



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
INSTITUTO DE MATEMÁTICA, ESTATÍSTICA E COMPUTAÇÃO
CIENTÍFICA

Modelagem Matemática do Comportamento de Tumores em fase Pré-Metástase

Gabriela Alves Gomes Delavald RA:197588
João Luiz Santos Gomes RA:199657
Marina de Souza Ripper RA:183930
Vinícius Oliveira Martins RA:206853

04 de Fevereiro de 2020.

Conteúdo

1	Definições e Introdução Biológica	2
1.1	Mecanismo Clássico de Desenvolvimento do Câncer	2
1.2	Introdução Biológica	3
2	O Modelo Matemático	4
2.1	Descrição do Modelo	5
2.2	Existência e Unicidade	7
2.3	Método de Crank-Nicolson	8
2.4	Simulações Numéricas	9
3	Conclusão	9

1 Definições e Introdução Biológica

Células dos organismos vivos desenvolvem-se anormalmente a todo momento cabendo ao sistema imune do próprio organismo combatê-las. No entanto, por muitos motivos, uma célula anômala pode proliferar-se e, caso não for possível contê-la, será formado um aglomerado destas células o qual poderá desenvolver-se com crescimento irregular em algum tipo de tecido. Este aglomerado é conhecido como tumor, que pode acontecer em qualquer região do corpo. Alguns tecidos são mais sujeitos a possuir um tumor cujo crescimento pode variar conforme a região, o órgão ou tecido.

Vamos tomar como exemplo o fígado, cujas células base são os hepatócitos que fazem o fígado funcionar. Essas células podem, por algum motivo, transformar-se em uma célula diferente à partir de uma mudança genética, e assim, essa célula pode não estabelecer a função que ela precisa como também pode ser nociva aos tecidos próximos.

Neste sentido, um câncer pode ser configurado por um tumor maligno por produzir substâncias prejudiciais, como também pode ser maligno por não funcionar ou ainda ocupar um espaço físico e obstruir por exemplo vasos sanguíneos. No geral, o câncer tem várias maneiras de prejudicar o organismo.

1.1 Mecanismo Clássico de Desenvolvimento do Câncer

1. Célula iniciada.<https://www.overleaf.com/project/5e3829d16595130001de9b41>
2. Alteração do DNA da célula por algum fator carcinogênico. Este pode ser um fator genético ou exógeno (ex.: tabaco) que irá induzir a alteração da célula .
3. Essa célula diferenciou-se erroneamente (lembrando que o DNA vai configurar toda a produção extracelular e intracelular).
4. O organismo não combate esta célula anômala.
5. A célula continuará sua proliferação surgindo, então, um aglomerado de células problemáticas. Desta maneira, se este grupo continuar a progredir em proporções cada vez maiores , temos a configuração de um câncer.
6. O tumor cresce até certo ponto em que este recorre à meios para obter principalmente oxigênio e mais nutrientes para sobreviver no organismo. Os meios são descritos a seguir:
 - Angiogênese
O tumor, através de substâncias produzidas, induz a formação de novos vasos que levam oxigênio e nutrientes a ele. Assim, ele pode causar a morte de tecidos próximos por falta de irrigação sanguínea. Esses vasos são característicos por serem muito tortuosos, dificultando por exemplo a injeção de medicamentos.
 - Metástase
Acontece quando o tecido do câncer invade outros locais do corpo, onde começa a proliferar-se.

Essas células cancerígenas, para desencadearem metástase, espalham-se através da corrente sanguínea ou do sistema linfático evitando as defesas do sistema imune e, então, alcançam outros órgãos. Alguns tumores, por exemplo, conseguem produzir proteínas em sua superfície as quais enganam o sistema imune, que acaba por não o considerar uma ameaça.

As células de metástase também criam um microambiente que facilita a angiogênese e a proliferação, resultando em tumores secundários malignos.

Sabe-se que existem cânceres que são mais propensos a resultarem em metástase e cânceres que são mais propensos a alcançar, através de metástase, determinados lugares. Muitas vezes um câncer já é diagnosticado como uma metástase ou até através de uma metástase. Estima-se que a metástase é responsável por 90% dos óbitos relacionados a algum tipo de câncer (veja [8]).

Como o câncer está diretamente associado a uma alteração genética. Temos 2 tipos de fatores desencadeadores dessa alteração:

- Fatores não modificáveis, genéticos.

