



Título da Pesquisa: Dinâmica Populacional: Modelagem Matemática sobre Crescimento de Tumores

Palavras-chave: Modelo Matemático. Célula-Tronco. Célula-tronco cancerígena. Tumor. Mutação

Campus: Formiga

Tipo de Bolsa: PIBIC

Financiador: FAPEMIG

Bolsista (as): Luís Ricardo Fernandes

Professor Orientador: Maria Elizabeth de Gouvêa

Área de Conhecimento: Matemática Aplicada

Resumo:

Apresenta-se um modelo matemático baseado na hipótese de que o crescimento de tumores tem sua origem nas células-tronco cancerígenas (CTC). No entanto, o próprio conceito de CTC tem sido alvo de controvérsias na literatura e uma das questões abertas à discussão se refere à proporção de CTCs num tumor. O modelo apresentado, baseado no comportamento do sistema hematopoiético, tem uma estrutura hierárquica composta de dois compartimentos: o de células-tronco (CT) e o de células diferenciadas ou progenitoras (CP). Admite-se que um tumor seja constituído por uma população de células que se tornaram anormais por adquirirem mutações durante o processo de mitose. Para o modelo matemático proposto, mostramos que as CTCs podem ser células anormais que residem no compartimento de células-tronco, mas também podem ser CPs que, através de mutação adquirida na mitose, tornam-se capazes de se autorrenovarem. Mostramos, em concordância com resultados experimentais, que a proporção de CTCs num tumor pode variar de acordo com a mutação que o originou. Nosso modelo sugere que os tumores mais agressivos são aqueles em que a proporção de CTCs é grande.

INTRODUÇÃO:

Estudos feitos em leucemia por Lapidot et al (1994) originaram o paradigma para o modelo geral de célula tronco cancerígena. A partir daquele trabalho, modelos hierárquicos com CTCs no topo da pirâmide têm sido propostos para vários tipos de tumores, incluindo tumores sólidos. A ideia básica é que uma subpopulação pequena e especial de células tumorais que adquiriram habilidades exclusivas das CTs, como autorrenovação e diferenciação, é capaz de iniciar e manter um tumor. Nesse contexto, admite-se que um tumor, em maior ou menor grau, reproduz a organização do tecido normal em que se originou, mas de modo desregulado.

Frequentemente, tem sido admitido que a população de CTCs é, necessariamente, uma porção minoritária das células de um tumor. Essa suposição tem sua base em dados experimentais (Clarke, 2004; Clarke:Becker, 2006; O'Brien et al, 2007; Ricci-Vitiani et al, 2007) que, em sua maioria, utilizam técnicas como a separação de células ativadas por fluorescência (*FACS- fluorescence activated cell sorting*).

Importante questão a ser esclarecida é a origem das CTCs uma vez que essas células não precisam ser necessariamente, derivadas de células-tronco do tecido [Polyack; Hahn, 2006]. O modelo hierárquico proposto por Tomlinson e Bodmer (1995) abriu a possibilidade de que a origem de alguns tipos de câncer esteja, também, em células especializadas e não apenas nas células-tronco do tecido. Alguns anos depois, Wu (2007) concorda com essa possibilidade ao discutir como os processos de autorrenovação e de diferenciação contribuem para o desenvolvimento de tumores. De acordo com Wu, as CTCs podem ser causadas por distúrbios nesses processos em células-tronco multipotentes, em células-tronco específicas e, também, nas outras células que compõem a estrutura do tecido.

Conclui-se que a frequência relativa das CTCs pode variar muito em diferentes tipos de tumores, mas tem impacto forte na terapia a ser empregada. Do mesmo modo, é importante discutir os possíveis processos de geração das CTCs e sua relação com diferentes tipos de tumor.

