

TUMORES: CONCEITOS E MODELOS DE DINÂMICA

POPULACIONAL. Thalís Leon de Ávila Saint' Yves, Paulo Fernando de Arruda Mancera.- Área: Matemática - Sub-área: Matemática aplicada (Biomatemática)– Depto. De Bioestatística – Instituto de Biociências – Campus de Botucatu.

O crescimento de tumores malignos é resultado de múltiplas mudanças genéticas e epigenéticas, onde cada uma é insuficiente para transformar a célula, mas podem conduzir ao câncer por sua acumulação. Estas mudanças são heterogêneas e nas células que exibem transformação fenotípica nenhum defeito genético, conjunto ou sequência de defeitos é encontrado.

O organismo fornece a estrutura conceitual do caso para o exame da relação tumor-hospedeiro. Cada volume de tecido pode ser modelado como uma comunidade celular povoada por espécies de células epiteliais e mesenquimais, que estão em equilíbrio dinâmico uma com a outra e também com o ambiente. Transformações malignas produzem inicialmente um pequeno número de indivíduos de uma espécie tumoral, os quais são imediatamente inseridos em uma rede complexa de interações com as células normais da comunidade. Para a tumorigênese, as células transformadas devem apresentar propriedades que permitem a aquisição do espaço e dos recursos da população existente, apesar da vantagem numérica das últimas e da atividade inibitória da resposta do hospedeiro.

Modelos da interação tumor-hospedeiro, como populações competindo são explorados para definir parâmetros críticos, os quais controlam os resultados, de modo que estas mudanças fenotípicas observadas em células malignas podem ser compreendidas de acordo com suas contribuições para a tumorigênese (Gatenby, 2003).

A competição de células normais e células tumorais estão modeladas como populações competidoras pelo espaço e outros recursos em algum volume do tecido dentro de um órgão. Nesta análise, a heterogeneidade da sociedade de células tumorais e os tipos variados de células normais no tecido normal são simplificados supondo uma dominância normal N_2 e uma população tumoral N_1 existentes em um dado tempo. Então,

$$\frac{dN_1}{dt} = r_1 N_1 \left(\frac{K_1 - N_1 - \alpha_{12} N_2}{K_1} \right)$$

$$\frac{dN_2}{dt} = r_2 N_2 \left(\frac{K_2 - N_2 - \alpha_{21} N_1}{K_2} \right)$$

com,

- N_1 a população de células tumorais;
- N_2 a população de células normais da qual o tumor se origina;
- r a taxa intrínseca de crescimento para cada população;
- K_1, K_2 a capacidade suporte ou número máximo de células de cada população que poderia ocupar o espaço tecidual e ser adequadamente suportado pelo ambiente na ausência da população competidora;
- α_{21} o coeficiente de competição medindo os efeitos em N_2 causados pela presença de células tumorais N_1 ;
- α_{12} o coeficiente de competição medindo os efeitos em N_1 causados pela presença de N_2 - porque esta interação pode ser complexa e variável, ela é dividida em estimuladores e inibidores do crescimento, ou seja, $\alpha_{12} = \alpha_{12i} - \alpha_{12s}$ sendo α_{12i} a quantidade do efeito inibitório do hospedeiro na população tumoral, incluindo a inibição imunológica da resposta e por contato e α_{12s} a interação do hospedeiro (fator de crescimento) que estimula o crescimento da célula tumoral.

A interação da população tumoral com as células hospedeiras pode resultar em três estados constantes estáveis não-triviais:

1. Extinção da população original.
2. Equilíbrio estável em que células transformadas coexistem com células normais.
3. Extinção da população invasora.

Na Figura 1 podemos observar três fases do crescimento do tumor. A primeira ocorre imediatamente depois do início da transformação do clone e determina se o sistema retornará para seu estado constante em que $N_2=K_2$ e $N_1=0$, isto é, determina a sobrevivência do clone tumoral. Se o clone persistir, o sistema moverá para um dos dois estados constantes novos:

- Tumor coexiste com o tecido normal, o que corresponde ao crescimento não agressivo do tumor que pode arbitrariamente ser classificado como benigno (se uma grande população normal persistir) ou câncer indolente (se somente uma pequena população normal persistir).
- O tumor destrói inteiramente a população normal correspondendo ao câncer agressivo, altamente maligno.

Para analisarmos a estabilidade do sistema, encontramos primeiro os pontos de equilíbrio das equações que regem este sistema. Através destes pontos poderemos inferir o comportamento das células normais e tumorais em diversas situações.