No nosso corpo temos genes supressores de tumor e alguns que desencadeiam no tumor. Existem genes, que caso "reparem" em uma célula anormal, fazem tanto a supressão da replicação dessa célula como o reparo do DNA. Em alguns casos existem genes que já conhecemos e podemos fazer uma alteração específica para ser passada de geração em geração, como é o caso dos genes BRCA1 e BRCA2 do Câncer de mama.

- Fatores modificáveis:

São fatores exógenos que irão propiciar uma alteração celular maior.

Ex.: Tabaco, alto consumo de carne vermelha, infecções virais.

Uma pessoa saudável também pode vir a ter um Câncer específico. Existem tumores, por exemplo, que são decorrentes de uma permutação aleatória e portanto não ligados a histórico familiar.

1.2 Introdução Biológica

A progressão de um tumor requer uma contínua interação entre as células tumorais e a denominada Matriz Extracelular (ECM). A ECM pode ser definida como uma porção não celular de um tecido, composta por uma rede de macromoléculas (principalmente proteínas e polissacarídeos) secretadas pelas células adjacentes permitindo um suporte bioquímico e estrutural (veja [9]).

A composição, a forma e a organização da matriz mudam de acordo com o tecido e suas necessidades, no entanto, a comunicação e a adesão celular são as mesmas, e as proteínas regulatórias e estruturais da ECM funcionam de modo a regular uma grande variedade de processos celulares, tanto positivamente quanto negativamente.

Toda célula possui receptores que são apropriados para o ambiente em que está, e a interação desses receptores com os componentes da ECM influencia o formato da célula, seu comportamento e a resposta a moléculas solúveis como fatores de crescimento e citocinas

(responsáveis pela emissão de sinais entre as células durante o desencadeamento das respostas imunes).

É importante ressaltar que a ECM, dependendo do contexto, pode ativamente regular processos celulares como crescimento, morte, adesão, migração, invasão, expressão genéticas e diferenciação. Esses eventos celulares em troca regulam os processos fisiológicos como desenvolvimento embrionário, morfologia dos tecidos, angiogênese e também processos como transformação e metastase.

Em geral sinais controlados pela ECM garantem que as células se dividam e se diferenciem apenas quando o organismo precisa, então, como o comportamento de um tumor maligno é caracterizado pela sua tendência de atravessar barreiras do tecido, se misturar com células de diferentes compartimentos e metastatizar para lugares longínquos, é preciso que para que ocorra o comportamento invasivo, as células tumorais remodelam a matriz para facilitar a comunicação e escapar do controle do microambiente.

Esse remodelamento é caracterizado pela ruptura da matriz a partir de uma degradação de suas proteínas (proteólise) por enzimas como as denominadas MDEs (*Matrix Degradative Enzymes*) e também pode incluir interações que levam à proliferação celular, perturbações estruturais e a evasão da apoptose (morte celular normal que permite a manutenção controlada do número de células em um determinado tecido).

É importante apontar também que os fragmentos derivados da ação da MDEs, podem agir como moléculas pré-angiogênicas, de modo a induzir migrações celulares endoteliais envolvidas na angiogênese.

O foco deste estudo é assim analisar o processo e o efeito do remodelamento do microambiente que envolve o tumor (proteólise da matriz extracelular).

2 O Modelo Matemático

Neste trabalho propusemos um modelo matemático para estudar as interações entre as células cancerígenas genéricas e a matriz extra celular (ECM).

Primeiramente supusemos que o tumor esteja em um estágio avançado de crescimento avascular, isto é, sem a irrigação via vasos sanguíneos próximos para colhimento de oxigênio e nutrientes. Dessa maneira, encontrando-se em um meio limitante para seu desenvolvimento, o tumor passa a atacar tecidos circundantes.(veja [6]).

Em um certo ponto, o tumor iniciará o recrutamento de novos vasos para se desenvolver, o nosso modelo foca primordialmente na interação do tumor com o tecido que o envolve, e portanto, não sua relação com a vasculatura. Porém, à princípio nosso modelo pode ser expandido para tais interações dado que, de forma geral funcionará igual para tumores avasculares e vasculares.

