f , m e u dependem do tempo e das variáveis espaciais (x, y) . Ainda, o modelo estabelece que a migração das células tumorais cria gradientes espaciais que direcionam a migração de células invasivas por um mecanismo denominado haptotaxia [8], [9], outros processos envolvidos no modelo encontram-se especificados na equações (1)-(4)

$$\frac{\partial n}{\partial t} = \underbrace{d_n \nabla^2 n}_{\text{difusão}} - \underbrace{\gamma \nabla \cdot (n \nabla f)}_{\text{haptotaxia}} + \underbrace{\mu_1 n(1 - n - f)}_{\text{proliferação}} \quad (1)$$

$$\frac{\partial f}{\partial t} = - \underbrace{\eta m f}_{\text{degradação}} + \underbrace{\mu_2 n(1 - n - f)}_{\text{renovação}} \quad (2)$$

$$\frac{\partial m}{\partial t} = \underbrace{d_m \nabla^2 m}_{\text{difusão}} + \underbrace{\alpha n}_{\text{produção}} - \underbrace{\theta u m}_{\text{neutralização}} - \underbrace{\beta m}_{\text{decaimento}} \quad (3)$$

$$\frac{\partial u}{\partial t} = \underbrace{d_u \nabla^2 u}_{\text{difusão}} + \underbrace{\xi f n}_{\text{inibe a produção}} - \underbrace{\theta u m}_{\text{neutralização}} - \underbrace{\rho u}_{\text{decaimento}} \quad (4)$$

onde d_n , d_m e d_u são as constantes de difusão da densidade das células cancerígenas, de MMP e de TIMP, respectivamente.

A taxa de proliferação das células tumorais e a taxa de crescimento da MEC são representadas por μ_1 e μ_2 , enquanto que γ , μ_1 , μ_2 , α , η , ξ , θ , β e ρ são constantes positivas [4], [6]- [8].

Para avaliar a influência entre as interações envolvendo a densidade das células tumorais n , densidade da matriz extracelular f e as concentrações de proteínas m e do inibidor endógeno u , considera-se um domínio em $0 \leq x, y \leq L$, condições de contorno do tipo Dirichet, de tal forma que se tenha um fluxo nulo na fronteira e condições iniciais dadas por

$$n(x, y, 0) = \exp\left(-\frac{r^2}{\epsilon}\right) \quad (5)$$

$$f(x, y, 0) = 1 - 0.5n(x, y, 0) \quad (6)$$

$$m(x, y, 0) = 0.5n(x, y, 0) \quad (7)$$

$$u(x, y, 0) = 0 \quad (8)$$

sendo $(x, y) \in [0, L] \times [0, L]$ e r é considerado no centro da geometria definido por $r = \sqrt{(x - L/2)^2 + (y - L/2)^2}$.

III. MODELO NUMÉRICO

O método de diferenças finitas é empregado para discretizar os termos das equações do modelo, equações (1)-(4). No termo temporal da equação (1), que descreve a densidade das células cancerígenas, utiliza-se um método de dois estágios [5], no qual consiste em introduzir um nível de tempo intermediário entre os níveis k e $k + 1$ resultando nos estágios explícito e implícito, descritos por

$$\left(\frac{\partial n}{\partial t}\right)_{i,j}^k = \frac{(n)_{i,j}^{k+1/2} - (n)_{i,j}^k}{\Delta t}, \quad (9)$$

e,

$$\left(\frac{\partial n}{\partial t}\right)_{i,j}^{k+1} = \frac{(n)_{i,j}^{k+1} - (n)_{i,j}^{k+1/2}}{\Delta t}, \quad (10)$$

respectivamente. Nos termos temporais de (2)-(4) é utilizado diferenças finitas para frente.

Quanto aos termos espaciais de primeira ordem, presentes apenas em (1), e de segunda ordem, presente em todas as equações do modelo, estes serão discretizados utilizando diferenças finitas centrais.

