

Análise de Simulações *in silico* do Crescimento de Tumores Malignos em Nível Celular

Arthur Passos¹, Halersson Paris Goes¹, Fernando Concatto¹

¹Universidade do Vale do Itajaí (UNIVALI)
Caixa Postal 360 – CEP 88302-202 – Itajaí – SC – Brasil

{arthur.titel,halersson,fernandoconcatto}@gmail.com

Abstract. *This meta-paper describes the style to be used in articles and short papers for SBC conferences. For papers in English, you should add just an abstract while for the papers in Portuguese, we also ask for an abstract in Portuguese (“resumo”). In both cases, abstracts should not have more than 10 lines and must be in the first page of the paper.*

Resumo. *O câncer é uma das principais causas de morte em diversos países, e prevê-se que o número de novos casos aumentará significativamente no futuro próximo. Neste contexto, a modelagem matemática da doença fornece uma plataforma para a realização de experimentações e a descoberta de novos conhecimentos quanto à seu comportamento através de meios computacionais, contornando a necessidade de utilização de materiais orgânicos. Assim, este trabalho buscou investigar modelos matemáticos de crescimento de tumores malignos, analisando-os tanto em relação à sua expressividade quanto à sua capacidade de representar fielmente o fenômeno real, levando em conta a construção de um simulador de baixa complexidade.*

1. Introdução

O grupo de doenças conhecido como câncer é caracterizado pelo crescimento desinibido de células anormais em um organismo, possuindo a capacidade de invadir o sistema circulatório e se espalhar para órgãos distantes. Diversos fatores podem causar o surgimento do câncer, incluindo tanto hábitos e o estilo de vida individual quanto características genéticas. Mundialmente, o câncer (também chamado de tumor maligno ou neoplasia) é a segunda causa mais frequente de morte, sendo responsável pelo falecimento de aproximadamente 9 milhões de indivíduos no ano de 2015 [World Health Organization 2017, American Cancer Society 2017].

Para uma melhor disseminação das características gerais do câncer, foram propostos seis aspectos biológicos que juntos formam o princípio da diversidade de doenças neoplásicas, sendo adquiridas progressivamente durante o desenvolvimento do tumor. Elas são denominadas da seguinte maneira [Hanahan and Weinberg 2011]:

- Autossuficiência em Sinais Estimuladores de Crescimento (*Sustaining Proliferative Signaling*): possuir controle sobre sinais proliferativos e aumentar a frequência com que estes sinais são liberados;
- Evasão de Supressores de Crescimento (*Evading Growth Suppressors*): capacidade de ignorar sistemas que regulam e limitam o crescimento celular, mesmo quando existe alguma anormalidade na célula ou em seus arredores;

- Resistência a Morte Celular (*Resisting Cell Death*): resistência a mecanismos naturais que resultam na morte programada das células quando as mesmas são danificadas.
- Potencial Ilimitado de Multiplicação (*Enabling Replicative Immortality*): ignorar o estado de senescência e crise que induz a célula à um estado não reprodutivo e morte celular, respectivamente.
- Indução da Angiogênese (*Inducing Angiogenesis*): capacidade de criar novos vasos sanguíneos a fim de aumentar o recebimento de nutrientes e oxigênio.
- Mecanismos de Invasão e Metástase (*Activating Invasion and Metastasis*): Propriedade metastática em um sub-grupo celular...

Um ciclo ideal para afirmações do desenvolvimento citado nas pesquisas, faz-se necessário observações fenomenológicas, na qual toda teoria relatada é alterada para experiências de consciência. Cientistas em medicina biológica optam por abordagens inofensivas, onde são realizadas testes *in vivo*, ou seja, ratos, embriões de frangos ou *in vitro*. Os resultados das experiências observáveis, tanto por meios biológicos, matemáticos ou físicos, podem gerar modelos à fins de descrever padrões de comportamento [Preziosi 2003].

Os atributos da pesquisa indicam referencias para soluções matemáticas de comportamentos aprofundados do problema, logo, o retrato matemático pode ser implementado para gerar modelos *in silico* do evento. Para que o modelo gerado seja aceitável, a modelagem deve ter um certo grau de refino e precisão, portanto, deve haver ciclos de comparações entre as simulações do modelo matemático com os experimentos realizados em laboratório. As simulações inversas precisam concordar com as propriedades qualitativas da solução, caso contrário, o código numérico não é suficientemente preciso e que o teor as previsões precisam concordar com as experiências, caso contrário, o modelo matemático não é satisfatório [Preziosi 2003].

