UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E DA TERRA
DEPARTAMENTO DE FÍSICA

Luiza Mayara Santos Miranda

UMA GENERALIZAÇÃO DA EQUAÇÃO LOGÍSTICA NO CRESCIMENTO DO TUMOR AVASCULAR

SÃO CRISTÓVÃO - SE

Fevereiro de 2020

Luiza Mayara Santos Miranda

UMA GENERALIZAÇÃO DA EQUAÇÃO LOGÍSTICA NO CRESCIMENTO DO TUMOR AVASCULAR

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Física: Física Médica da Universidade Federal de Sergipe como requisito à obtenção do título de bacharel em Física Médica

Orientador: Prof. Dr. André Mauricio Conceição de Souza

SÃO CRISTÓVÃO - SE

Fevereiro de 2020

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
Departamento de Física
Cidade Universitária "José Aloísio de Campos"
Tel.: +55-79-3194-6630
49.100-000 - São Cristóvão - SE - Brasil

Ata da apresentação da monografia de graduação
da aluna **Luiza Mayara Santos Miranda**

No dia vinte e um do mês de fevereiro ano dois mil e vinte, às oito horas na sala de reuniões do Departamento de Física, realizou-se em sessão pública perante a banca examinadora constituída pelos docentes pesquisadores – Prof. Dr. André Mauricio Conceição de Souza (Presidente), Prof. Dr. Gerson Cortes Duarte Filho e Profa. Dra. Ana Figueiredo Maia a apresentação da monografia de bacharelado em Física Médica da aluna **Luiza Mayara Santos Miranda,** intitulada **UMA GENERALIZAÇÃO DA EQUAÇÃO LOGÍSTICA NO CRESCIMENTO DO TUMOR AVASCULAR.** Aberta a sessão, o Senhor Presidente explicou a sistemática de defesa, observando que a autora do trabalho dispunha de até 40 (quarenta) minutos para apresentação do trabalho e a seguir cada membro da banca teria um máximo de 10 (dez) minutos para arguição, sendo igual tempo para a defesa por parte da aluna. Realizada a apresentação da dissertação pela autora, que durou 30 minutos, o senhor presidente passou a palavra para o Prof. Dr. Gerson Cortes Duarte Filho que arguiu a aluna durante 10 minutos, em seguida o mesmo fez para a Profa. Dra. Ana Figueiredo Maia que arguiu a autora durante 10 minutos, e finalmente o senhor presidente completou o período arguindo a aluna durante 10 minutos. Após a defesa da aluna, o Senhor Presidente reuniu a Comissão para efetivar o julgamento com a atribuição de conceitos. Foram atribuídos as seguintes notas e conceitos: Presidente, nota 9,0 (nove vírgula zero); Prof. Dr. Gerson Cortes Duarte Filho, nota 9,0 (nove virgula zero); Profa. Dra. Ana Figueiredo Maia, nota 9,0 (nove vírgula zero). A média final foi então 9,0 (nove vírgula zero). Com tal média final, a monografia foi declarada aprovada. Para registro, lavrou-se a presente ata que será assinada pelos membros da Banca Examinadora. Cidade Universitária "Prof José Aloísio de Campos", 21 de fevereiro de 2020.

Prof. Dr. André Mauricio Conceição de Souza
(Departamento de Física da UFS)

Prof. Dr. Gerson Cortes Duarte Filho
(Departamento de Física da UFS)

Profa. Dra. Ana Figueiredo Maia
(Departamento de Física da UFS)

"And in the end
The love you take
Is equal to the love
You make."
The End - The Beatles