A. Estágio explícito

Substituindo (9) em (1) e considerando as demais discretizações no nível de tempo k em um ponto (i, j) , tem-se o estágio explícito do método de dois estágios, dado por

$$(n)_{i,j}^{k+1/2} = (n)_{i,j}^k + \Delta t[d_n \nabla^2 (n)_{i,j}^k - \gamma \nabla \cdot (f)_{i,j}^k + \mu_1 (n)_{i,j}^k (1 - (n)_{i,j}^k - (f)_{i,j}^k)]. \quad (11)$$

Agora, utilizado diferenças finitas para frente no termo temporal de (2)-(4) e considerando as demais discretizações no nível de tempo k em um ponto (i, j) , tem-se

$$(f)_{i,j}^{k+1} = (f)_{i,j}^k + \Delta t[\eta (m)_{i,j}^k (f)_{i,j}^k + \mu_2 (n)_{i,j}^k (1 - (n)_{i,j}^k - (f)_{i,j}^k)], \quad (12)$$

$$(m)_{i,j}^{k+1} = (m)_{i,j}^k + \Delta t[d_m \nabla^2 (m)_{i,j}^k + \alpha (n)_{i,j}^k - \theta (u)_{i,j}^k (m)_{i,j}^k - \beta (m)_{i,j}^k], \quad (13)$$

$$(u)_{i,j}^{k+1} = (u)_{i,j}^k + \Delta t[d_u \nabla^2 (u)_{i,j}^k + \xi (f)_{i,j}^k (n)_{i,j}^k - \theta (u)_{i,j}^k (m)_{i,j}^k - \rho (u)_{i,j}^k]. \quad (14)$$

B. Estágio implícito

Substituindo (10) em (1) e considerando as demais discretizações no nível de tempo $k+1$ em um ponto (i, j) , tem-se o estágio implícito do método, dado por

$$(n)_{i,j}^{k+1} = (n)_{i,j}^{k+1/2} + \Delta t[(d_n \nabla^2 (n)_{i,j}^{k+1} - \gamma \nabla \cdot (f)_{i,j}^{k+1} + \mu_1 (n)_{i,j}^{k+1} (1 - (n)_{i,j}^{k+1} - (f)_{i,j}^{k+1})]. \quad (15)$$

As equações (11)-(15), representam as discretizações do modelo dado em (1)-(4), nos quais geram as soluções numéricas das densidades das células cancerígenas e da MEC e , das concentrações de MMP e de TIMP. Para a solução do sistema linear de equações envolvido no estágio implícito, utiliza-se o método de Gauss-Seidel.

IV. RESULTADOS NUMÉRICOS

Com o objeto de avaliar o comportamento das densidades das células cancerígenas e da MEC e , das concentrações de MMP e de TIMP no espaço e no tempo, utiliza-se uma geometria retangular em um domínio $\Omega = [0, L] \times [0, L]$, $L = 1$, com $\Delta x = \Delta y = 0.02$, $\Delta t = 0.0025$, com condições de fronteiras nulas e condições iniciais dadas em (5)-(8). Para os resultados numéricos, considerou-se os valores dos parâmetros $d_n = 0.001$, $d_m = 0.001$, $d_u = 0.001$, $\mu_1 = 0.5$, $\mu_2 = 0.1$, $\alpha = 0.1$, $\xi = 0.03$, $\theta = 0.05$, $\rho = 0.07$, $\beta = 0.07$, $\epsilon = 0.01$ e $\eta = 10$. Para avaliar o efeito causado pelo processo de difusão e a influência da migração por haptotaxia, modelados pelos termos $d_n \nabla^2 n$ e $\gamma \nabla \cdot (n \nabla f)$ em (1), utiliza-se dois valores para γ , sendo $\gamma = 0.005$ e $\gamma = 0.01$ [4].

Na Figura 1 tem-se os resultados da simulação numérica do sistema de equações (1)-(4) descrevendo as interações entre as células tumorais, MEC, MMP e células endógenas inibidoras (TIMP), para $\gamma = 0.005$ e para os tempos $t = 1$, $t = 4$ e $t = 15$.