A modelagem matemática é a área que investiga e gera simulações computacionais reais para compreender determinados comportamentos específicos, ou seja, consiste em descrever em equações matemáticas um fenômeno. O processo de modelagem dos modelos matemáticos do câncer demanda o conhecimento de diferentes origens, tanto biológicos, medicinais, matemáticos e etc.

Este artigo é estruturado de forma que apresente uma introdução a doença e técnicas de modelagem da mesma, seguido de uma discussão sobre modelos já existentes e sobre o modelo implementado neste trabalho, por fim, expõe uma revisão bibliográfica sobre trabalhos relacionados.

2. Revisão bibliográfica

Durante todos estes anos de pesquisa, vários modelos matemáticos para o Câncer foram propostos,

$$\frac{ds}{dt} = r_1 s \left(1 - \frac{s}{K} - \lambda_1 c \right) \quad (1)$$

$$\frac{dc}{dt} = r_2 c \left(1 - \frac{c}{K} - \lambda_1 s \right) \quad (2)$$

$$s(np^+) = F_1(D)s(np^-) \quad (3)$$

$$c(np^+) = F_2(D)c(np^-) \quad (4)$$

Neste trabalho, a modelagem de [Panetta 1996] foi selecionada para implementação e análise, devido à sua generalidade e semelhança em relação a abordagens relacionadas. A existência de parâmetros para o controle de cada uma de suas variáveis permite que algumas de suas características, como a competição entre células normais e cancerígenas, sejam completamente desativadas, favorecendo a comparação com modelos mais simples.

3. Metodologia

Para atingir os objetivos definidos neste trabalho, se fez necessária a construção de simulador computacional capaz de receber como parâmetros de entrada as variáveis do modelo adotado e gerar como saída um conjunto de triplas (s, c, t) , com s representando o número de células saudáveis, c representando o número de células cancerígenas (Equações 1 e 2) e t representando o tempo decorrido em dias (com $t_0 = 0$ e $t_n = T$ indicando os pontos de início e término da simulação, respectivamente). Assim, dois parâmetros adicionais de entrada s_0 e c_0 se tornam necessários para especificar as condições iniciais do sistema, caracterizando-o como um problema de valor inicial (P.V.I.). O intervalo de tempo entre dois registros é definido pela estratégia de resolução numérica do problema, descrito adiante na Subseção 3.1.

3.1. Resolução das equações diferenciais

O sistema de equações diferenciais proposto por [Panetta 1996] para a modelagem do crescimento de tumores é composto por equações diferenciais ordinárias de primeira ordem não-lineares, devido à presença do expoente 2 nas variáveis dependentes. Assim, se faz necessária a utilização de métodos numéricos para a aproximação de sua solução, pois a não-linearidade torna a resolução analítica inviável.

Diversas técnicas de resolução de equações diferenciais ordinárias estão disponíveis na literatura, possuindo diversos níveis de estabilidade, precisão e complexidade. Entre as estratégias mais eminentes, se encontram o Método de Euler e os Métodos de Runge–Kutta, que consistem em generalizações do primeiro e tipicamente apresentam desempenho superior; entretanto, tal superioridade é acompanhada de uma maior dificuldade de análise e implementação [Butcher 2016]. Como os objetivos deste trabalho incluem o desenvolvimento de um simulador do crescimento de tumores malignos visando facilidade de compreensão, o Método de Euler foi selecionado para solucionar aproximadamente o conjunto de equações diferenciais.

$$x(t_{n+1}) = x(t_n) + hf(x) \quad (5)$$

4. Análise de resultados

5. Conclusões

All full papers and posters (short papers) submitted to some SBC conference, including any supporting documents, should be written in English or in Portuguese. The format paper should be A4 with single column, 3.5 cm for upper margin, 2.5 cm for bottom margin and 3.0 cm for lateral margins, without headers or footers. The main font must be Times, 12 point nominal size, with 6 points of space before each paragraph. Page numbers must be suppressed.