Resumo

A origem de células tumorais está relacionada à regulação do ciclo celular e a perda de controle da divisão celular por mitose, promovendo ocorrências aceleradas e desordenadas de divisões celulares. Este grupo de células pode ser considerado como um sistema dinâmico não-linear, auto-organizado no tempo e no espaço, longe do equilíbrio termodinâmico, exibindo alta complexidade, robustez e adaptabilidade. Durante o crescimento avascular, a dinâmica entre células saudáveis e malignas pode ser descrita por um conjunto de rede de reações químicas representando as populações destes dois tipos de células, regidos pela dinâmica dos processos de divisão celular por mitose e morte celular por apoptose. Como consequência, observa-se uma morfologia fractal nesta região devido a natureza estocástica destes processos. Trabalhos na literatura têm descrito esta dinâmica, em nível de células individuais, através da equação logística ou dinâmica de Gompertz. Neste trabalho, a partir de uma generalização da equação logística caracterizado por um índice q, estudamos a relação entre a dimensão fractal do conjunto de células malignas e o parâmetro q e analisamos as consequências para as propriedades relacionadas ao crescimento do tumor, associado à sua agressividade.

Palavras-chaves: células tumorais, equação logística e generalização.

Abstract

The origin of tumor cells is related to the regulation of the cell cycle and the loss of control of cell division by mitosis, promoting an aceted and disordered occurrence of cell divisions. This group of cells can be considered as a far from equilibrium thermodynamic equilibrium, non-linear dynamical system, self-organized in time and space, exhibiting high complexity, robustness and adaptability. During avascular growth, the dynamics between healthy and malignant cells can be described by a set of network model of chemical reactions representing the populations of these two types of cells, governed by the dynamics processes of cell division by mitosis and cell death by apoptosis.As a consequence, a fractal morphology is observed in this region owing to the stochastic nature of these processes. Studies in the literature have described this dynamics, at the level of individual cells, through the logistic equation or Gompertz dynamics. In this work, from a generalization of the logistic equation characterized by a q index, we studied the relationship between the fractal dimension of the set of malignant cells and the q parameter and analyzed the consequences for the properties related to the growth of the tumor, associated with its aggressiveness.

Keywords: tumor cells, logistic equation and generalization.

Lista de Figuras

2.1 Ciclo celular. 4
2.2 Ilustração dos processos de apoptose e necrose [18]. 5
2.3 Ilustração do efeito Warburg [9]. 7
2.4 Regiões da célula, sendo A a região do hospedeiro e B a região do tumor [15]. 9
2.5 Colônia de células contornos de uma linha celular em diferentes tempos de cultura, df = 1,20 [2]. 14

3.1 Variação do parâmetro q no crescimento do tumor. 17
3.2 Variação do efeito Warburg no crescimento do tumor. 18
3.3 Ruído estocástico. 19
3.4 Figura 3.4: Desvio-padrão do ruído estocástico. 19

Lista de Abreviaturas

1. DNA - Ácido Desoxirribonucleico
2. ATP - Adenosina Trifosfato
3. NADH- Dinucleótido de Nicotinamida e Adenina

Sumário

Resumo **iii**

Abstract **iv**

Lista de Figuras **v**

Lista de Abreviaturas **vi**

1 INTRODUÇÃO **1**

2 MODELO **3**

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO **16**

4 CONCLUSÃO **20**

Capítulo 1

INTRODUÇÃO

A origem de células tumorais está relacionada à regulação do ciclo celular e a perda de controle da mitose (divisão celular). Alterações do funcionamento de genes controladores do ciclo celular, em decorrência de mutações, podem promover a ocorrência desordenada de divisões celulares e o surgimento de células tumorais. Este grupo de células pode ser considerado como um sistema dinâmico não-linear, auto-organizado no tempo e no espaço, longe do equilíbrio termodinâmico, exibindo alta complexidade, robustez e adaptabilidade [1].