Observa-se, na Figura 1, um aumento da densidade celular no centro do tumor, primeira coluna. Verifica-se ainda que o processo de invasão da MEC, segunda coluna, produz e ativa uma série de enzimas, entre elas a MMP e a TIMP, terceira e quarta coluna, respectivamente. Concentrações maiores de MMP e TIMP encontram-se localizadas nas regiões onde a MEC não está totalmente degradada e consequentemente, concentrações menores em regiões onde a degradação já está efetivamente desenvolvida. Por fim, pode-se observar a formação de pequenos aglomerados de células tumorais, definido como "*clusters*", como resultado da difusão e migração por haptotaxia, Figura 1 ao centro da primeira coluna.

Uma percepção dos resultados apresentados na Figura 1 pode ser observado realizando um corte horizontal no centro do domínio, ao longo do eixo bidimensional, gerando os perfis das soluções, Figura 2.

Verifica-se, Figura 2, que os perfis apresentados ao longo do tempo $t = 0$ até $t = 15$, mostram que, com o avanço do tempo, as células cancerígenas, representadas por n , se dispersam ao longo do eixo x e a concentração de MMP, descrita por m , aumenta nos locais onde as células cancerígenas migram. Também, a migração da MEC, representada por f , produz inibidores endógenos u , sendo que a maior concentração de u encontra-se localizada nas regiões onde a MEC não está totalmente degradada e concentrações menores em regiões onde a degradação já está efetivamente desenvolvida. Verifica-se também, de forma mais evidente a formação dos pequenos "*clusters*", surgindo em $t = 1$ e desaparecendo quase que completamente em $t = 10$. Por fim, pode-se observar que para $t = 15$, a MEC tomou conta de quase toda a região analisada, Figuras 1 e 2, consequentemente o valor da concentração de TIMP diminuiu.

Para avaliar o efeito causado pelo processo de difusão e a influência da migração por haptotaxia, apresenta, na Figura 3 os resultados da simulação numérica do sistema de equações (1)-

