

# **Crescimento do câncer através da degradação da matriz extra-celular**

Julio Nuñez Villa<sup>1</sup>, Norberto Maidana<sup>2</sup>

<sup>1,2</sup>Centro de Matemática, Computação e Cognição, UFABC, São Paulo, SP

## **Introdução**

O câncer é causante de 1 de cada 7 mortes no mundo e a sua incidência está aumentando [1].

Embora haja muitas terapias que façam o controle da doença, ainda fica por determinar o protocolo ótimo de um tratamento, o qual necessita de um melhor entendimento tanto quantitativo, quanto analítico. Um recurso para poder melhorar a situação é estudar a formação e a evolução do câncer, como também ter um controle para combatê-lo. Nesse sentido, os modelos matemáticos são uma ferramenta útil para o estudo. Na literatura existem modelos matemáticos que tentam descrever processos que ocorrem durante o desenvolvimento do câncer. Alguns destes descrevem a resposta do sistema imune à presença do tumor, o controle do crescimento tumoral, a inibição da angiogênese, entre outros. O estudo matemático que apresentaremos está motivado pelo fenômeno observado no crescimento do tumor e sua interação com seu meio.

## **Desenvolvimento**

Baseamo-nos em modelos estudados por Gerish & Chaplain [2], Enderling et al. [3] e Anderson et al.[4], sendo uma simplificação destes, modelamos a dinâmica do crescimento de tumores por meio de três equações diferenciais ordinárias, simulando assim a interação entre as células tumorais, a matriz extracelular (MEC) e as enzimas degradadoras da matriz extracelular (EDM), denotados, respectivamente, por  $\bar{n}$ ,  $\bar{f}$  e  $\bar{m}$ , onde se analisa a dinâmica da densidade/concentração destes.

Descrevemos a produção das enzimas de degradação pelas células cancerosas, assim como seu decaimento, a degradação e a remodelação da

---

<sup>1</sup> julio.villa@ufabc.edu.br

<sup>2</sup> norberto.maidana@ufabc.edu.br

matriz extracelular e o crescimento celular. A formulação é a seguinte:

$$\begin{aligned}\frac{d\bar{n}}{dt} &= \bar{\mu}_1 \bar{n} \left(1 - \frac{\bar{\beta}_1}{\bar{k}_1} \bar{n} - \frac{\bar{\beta}_2}{\bar{k}_2} \bar{f}\right), \\ \frac{d\bar{f}}{dt} &= -\bar{\delta} \bar{m} \bar{f} + \bar{\mu}_2 \left(1 - \frac{\bar{\theta}_1}{\bar{k}_1} \bar{n} - \frac{\bar{\theta}_2}{\bar{k}_2} \bar{f}\right), \\ \frac{d\bar{m}}{dt} &= \bar{\xi} \bar{n} \left(1 - \frac{\bar{m}}{\bar{\varepsilon}}\right) - \bar{\omega} \bar{m}.\end{aligned}\tag{6.11}$$

sendo  $\bar{\mu}_1$  a taxa de proliferação das células cancerígenas; os coeficientes  $\frac{\bar{\beta}_1}{\bar{k}_1}$  e  $\frac{\bar{\beta}_2}{\bar{k}_2}$  as frações de um volume que ocupam as células cancerígenas e a MEC, junto aos coeficientes de competição, respectivamente;  $\bar{\delta}$  a taxa de degradação da MEC;  $\bar{\mu}_2$  a taxa de remodelação da MEC;  $\frac{\bar{\theta}_1}{\bar{k}_1}$  e  $\frac{\bar{\theta}_2}{\bar{k}_2}$  as frações do espaço e as taxas de competição inter (MEC/tumor) e intraespecífica (MEC/MEC), respectivamente;  $\bar{\omega}$  a taxa de decaimento das EDM;  $\bar{\xi}$  a taxa de produção das EDM;  $\bar{\varepsilon}$  a capacidade de suporte das EDM.

Realizamos a análise de estabilidade local dos pontos de equilíbrio utilizando o critério de estabilidade mediante o teorema Hartman-Grobman e o critério de Routh-Hurwitz (cf.[5]).

Obtivemos uma classificação da dinâmica do sistema em relação a dois parâmetros  $a = \frac{\bar{\theta}_2}{\bar{\beta}_2} - \frac{\bar{\theta}_1}{\bar{\beta}_1}$ ,  $b = 1 - \frac{\bar{\theta}_2}{\bar{\beta}_2}$ , onde pode-se observar os possíveis cenários no comportamento do fenômeno, na Figura 6.5 (*não fornecida pelos autores*).

Figure 6.5: Dinâmica do sistema (1) em relação as diferentes regiões em função dos parâmetros  $a$  e  $b$ .

## Conclusões

No estudo da dinâmica temporal do modelo, que abrange modelos estudados por Gerish & Chaplain [2], Enderling et al. [3] e Anderson et al.[4], obtendo uma classificação da dinâmica em relação aos parâmetros  $a$  e  $b$ . Obtemos assim uma bifurcação da estabilidade no ponto livre de doença  $(a, b) = (0, 0)$ , ou seja, quando  $\bar{\theta}_2 = \bar{\beta}_2$  (considerando os parâmetros dimensionais); obtemos também uma bifurcação dos pontos de equilíbrios podendo-se obter 1, 2 ou 3 pontos de equilíbrio, o qual pode-se observar na

Figura 1.

Nas simulações numéricas interpretamos biologicamente a evolução em relação às competições entre a MEC e o tumor, mostrando a relevância dessas interações observadas nas mudanças do crescimento e na susceptibilidade das condições iniciais. Por exemplo, obtemos que o parâmetro  $\theta_1$  mede a capacidade invasiva do tumor, isso faz com que mude o equilíbrio, dando lugar a coexistência das células tumorais com a MEC. Quanto menor for o valor do parâmetro  $\frac{\bar{\theta}_1}{\bar{\beta}_1}$  torna-se a coexistência mais viável biologicamente,

por outro lado a variação do parâmetro  $\frac{\bar{\theta}_2}{\bar{\beta}_2}$  representa uma mudança as velocidades de crescimento das células e da MEC, mas sem modificar o equilíbrio.

## Referências

- [1] American Cancer Society; *Cancer Facts & Figures 2017*, Atlanta 2017. Disponível em: <https://www.cancer.org/research/cancer-facts-statistics/all-cancer-facts-figures/cancer-facts-figures-2017>. Acesso em: 15 jul. 2017.
- [2] A. Gerisch and M. A. J. Chaplain. Mathematical modelling of cancer cell invasion of tissue: Local and non-local models and the effect of adhesion, *J. Theor. Biol.*, 250(4):684–704, 2008. DOI:10.1016/j.jtbi.2007.10.026.
- [3] H. Enderling, A. R. A. Anderson, M. A. J. Chaplain, A. J. Munro, and J. S. Vaidya. Mathematical modelling of radiotherapy strategies for early breast cancer, *J. Theor. Biol.*, 241:158–171, 2006. DOI: 10.1016/j.jtbi.2005.11.015.
- [4] A. R. A. Anderson, M. A. J. Chaplain, E. L. Newman, R. J. C. Steele, and A. M. Thompson. Mathematical Modelling of Tumour Invasion and Metastasis, *J. Theor. Med.*, 2(2):129–154, 2000. DOI: 10.1080/10273660008833042.
- [5] J. D. Murray. Mathematical Biology: I. An Introduction. In *Interdisciplinary Applied Mathematics, Volume 17*. Springer, Third Edition, 2002. ISSN: 0939-6047.