Encontrando estes valores e usando-os podemos construir as isóclinas, lugar geométrico de representação das equações oriundas dos pontos de equilíbrios.

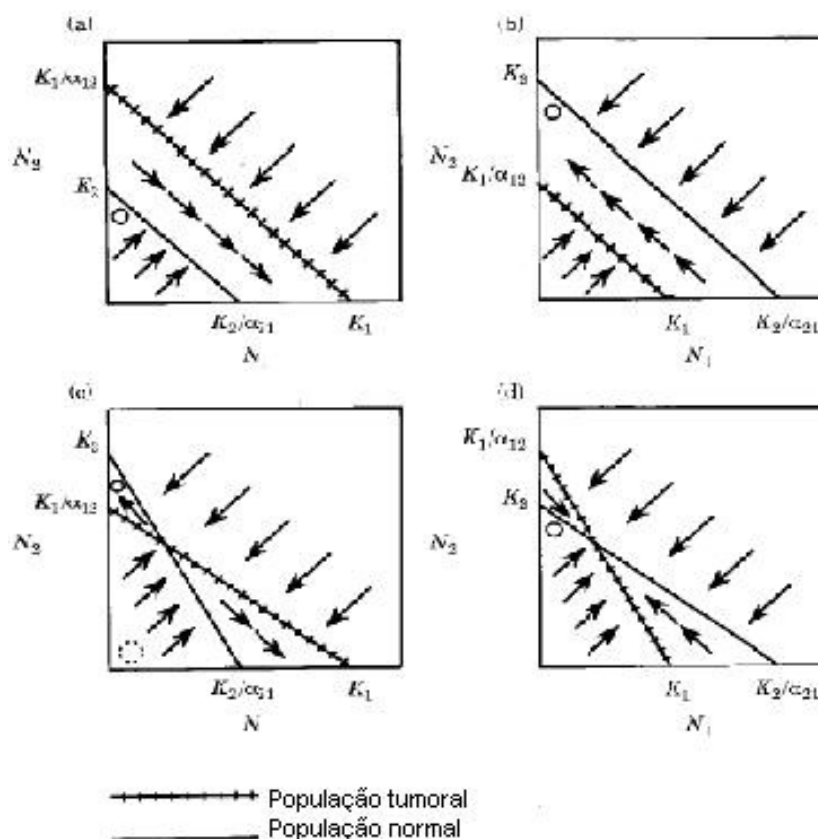


Figura 1: Isóclinas. (a) e (c) representam a sobrevivência do tumor e (b) e (d) a rejeição (destruição).

Utilizamos o programa computacional Maple® para traçar gráficos e analisar o comportamento das interações das duas populações.

Para a extinção tumoral temos da condição inicial que a população tumoral é muito pequena $N_1 \ll N_2$ e é avascular $K_1 \ll K_2$. Portanto, quando o coeficiente de competição nas células tumorais devido às células normais obedece $\alpha_{12} > K_1/K_2$ resposta do hospedeiro destrói a população tumoral. Isso ocorre pois na extinção da população tumoral $dN_1/dt < 0$ a população decresce com o

tempo. Veja as figuras 2 (o sistema tende a um ponto estável em que a população tumoral tende a extinção) e 3.

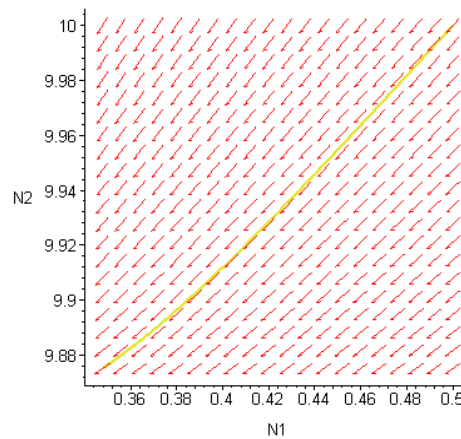


Figura 2: Solução do sistema utilizando RK4.

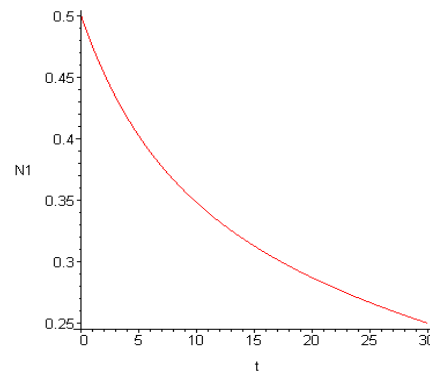


Figura 3: Decrescimento da população tumoral.