Seguindo este sentido, considerando que a densidade de células e moléculas seja grande o bastante, a modelagem será feita a partir de equações diferenciais parciais (EDPs). Um sistema de equações será elaborado para entendermos melhor a dinâmica entre Tumor-ECM através das enzimas degradativas (MDEs) e os inibidores mencionados anteriormente.

2.1 Descrição do Modelo

Vamos considerar as seguintes variáveis do modelo:

- $n(\mathbf{x}, t)$: densidade de células cancerígenas
- $f(\mathbf{x}, t)$: densidade da matriz extra-celular
- $m(\mathbf{x}, t)$: concentração de MDEs
- $u(\mathbf{x}, t)$: concentração de inibidores

onde $f, n, m, u : \Omega \subset \mathbb{R}^{n+1} \rightarrow \mathbb{R}$ são funções contínuas dependentes espacialmente de $\mathbf{x} = (x_1, \dots, x_n)$ e do tempo t .

Agora considere que as células que compõem o tumor se movimentam em relação a um gradiente negativo de concentração. Isso significa que as células se movem, por difusão simples, dos lugares de maiores concentrações para menores concentrações na medida que disputam por recursos locais. Com isso, existe um fluxo difusivo dado por

$$\mathbf{J}_1 = -D_n \nabla n$$

onde $D_n > 0$ é a constante de difusão. É importante ressaltar que o gradiente será calculado sempre em função das coordenadas espaciais.

Além disso, a degradação da matriz extra-celular resulta na produção de moléculas altamente atrativas para as células do tumor. O movimento das células pela ECM através deste gradiente de moléculas é chamado de haptotaxia (veja [4]). Dessa maneira, temos um outro fluxo na direção da variação da densidade da ECM dado por:

$$\mathbf{J}_2 = \alpha n \nabla f$$

onde $\alpha > 0$. Note que a presença de n na expressão se deve ao fato de que durante a haptotaxia as células tem sua motilidade maior em grupos. Logo, pela lei de conservação das massas temos

$$\frac{\partial n}{\partial t} + \nabla \cdot \mathbf{J} = 0.$$

onde $\mathbf{J} = \mathbf{J}_1 + \mathbf{J}_2$. Somando os fluxos e seguindo as propriedades do operador divergente, podemos supor como modelo de migração das células de câncer a seguinte expressão:

$$\frac{\partial n}{\partial t} = D_n \nabla^2 n - \alpha \nabla \cdot (n \nabla f) + g(n, f, u) \quad (1)$$

onde g representa a proliferação das células de câncer. Se $g \equiv 0$, temos um modelo que consideramos apenas a migração espacial das células do tumor em contato com a ECM.

Em seguida, o processo de degradação da ECM através da interação com as MDEs pode ser dado por

$$\frac{\partial f}{\partial t} = \delta m f + h(f) \quad (2)$$

onde $\delta > 0$ e h representa alguma forma de regeneração da ECM.

O comportamento das concentrações de enzimas e inibidores são semelhantes. Estes se movimentam por difusão no tecido, são produzidos pelo tumor e ECM respectivamente e

passam por um processo de decaimento. Ainda, precisamos considerar que a função dos inibidores é justamente neutralizar a ação de MDEs. Neste sentido podemos considerar o seguinte modelo:

$$\begin{cases} \frac{\partial m}{\partial t} &= D_m \nabla^2 m + \alpha n - \sigma m u - \beta m \\ \frac{\partial u}{\partial t} &= D_u \nabla^2 u + \theta m - \sigma m u - \lambda u \end{cases} \quad (3)$$

onde D_m e D_u são as constantes difusivas, α e θ são taxas de produção, σ é a taxa de neutralização das enzimas e β e λ são as taxas de decaimento. Todas as constantes mencionadas são não-negativas.

Finalmente, obtemos um sistema não-linear de equações diferenciais parciais que é satisfeito em um domínio a partir das condições iniciais e de contorno. Sendo assim, como vamos resolver este sistema numericamente, supomos que o sistema está adimensionalizado (veja [6]) e teremos o seguinte:

$$\begin{cases} \frac{\partial n}{\partial t} &= d_n \nabla^2 n - \alpha \nabla \cdot (n \nabla f) + g(n, f, u) \\ \frac{\partial f}{\partial t} &= \delta m f + h(f) \\ \frac{\partial m}{\partial t} &= d_m \nabla^2 m + \alpha n - \sigma m u - \beta m \\ \frac{\partial u}{\partial t} &= d_u \nabla^2 u + \theta m - \sigma m u - \lambda u \end{cases} \quad (4)$$