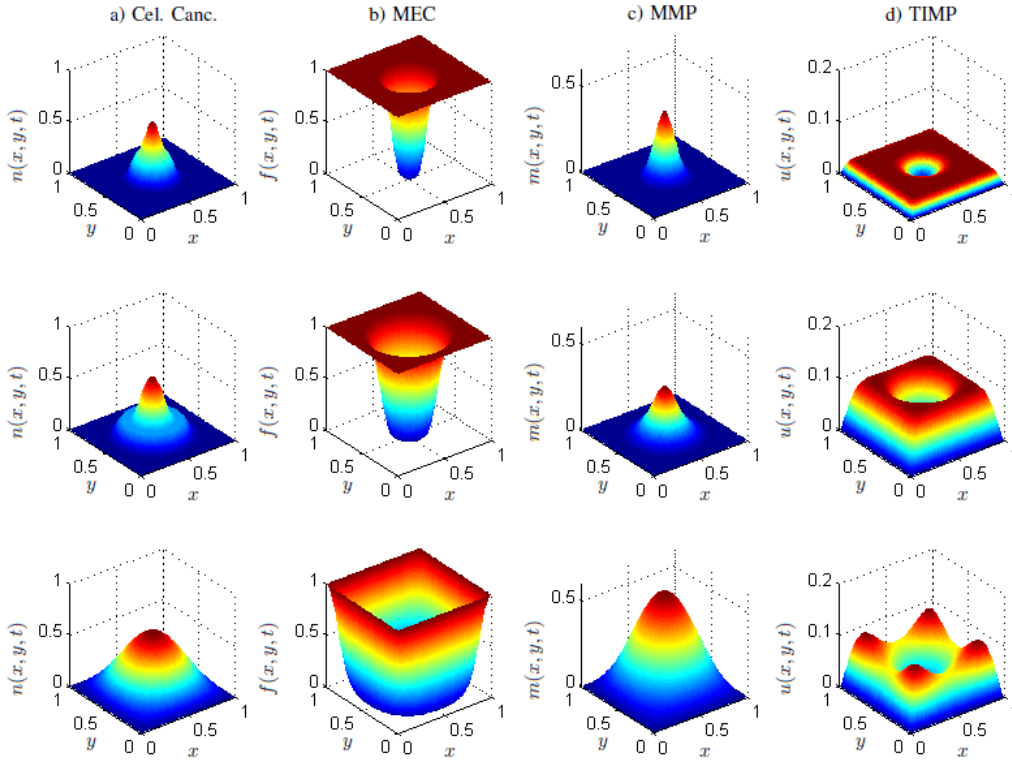


Figura 1: Evolução espaço tempo sendo: primeira linha $t = 1$, segunda linha $t = 4$ e terceira linha $t = 15$. Para as soluções utilizou-se $\gamma = 0.005$, onde as colunas descrevem: células tumorais, MEC, MMP e TIMP, respectivamente.

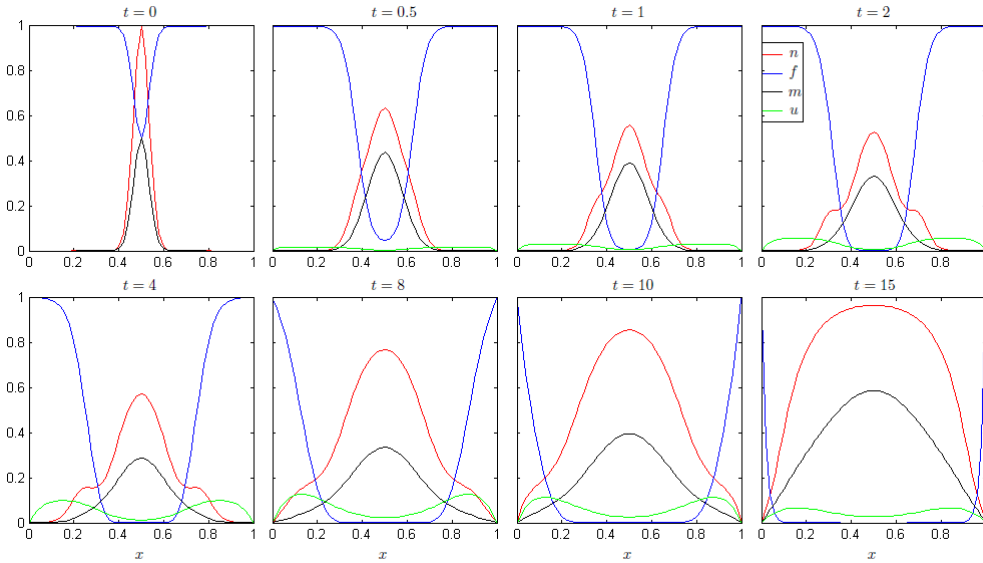


Figura 2: Densidade das células cancerígenas (vermelho), densidade da MEC (azul), concentração de MMP (preto) e concentração de TIMP (verde), para $t = 0$, $t = 0.5$, $t = 1$, $t = 2$, $t = 4$, $t = 8$, $t = 10$ e $t = 15$, considerando $\gamma = 0.005$.

(4) descrevendo as interações entre as células tumorais, MEC, MMP e células endógenas inibidoras (TIMP), para $\gamma = 0.01$ e para, $t = 1$, $t = 4$ e $t = 15$. Observando que neste exemplo, o valor de γ é o dobro, consequentemente, processo de invasão é acelerado.

Os resultados numéricos, para $\gamma = 0.01$, mostram *clusters* mais acentuados, Figura 3 coluna 1, criados na borda de ataque do tumor como resultado da difusão e migração por haptotaxia, como já era esperado, porém após um certo tempo estes *clusters* se dispersam.