Nesse trabalho, apresenta-se um modelo hierárquico, discreto e determinístico, de dois compartimentos: o de células-tronco (CT) e o de células diferenciadas ou progenitoras (CP). Considera-se que as células especializadas geradas após a maturação –e diferenciação – das progenitoras desempenham sua função no tecido e, após algum tempo, sofrem apoptose. As taxas de entrada nesse compartimento e de apoptose combinam-se de modo a manter esta população estável. Para as CTs, como em Ashkenazi et al (2008), considera-se os três tipos de divisão atribuídos a essas células: autorrenovação simétrica, autorrenovação assimétrica e diferenciação. Neste modelo, a mutação ocorre durante o processo de divisão celular o que significa que, por alguma razão, o sistema de controle de qualidade falha em não descartar a célula mutante. Dessa forma, em cada compartimento, existem dois subcompartimentos: o de células normais e o de células anormais (mutantes).

Objetiva-se discutir, a partir de um modelo matemático simples e intuitivo, a questão da proporção de células anormais e a origem de uma CTC. Obviamente, as conclusões apresentadas são totalmente dependentes da adequação – ou não – desse modelo à situação complexa (e ainda misteriosa) que envolve o crescimento de tumores. Vale ressaltar que, a despeito de uma adequação do modelo ao problema da carcinogênese, este é um trabalho de modelagem matemática no qual os aspectos matemáticos decorrentes do modelo são discutidos cuidadosa e criteriosamente.

METODOLOGIA:

Os processos que descrevem a dinâmica das células em cada compartimento como, por exemplo, mitose e apoptose, são, em nosso modelo, descritos por parâmetros que podem ser alterados pela mutação adquirida. Atribuir valores a esses parâmetros é sempre um problema de difícil solução para o modelador porque tais valores dependem fortemente do tecido em consideração e principalmente porque, na maioria das vezes, são difíceis de serem obtidos experimentalmente. Por essa razão, adotamos os valores utilizados por Ashkenazi et al (2008) que foram obtidos para o bem estudado tecido hematopoiético.

Compartimento de células-tronco

As CTs são caracterizadas por sua capacidade de autorrenovação e de diferenciação dando origem aos diversos tipos de células presentes em um tecido. Essas células possuem potencial de proliferação ilimitado e podem permanecer ativas durante toda a vida de um indivíduo. Para essas células, consideramos a apoptose e os três tipos de divisão: a autorrenovação simétrica, a autorrenovação assimétrica e a diferenciação. Os parâmetros associados a cada um desses processos são, respectivamente, β_T , α_{ST} , α_{AT} e γ_T . A probabilidade de ocorrer uma mutação durante a mitose é descrita pelo parâmetro δ_T . Assim, a equação de diferença finita que descreve a dinâmica das células normais (sem mutação) nesse compartimento é:

$$\Delta T_n^{(1)} = T_{n+1}^{(1)} - T_n^{(1)} = [\alpha_{ST}^{(1)} - \gamma_T^{(1)} - \beta_T^{(1)}] T_n^{(1)} + \delta_T [2\alpha_{ST}^{(0)} + \alpha_{AT}^{(0)}] T_n^{(0)} = \lambda_T^{(1)} T_n^{(1)} + \eta_T^{(0)} T_n^{(0)}$$

A partir dessa equação, pode-se obter a equação que resulta na população de CTs após n dias (iterações). A dinâmica celular da população de CT anormais também pode ser descrita com equações baseando-se no seu comportamento, ou seja, a capacidade que elas possuem de se dividirem, autorrenovarem, diferenciarem ou sofrer apoptose.

Compartimento de células progenitoras

As células desse compartimento passam por um processo de amadurecimento até se transformarem em células especializadas e estarem aptas a desempenhar sua função no tecido. Nesse modelo, considera-se 25 mitoses para o amadurecimento das progenitoras para obter, num tecido saudável, uma proporção de 1 CT para cerca de 10^6 progenitoras. Nesse compartimento, é importante especificar, além da aquisição ou não de mutação, o número de mitoses sofridas. Assim, para cada um dos subcompartimentos de células normais e anormais temos vinte e cinco equações .