Neste trabalho tomaremos h e g identicamente nulas para facilitar alguns processos. Iremos considerar a resolução unidimensional e bidimensional do problema. Para estes casos o sistema é satisfeito espacialmente em $\Omega = [0, 1]$ e $\Omega = [0, 1] \times [0, 1]$ respectivamente e temporalmente em $[0, t_0]$. Ainda consideramos que também é satisfeita as seguintes condições de contorno

$$\frac{\partial n(x, t)}{\partial \eta} = \frac{\partial f(x, t)}{\partial \eta} = \frac{\partial m(x, t)}{\partial \eta} = \frac{\partial u(x, t)}{\partial \eta} = 0 \quad , \quad x \in \partial\Omega$$

isto é, os fluxos das concentrações de células cancerígenas, enzimas e inibidores são nulos no bordo do domínio. Isso significa que todas as interações entre as quantidades analisadas serão locais e não poderão sair do microambiente de estudo.

Para determinar as condições iniciais, assumimos que o câncer encontra-se em um certo estágio de desenvolvimento. Ou seja, existe uma concentração inicial cuja distribuição, no caso unidimensional, é dada por

$$n(x, 0) = \exp \left[\frac{x^2}{v} \right] , \quad x \in [0, 1]$$

e no caso bidimensional

$$n(x, y, 0) = \exp \left[\frac{(x - 0.5)^2 + (y - 0.5)^2}{v} \right] , \quad (x, y) \in [0, 1]^2$$

onde $v > 0$. Para as outras funções, vamos supor que a ECM esteja em fase inicial de degradação. Dessa maneira, consideramos as seguintes condições iniciais:

$$\begin{aligned} f_0 &= 1 - 0.2n_0 \\ m_0 &= 0.2n_0 \\ u_0 &= 0 \end{aligned}$$

2.2 Existência e Unicidade

A teoria de equações diferenciais parciais é bastante complexa e ainda em desenvolvimento, porém para justificarmos o uso de métodos numéricos podemos fazer uma breve (e não tão formal) análise de existência e unicidade de solução.

Primeiro definimos o subespaço vetorial V de $H^1(\Omega)$

$$V = \{v \in H^1(\Omega) : v|_{\partial\Omega} = 0\}$$

onde $H^1(\Omega)$ é o espaço de Hilbert de Ω .

Fixando t , multiplicando o sistema (4) por $v \in V$ e integrando em relação a $\mathbf{x} \in \Omega$, temos:

$$\begin{cases} \int_{\Omega} \frac{\partial n}{\partial t} v d\Omega - \int_{\Omega} D_n \nabla^2(n) v d\Omega + \int_{\Omega} \alpha \nabla \cdot (n \nabla(f)) v d\Omega = 0 \\ \int_{\Omega} \frac{\partial f}{\partial t} v d\Omega + \int_{\Omega} \delta m f v d\Omega = 0 \\ \int_{\Omega} \frac{\partial m}{\partial t} v d\Omega - \int_{\Omega} D_m \nabla^2(m) v d\Omega - \int_{\Omega} \alpha n v d\Omega + \int_{\Omega} \sigma m u v d\Omega + \int_{\Omega} \beta m v d\Omega = 0 \\ \int_{\Omega} \frac{\partial u}{\partial t} v d\Omega - \int_{\Omega} D_u \nabla^2(u) v d\Omega - \int_{\Omega} \theta m v d\Omega + \int_{\Omega} \sigma m u v d\Omega + \int_{\Omega} \lambda u v d\Omega = 0 \end{cases}$$