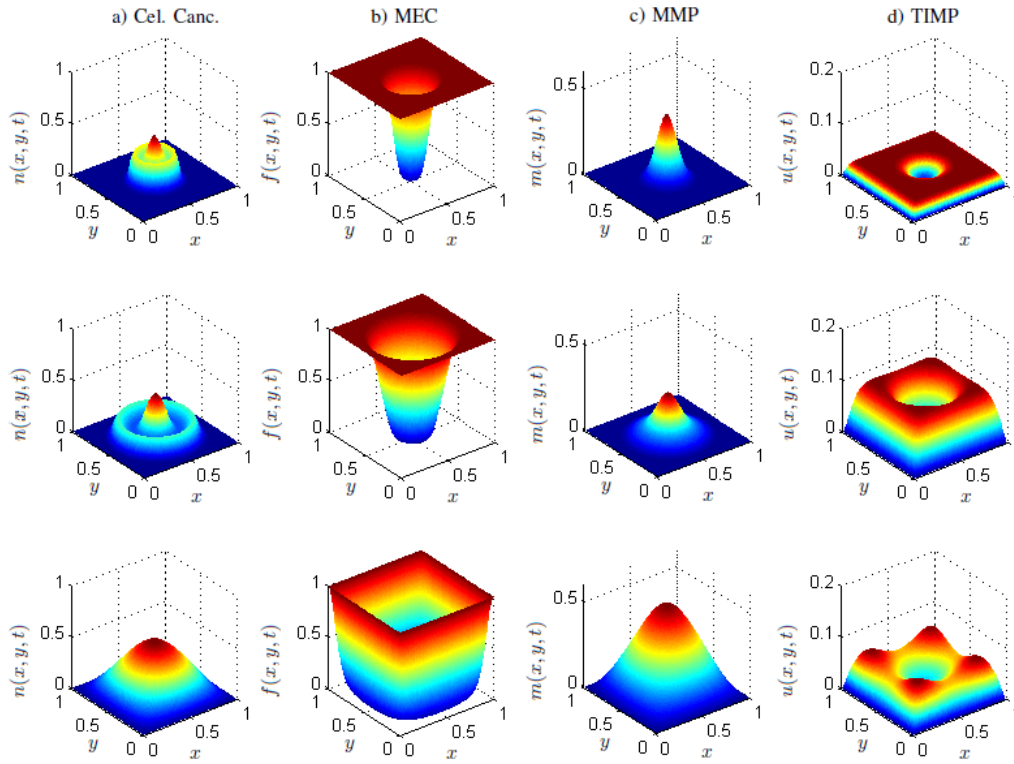


Figura 3: Evolução espaço tempo sendo: primeira linha $t = 1$, segunda linha $t = 4$ e terceira linha $t = 15$. Para as soluções utilizou-se $\gamma = 0.01$, onde as colunas descrevem: células tumorais, MEC, MMP e TIMP, respectivamente.