A dinâmica da subpopulação que recebe a prole gerada pelas CTs e que não acumula mutação, assim como a dinâmica que descreve a população das progenitoras com y ($0 \leq y \leq 25$) divisões e a população de progenitoras anormais são facilmente obtidas e é dada por:

$$\Delta S_{n+1}^{(0,y)} = -(\alpha_S^{(0)} + \beta_S^{(0)}) S_n^{(0,y)} + 2\alpha_S^{(0)} (1 - \delta_S) S_n^{(0,y-1)}$$

RESULTADOS E DISCUSSÕES:

Considerando os valores utilizados para os parâmetros, cada CT gera uma prole de cerca de 10^6 CPs. Essa proporção entre CTs e CEs está de acordo com vários autores (Ashkenazi et al, 2008; Spencer et al, 2006) e, obviamente, foi obtida graças ao ajuste feito para o número de divisões – 25 – admitido no compartimento de CPs. Todavia, como já discutido e como evidenciado pela equação (9), o número de divisões atua como mero amplificador da população e não afeta a qualidade da análise dos resultados do modelo.

O objetivo principal deste trabalho é apresentar um modelo teórico simples que concorda com resultados experimentais recentes mostrando que, em certos tipos de tumores, a população de CTCs pode ser uma parcela apreciável das células tumorais. Outro objetivo é mostrar que o que denominamos CTC não corresponde, necessariamente, a uma célula que reside no compartimento de CT, como sugerido por Wu (2007).

Para a solução numérica das equações do modelo, desenvolvemos um programa na linguagem JAVA. O código utiliza as equações de diferença finita descritas acima que são usadas, de forma recorrente, nos ciclos de evolução temporal do modelo. O programa requer que sejam definidos os valores dos parâmetros do modelo e as populações iniciais em cada subcompartimento. Em nossas simulações, consideramos a população inicial de CT normais igual a 1, e as demais populações como nulas. Para o tecido saudável e para os parâmetros escolhidos, essa única CT é capaz de gerar uma população de células progenitoras e especializadas da ordem de grandeza aceita na literatura.

Será relatado a seguir apenas um caso entre os que foram estudados:

Caso 1: $\lambda_T^{(1)} < 0$ com e sem evasão à telomerase

Para $\lambda_T^{(1)} < 0$ esperamos que a população de CTs mutantes atinja um valor de equilíbrio. Para esse caso, consideramos que as taxas de autorrenovação simétrica e diferenciação são iguais,

$\alpha_{ST}^{(1)} = \gamma_T^{(1)} = 0,00115 / dia$, o que é considerado por Ashkenazi et al (2006) como padrão normal de divisão das CTs. Dessa forma, temos $\lambda_T^{(1)} = -\beta_T^{(1)} = -\beta_T^{(0)} = -0,0001 / dia$ e a previsão teórica para o valor de equilíbrio de $T_{t \rightarrow \infty}^{(1)}$ é $\eta_T^{(0)} / |\lambda_T^{(1)}| = 1,15 \times 10^{-3}$.

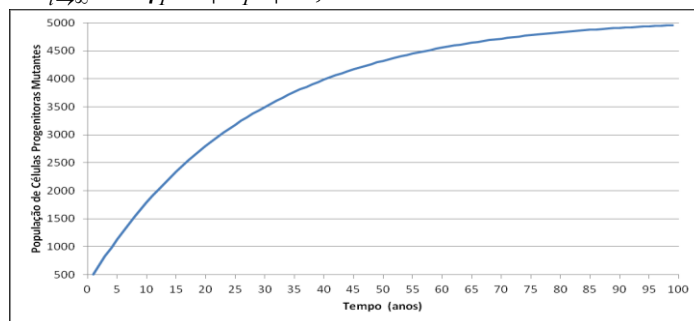


Figura1: Evolução da população de células-tronco mutantes em função do número de anos e de acordo com os parâmetros do caso 1.