Usando do teorema de Green, das condições de contorno e supondo que todas os parâmetros são constantes, temos:

$$\begin{cases} \int_{\Omega} \frac{\partial n}{\partial t} v d\Omega + \int_{\Omega} d_n (\nabla(n) \cdot \nabla(v)) d\Omega - \int_{\Omega} \alpha n (\nabla(f) \cdot \nabla(v)) d\Omega = 0 \\ \int_{\Omega} \frac{\partial f}{\partial t} v d\Omega + \int_{\Omega} \delta m f v d\Omega = 0 \\ \int_{\Omega} \frac{\partial m}{\partial t} v d\Omega - \int_{\Omega} d_m (\nabla(m) \cdot \nabla(v)) d\Omega - \int_{\Omega} \alpha n v d\Omega + \int_{\Omega} \sigma m u v d\Omega + \int_{\Omega} \beta m v d\Omega = 0 \\ \int_{\Omega} \frac{\partial u}{\partial t} v d\Omega - \int_{\Omega} d_u (\nabla(u) \cdot \nabla(v)) d\Omega - \int_{\Omega} \theta m v d\Omega + \int_{\Omega} \sigma m u v d\Omega + \int_{\Omega} \lambda u v d\Omega = 0 \end{cases}$$

Das definições usuais dos produtos internos de $H^1(\Omega)$ e de $L^2(\Omega)$, para $u, v \in H^1(\Omega)$:

$$\begin{aligned} (\alpha(u) \nabla(u), \nabla(v)) &= \int_{\Omega} \alpha(u) (\nabla(u) \cdot \nabla(v)) d\Omega \\ (u, v)_{\partial\Omega} &= \int_{\partial\Omega} u v d\partial\Omega \end{aligned}$$

Portanto, temos finalmente nosso sistema em sua forma funcional:

$$\begin{cases} \left(\frac{\partial n}{\partial t}, v \right) + (d_n \nabla(n), \nabla(v)) - (\alpha n \nabla(f), \nabla(v)) = 0 \\ \left(\frac{\partial f}{\partial t}, v \right) + (\delta m f, v) = 0 \\ \left(\frac{\partial m}{\partial t}, v \right) + (d_m \nabla(m), \nabla(v)) - (\alpha n, v) + (\sigma m u, v) + (\beta m, v) = 0 \\ \left(\frac{\partial u}{\partial t}, v \right) + (d_u \nabla(u), \nabla(v)) - (\theta m, v) + (\sigma m u, v) + (\lambda u, v) = 0 \end{cases} \quad (5)$$

Assim, como apresentado em [3] temos a existência e unicidade do sistema (4), o que nos garante que o método dos elementos finitos encontrará uma solução $\mathbf{n} = (n, f, m, u) \in V^4$.

Para este trabalho usaremos o método das diferenças finitas centradas e o método de Crank-Nicolson, formalmente devemos mostrar que $\mathbf{n} \in C^4$, porém pela semelhança desses métodos com o método dos elementos finitos e a complexidade de mostrar que $\mathbf{n} \in C^4$ vamos considerar suficiente o desenvolvimento feito anteriormente.

2.3 Método de Crank-Nicolson

A seguir, apresentamos uma breve introdução ao método de Crank-Nicolson o qual é utilizado para resolver equações diferenciais parciais numericamente.

Seja a função $U : [0, 1] \times [0, 1] \times [0, t_0] \subset \mathbb{R}^3 \rightarrow \mathbb{R}$, $U \in \mathcal{C}^2$ definida por $U = U(x, y, t)$. Agora considere, como ilustração do método, uma equação diferencial da forma

$$\frac{\partial U}{\partial t} = a \left(\frac{\partial^2 U}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 U}{\partial y^2} \right) \quad (6)$$

onde a é uma constante. Seja $U(x_i, y_j, t_k) = U_{i,j}^k$, com $x_i = i\Delta x$, $y_j = j\Delta y$, $t_k = k\Delta t$. A partir da sua série de Taylor, podemos obter as seguintes expressões que estimam suas derivadas (veja [5]):

$$\begin{aligned} \frac{\partial^2 U}{\partial x^2} &= \frac{u_{i-1,j} + 2u_{i,j} + u_{i+1,j}}{(\Delta x)^2} + o(\Delta x^2) \\ \frac{\partial^2 U}{\partial y^2} &= \frac{u_{i,j-1} + 2u_{i,j} + u_{i,j+1}}{(\Delta y)^2} + o(\Delta y^2) \end{aligned}$$

Assim, considerando que $\partial U / \partial t = (u_i^{k+1} - u_i^k) / \Delta t$ e $\Delta x = \Delta y$, podemos reescrever a equação (6) da forma que caracteriza o método dada por:

$$\begin{aligned} u_{i,j}^{k+1} &= u_{i,j}^k + \frac{1}{2} \frac{a\Delta t}{(\Delta x)^2} [(u_{i+1,j}^{k+1} + u_{i-1,j}^{k+1} + u_{i,j+1}^{k+1} + u_{i,j-1}^{k+1} - 4u_{i,j}^{k+1}) \\ &\quad + (u_{i+1,j}^k + u_{i-1,j}^k + u_{i,j+1}^k + u_{i,j-1}^k - 4u_{i,j}^k)]. \end{aligned}$$