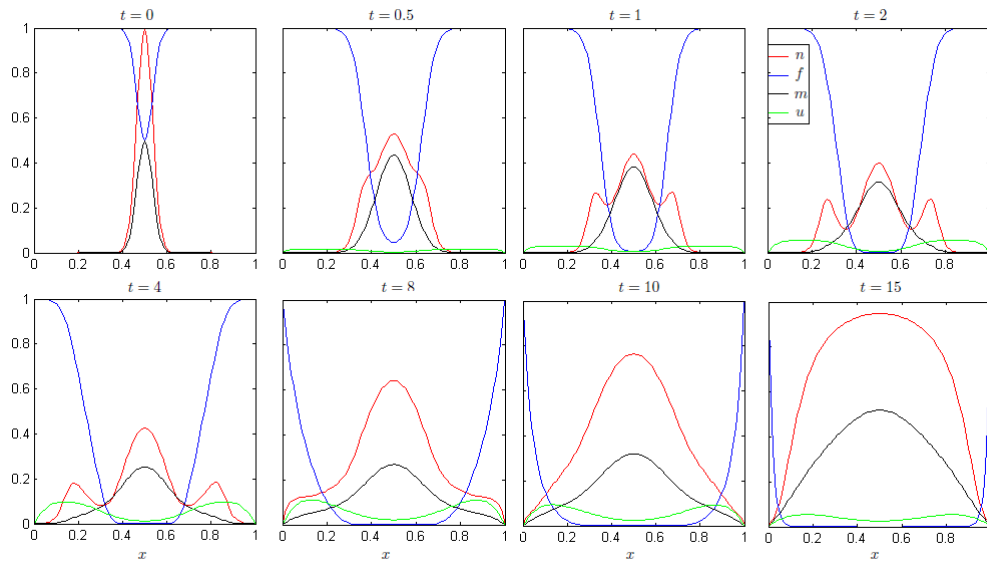


Figura 4: Densidade das células cancerígenas (vermelho), densidade da MEC (azul), concentração de MMP (preto) e concentração de TIMP (verde), para $t = 0$, $t = 0.5$, $t = 1$, $t = 2$, $t = 4$, $t = 8$, $t = 10$ e $t = 15$, considerando $\gamma = 0.01$.

Novamente, para uma percepção dos resultados apresentados na Figura 3, realiza-se um corte horizontal no centro do domínio gerando os perfis das soluções, Figura 4. Resultados similares aos observados na Figura 2, encontram-se na Figura 4, porém com uma definição maior dos *clusters*, devido ao

valor de γ ser maior. Assim, pode-se verificar um aumento da densidade celular que migra da MEC e acelera o processo de degradação, como ilustram as Figuras 2 e 3, para $t = 2$, $t = 4$.

V. CONCLUSÕES

Apresentou-se neste trabalho o desenvolvimento de um modelo bidimensional que descreve o crescimento e o desenvolvimento do tumor. As equações do modelo foram discretizadas por meio do método de diferenças finitas, sendo empregado um método de dois estágios para descrever a densidade das células cancerígenas. Foi observado que o modelo numérico descreveu características importantes das interações entre as células cancerígenas e as demais variáveis, indicando que a competição por nutrientes é um fator fundamental para a formação dos tumores.

REFERÊNCIAS

- [1] L. A. Liotta, Cancer cell invasion and metastasis, *Sci. Am.* 266 (2), pp. 54, 1992.
- [2] J. Folkman, The vascularization of tumors, *Sci. Am.* 234 (5), 59, 1976.
- [3] S. C. J. Ferreira, *Modelos de Reação Difusão para o Crescimento de Tumores*, Tese de doutorado, Universidade Federal de Minas Gerais, 2003.
- [4] M. Kolev and B. Zubik-Kowal, Numerical Solutions for a Model of Tissue Invasion and Migration of Tumour Cells. *Computational and Mathematical Methods in Medicine*, v. 2011, 2011.
- [5] E. B. Silva, Método de discretização multiestágios através dos aproximantes de Padé, Dissertação de mestrado, Universidade Estadual de Londrina, 2018.
- [6] Muhammad Sabir, Abdullah Shah, Wazir Muhammad, Ijaz Ali, Peter Bastian, A mathematical model of tumor hypoxia targeting in cancer treatment and its numerical simulation, *Computers and Mathematics with Applications*, v. 74, pp. 3250-3259, 2017.
- [7] M.A. J. Chaplain and A. R. A. Anderson, Mathematical modelling of tissue invasion, 2003. [Online]. Available: <http://www.crcnetbase.com/doi/abs/10.1201/9780203494899.ch10>
- [8] M. A. J. Chaplain, L. Graziano, and L. Preziosi, Mathematical modelling of the loss of tissue compression responsiveness and its role in solid tumour development, *Mathematical Medicine and Biology*, vol. 23, no. 3, pp. 197–229, 2006.
- [9] Youshan Tao and Chun Cui, A density-dependent chemotaxis–haptotaxis system modeling cancer invasion, *J. Math. Anal. Appl.*, v. 367, pp. 612–624, 2010.