Full papers must respect the page limits defined by the conference. Conferences that publish just abstracts ask for **one**-page texts.

6. First Page

The first page must display the paper title, the name and address of the authors, the abstract in English and “resumo” in Portuguese (“resumos” are required only for papers written in Portuguese). The title must be centered over the whole page, in 16 point boldface font and with 12 points of space before itself. Author names must be centered in 12 point font, bold, all of them disposed in the same line, separated by commas and with 12 points of space after the title. Addresses must be centered in 12 point font, also with 12 points of space after the authors’ names. E-mail addresses should be written using font Courier New, 10 point nominal size, with 6 points of space before and 6 points of space after.

The abstract and “resumo” (if is the case) must be in 12 point Times font, indented 0.8cm on both sides. The word **Abstract** and **Resumo**, should be written in boldface and must precede the text.

7. CD-ROMs and Printed Proceedings

In some conferences, the papers are published on CD-ROM while only the abstract is published in the printed Proceedings. In this case, authors are invited to prepare two final versions of the paper. One, complete, to be published on the CD and the other, containing only the first page, with abstract and “resumo” (for papers in Portuguese).

8. Sections and Paragraphs

Section titles must be in boldface, 13pt, flush left. There should be an extra 12 pt of space before each title. Section numbering is optional. The first paragraph of each section should not be indented, while the first lines of subsequent paragraphs should be indented by 1.27 cm.

8.1. Subsections

The subsection titles must be in boldface, 12pt, flush left.

9. Figures and Captions

Figure and table captions should be centered if less than one line (Figure 1), otherwise justified and indented by 0.8cm on both margins, as shown in Figure 2. The caption font must be Helvetica, 10 point, boldface, with 6 points of space before and after each caption.



Figura 1. A typical figure

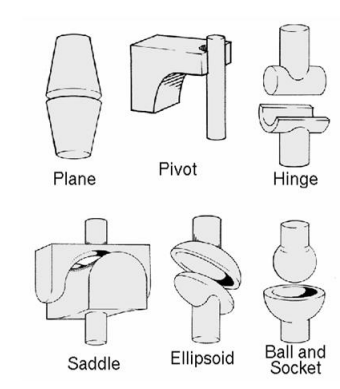


Figura 2. This figure is an example of a figure caption taking more than one line and justified considering margins mentioned in Section 9.

In tables, try to avoid the use of colored or shaded backgrounds, and avoid thick, doubled, or unnecessary framing lines. When reporting empirical data, do not use more decimal digits than warranted by their precision and reproducibility. Table caption must be placed before the table (see Table 1) and the font used must also be Helvetica, 10 point, boldface, with 6 points of space before and after each caption.

Tabela 1. Variables to be considered on the evaluation of interaction techniques

	Value 1	Value 2
Case 1	1.0 ± 0.1	$1.75 \times 10^{-5} \pm 5 \times 10^{-7}$
Case 2	0.003(1)	100.0

10. Images

All images and illustrations should be in black-and-white, or gray tones, excepting for the papers that will be electronically available (on CD-ROMs, internet, etc.). The image

resolution on paper should be about 600 dpi for black-and-white images, and 150-300 dpi for grayscale images. Do not include images with excessive resolution, as they may take hours to print, without any visible difference in the result.

11. References

The references must be listed using 12 point font size, with 6 points of space before each reference. The first line of each reference should not be indented, while the subsequent should be indented by 0.5 cm.

Referências

- American Cancer Society (2017). Cancer facts & figures 2017. <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/annual-cancer-facts-and-figures/2017/cancer-facts-and-figures-2017.pdf>.
- Butcher, J. C. (2016). *Numerical methods for ordinary differential equations*. John Wiley & Sons.
- Hanahan, D. and Weinberg, R. (2011). Hallmarks of cancer: The next generation. *Cell*, 144(5):646 – 674.
- Panetta, J. C. (1996). A mathematical model of periodically pulsed chemotherapy: tumor recurrence and metastasis in a competitive environment. *Bull. Math. Biol.*, 58(3):425–447.
- Preziosi, L. (2003). *Cancer modelling and simulation*. CRC Press.
- World Health Organization (2017). Cancer fact sheet. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/>.