Separando os termos que dependem dos superíndices $k+1$ e k , temos

$$\begin{aligned} (1 + 2\mu)u_{i,j}^{k+1} - \frac{\mu}{2} (u_{i+1,j}^{k+1} + u_{i-1,j}^{k+1} + u_{i,j+1}^{k+1} + u_{i,j-1}^{k+1}) \\ = (1 - 2\mu)u_{i,j}^k + \frac{\mu}{2} (u_{i+1,j}^k + u_{i-1,j}^k + u_{i,j+1}^k + u_{i,j-1}^k), \end{aligned}$$

onde $\mu = \frac{a\Delta t}{2(\Delta x)^2}$, $1 \leq i, j \leq \frac{1}{\Delta x+1}$ e $k = 0, 1, \dots, t_0$. Definidas as condições iniciais e de contorno, obtemos o seguinte sistema linear:

$$\mathbf{M}\mathbf{u}^{k+1} = \mathbf{N}\mathbf{u}^k = \mathbf{b}^k \quad (7)$$

onde

$$\mathbf{M} = \begin{pmatrix} 1+2\mu & -\frac{\mu}{2} & 0 & 0 & 0 & \dots & 0 \\ -\frac{\mu}{2} & 1+2\mu & -\frac{\mu}{2} & 0 & 0 & \dots & 0 \\ 0 & -\frac{\mu}{2} & 1+2\mu & -\frac{\mu}{2} & 0 & \dots & 0 \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \ddots & \vdots & \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \dots & 1+2\mu & -\frac{\mu}{2} \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \dots & -\frac{\mu}{2} & 1+2\mu \end{pmatrix}$$

Neste caso, a matriz é estritamente diagonal dominante e positiva definida (veja [2]). Logo, a equação (7) possui solução única a qual pode ser encontrada através de algum método iterativo.

2.4 Simulações Numéricas

3 Conclusão

Referências

- [1] Ignacio Ramis-Conde; Mark A.J. Chaplain; Alexander R.A. Anderson. Mathematical modelling of cancer cell invasion of tissue. *Mathematical and Computer Modelling*, 47:533–545, 2008.
- [2] Milica Anđelić; C. M. da Fonseca. Sufficient conditions for positive definiteness of tridiagonal matrices revisited. *Positivity*, 15:155–159, 2011.
- [3] Rosane Ferreira de Oliveira. *O Comportamento Evolutivo de Uma Mancha de Óleo na Baía de Ilha Grande, RJ: Modelagem, Análise Numérica e Simulações*. PhD thesis, Unicamp, 2003.
- [4] Sally L. Palm James B. McCarthy and Leo T. Furcht. Migration by haptotaxis of a schwann cell tumor line to the basement membrane glycoprotein laminin. *The Journal of Cell Biology*, 97:772–777, 1983.
- [5] Randall Leveque. *Finite Difference Methods for Ordinary and Partial Differential Equations: Steady-State and Time-Dependent Problems (Classics in Applied Mathematics)*. Classics in Applied Mathematics. SIAM, Society for Industrial and Applied Mathematics, 2007.
- [6] Luigi Preziosi. *Cancer Modelling and Simulation*. Chapman Hall/CRC mathematical biology and medicine series. Chapman Hall/CRC, 1 edition, 2003.
- [7] Stefania Forti Serenella M. Pupa, Sylvie Ménard and Elda Tagliabue. New insights into the role of extracellular matrix during tumor onset and progression. *Journal of Cellular Physiology*, 192:259–267, 2002.
- [8] Leanne C. Huysentruyt Thomas N. Seyfried. On the origin of cancer metastasis. *Critical ReviewsTM in Oncogenesis*, 18:43–73, 2013.
- [9] Lance A. Liotta William G. Stetler-Stevenson and David E. Kleiner JR. Extracellular matrix 6: Role of matrix metalloproteinases in tumor invasion and metastasis. *The FASEB Journal*, 7:1434–1441, 1993.