A simulação acima mostra que a população de CTs mutantes cresce com o tempo tendendo a se estabilizar num valor que concorda com a previsão teórica, $1,15 \times 10^{-3}$ para um tempo igual a, aproximadamente, 250 anos. Observe que o gráfico apresentado para essa população exibe o comportamento até 100 anos. Notamos também que, como previsto, a população de CPs normais tende, rapidamente (escala de tempo em *dias*) a um valor de equilíbrio igual a $1,44 \times 10^6$ células.

CONCLUSÕES:

Apresentou-se um modelo matemático simples para a formação de um tecido virtual a partir de uma única célula tronco. O modelo considera que as células tumorais são aquelas que resultam de uma mitose com a ocorrência de mutação e que, apesar de defeituosas, sobrevivem graças a uma falha no programa de controle da qualidade genética das células.

No estudo apresentado, adota-se a convenção de considerar CTC como a célula mutante que pode se autorrenovar. Assim, a proporção de CTCs pode variar muito nos diferentes casos aqui discutidos. As situações mais deletérias, isto é, aquelas em que ocorre uma explosão celular correspondem a: (i) situações em que as células progenitoras passam a se comportar como células-tronco. Nesse caso, a CTC não reside no compartimento destinado às células-tronco; (ii) quando o padrão de divisão das células-tronco mutantes é alterado de forma a privilegiar a autorrenovação simétrica em detrimento da diferenciação. Dessa forma, o modelo, embora simples, sugere que a proporção de CTCs pode variar significativamente de tumor para tumor, como tem sido observado em alguns experimentos. Mostramos também que o próprio conceito do que pode ser classificado como CTC merece estudo detalhado: pode ser uma célula tronco que sofreu mutação que a torna extremamente eficiente na produção de sua própria prole e também pode ser uma célula diferenciada que adquiriu a capacidade de autorrenovação.

É importante ressaltar que foi neste texto apresentado apenas parte dos resultados obtidos. Resultados esses que se tornaram um artigo e que, nos próximos meses, será submetido a publicação.

REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA:

Ashkenazi, R., Gentry, S.N., Jackson, T.L. *Pathways to tumorigenesis – Modeling mutation acquisition in stem cells and their progeny*. **Neoplasia**, v.10, p.1170, 2008.

Clarke, M.F. *Neurobiology: at the root of brain cancer*. **Nature**, v. 432, p. 281, 2004.

Clarke, M.F., Becker, M.W. *Cancer – o lado maligno das células-tronco*. **Scientific American Brasil**, v.51, p.39, 2006.

Domingues, J.S. – *Modelagem Matemática e Computacional do Efeito do Surgimento da Angiogênese em Tumores e sua Conexão com as Células-Tronco*. **Dissertação de Mestrado**, CEFET-MG, 2010.

Ganuly, R., Puri, I.K. *Mathematical model for the cancer stem cell hypothesis*. **Cell Proliferation**, v.39, p3, 2006.

Gualberto-Leite, N.M. – *Modelagem Matemática e sua Conexão com as Células-Tronco*. **Dissertação de Mestrado**, CEFET-MG, 2009.

Hanahan, D., Weinberg, R.A. *The hallmarks of cancer*. **Cell**, v.100, p. 57, 2000.

Johnston, M.D., Maini, P.K., Chapman, S.J., Edwards, C.M., Bodmer, W.F., *On the proportion of cancer stem cells in a tumour*. **Journal of Theoretical Biology**, v.266, p.708, 2010.

Huntly, B.J.P., Gililand, D.G. *Summing up cancer stem cells*. **Nature**, v. 435, p. 1169, 2005.

Rosen, J.M., Jordan, C.T. *The increasing complexity of the cancer stem cell paradigm*. **Science**, v. 324, p.1670, 2009.

Spencer, S.L., Berryman, M.J., Garcia, J.A., Abbott, D. *An ordinary differential equation model for the multistep transformation to cancer*. **Journal of Theoretical Biology**, v. 231, p.515, 2004.

Wu, Xiong-Zhi,. *Origin of cancer stem cells: The role of self-renewal and differentiation*. **Annals of Surgical Oncology**, v.15, p.407, 2007.