No equilíbrio estável em que células transformadas coexistem com células normais sabemos que a pequena população transformada evoluirá somente se $dN_1/dt > 0$ e $dN_2/dt < 0$, para N_1 pequeno e N_2 próximo de K_2 . Temos que nessa situação a população sadia diminui um pouco seu volume inicial e se estabiliza, já a população tumoral cresce rapidamente pois há condições favoráveis para a sua proliferação e então se estabiliza havendo a coexistência. Veja a figura 4, em que de verde é representada a população das células normais e de vermelho a das tumorais.

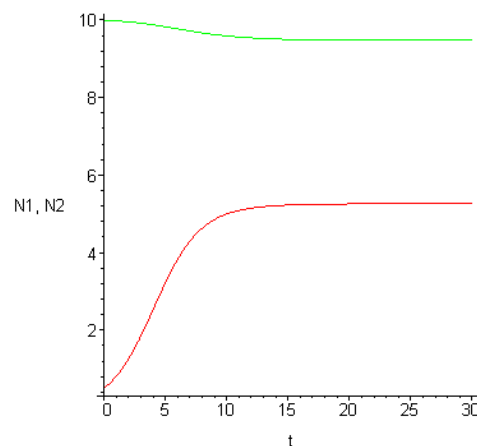


Figura 4: Representação das soluções do sistema para a coexistência.

Para a extinção da população de células sadias temos que a capacidade suporte do tumor $K_1 \gg K_2$, e também $\alpha_{12} < K_1/K_2$ e $\alpha_{21} > 0$. Para este caso, observamos que as células tumorais crescem rapidamente

atingindo um alto valor ao mesmo tempo em que as normais decrescem rapidamente por causa da destruição causada pelas células malignas. Veja as figuras 5 (o sistema tende a um ponto estável em que a população sadia vai para a extinção e a tumoral vai para um valor constante) e 6 (de verde é representada a população das células normais e de vermelho a das tumorais).

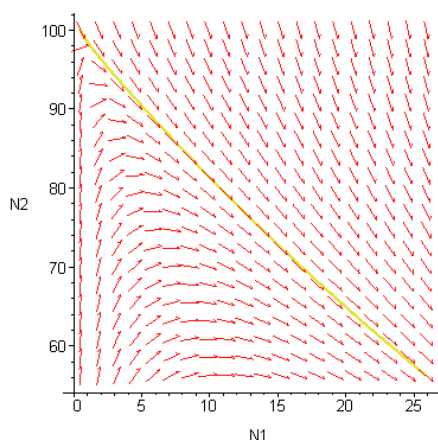


Figura 5: Solução do sistema utilizando RK4.

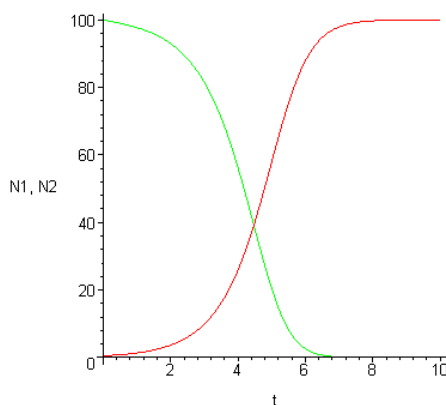


Figura 6: Representação das soluções do sistema.

Referências Bibliográficas:

1. Gatenby, R. A. Application of quantitative models from population biology and evolutionary game theory to tumor therapeutic strategies. *Molecular Cancer Therapeutics*, p. 919-927, 2003.
2. Gatenby, R. A. Application of competition theory to tumour growth: implications for tumour biology and treatment. *European J. Cancer*, v. 32A, p. 722-726, 1996.
3. Gatenby, R. A. Models of tumor-host interaction as competing populations: implications for tumor biology and treatment. *J. Theor. Biol.*, v. 176, p. 447-455, 1995.
4. **Atlas**. Disponível em <www.inca.gov.br/enfermagem/conteudo.asp>. Acesso em: 20 de maio de 2006.
5. **Biologia do câncer**. Disponível em <www.ciencianews.com.br/biologiadocancer.htm>. Acesso em: 20 de maio de 2006.