Existem três estágios distintos (avascular, vascular e metastático) no desenvolvimento do câncer. Na fase avascular, o crescimento do tumor mostra um certo grau de regularidade, devido ao número limitado de capilares presentes no tecido e uma cápsula fibrosa que delimita a sua fronteira, o tumor cresce para um estado conhecido como estado dormente, os nutrientes disponíveis para o tumor rapidamente se tornam escassos. Nesse estágio, as células tumorais liberam um mensageiro molecular, que induz a proliferação de vasos e a formação de uma nova rede de capilares que podem se infiltrar na massa tumoral (angiogênese). O tumor, novamente bem alimentado, retoma seu rápido crescimento (fase vascular). Na fase metastática, as células tumorais invadem os tecidos adjacentes por vias sanguíneas [1].

Durante o crescimento avascular, a dinâmica entre células saudáveis e malignas pode ser descrita por um conjunto de rede de reações químicas representando as populações destes dois tipos de células, regidos pela dinâmica dos processos de mitose e apoptose. Dentre esses processos a divisão celular, o efeito Warburg e a apoptose (morte celular programada) por espaço e nutrientes.

Uma característica importante de sistemas dinâmicos complexos é sua robustez que permite estabilidade em frente de perturbações externas e internas. As células tumorais exibem dois aspectos da robustez: redundância funcional, habilitada pela heterogeneidade celular, e sistemas de controle de *feedback* que corresponde a um conjunto de respostas produzida pelo organismo diante de alguma alteração. A heterogeneidade das células tumorais é manifestada pela irregularidade no limite do tumor. Como consequência, observa-se uma morfologia fractal nesta região devido a natureza estocástica destes processos [2].

Trabalhos na literatura têm descrito esta dinâmica, em nível de células individuais, através da equação logística ou dinâmica de Gompertz. Neste trabalho, a partir de uma generalização da equação logística caracterizada por um índice q, estudamos a relação entre a dimensão fractal do conjunto de células malignas e o parâmetro q e analisamos a sua consequência para as propriedades relacionadas ao crescimento do tumor, associado à sua agressividade. No capítulo 2, introduzimos o modelo de crescimento do tumor. No capítulo 3, apresentamos os resultados e discussão das várias soluções do modelo. O capítulo 4, são as conclusões do nosso trabalho.

Capítulo 2

MODELO

Os tumores são uma consequência das falhas nos mecanismos que regulam o crescimento e a proliferação celular, causando um excesso de divisão celular. Esses sistemas complexos de controle genético controlam o equilíbrio entre o nascimento e a morte celular em resposta a sinais de crescimento, sinais de inibição do crescimento e sinais de morte [3].

As perdas da regulação celular que originam a maioria dos tumores e cânceres, são decorrentes de mutações em três grandes classes de genes e estão envolvidas no estabelecimento desses tumores: os proto-oncogenes, os genes supressores tumorais e os genes *caretaker*. Os proto-oncogenes proporcionam o crescimento celular; mutações os transformam em oncogenes, ativando o crescimento excessivo. Os genes supressores tumorais limitam o crescimento, mutações que os inativam permitem uma divisão celular inadequada. Os genes *caretaker* protegem a integridade do genoma; quando são inativados, as células adquirem mutações adicionais em taxa crescente incluindo mutações que causam a desregulação do crescimento celular, proliferação e câncer. Diversos genes dessas três classes codificam proteínas que auxiliam na regulação da proliferação celular ou morte celular por apoptose; outros codificam proteínas que participam no reparo ao DNA danificado [4].

Quando o dano genético ocorre em células somáticas, a divisão dessas células irá transmitir a mutação para as células-filhas, originando um clone de células alteradas. Uma série de mutações em diversos genes cria um tipo celular com capacidade de proliferação progressivamente mais rápida, que escapa das limitações normais de crescimento, criando uma oportunidade para mutações adicionais [3].

Os tumores avasculares são chamados benignos, as células que compõem um tumor benigno são semelhantes às células normais. As moléculas de adesão celular, que unem os tecidos, mantêm as células dos tumores benignos, localizadas nos tecidos que as originam. Uma cápsula fibrosa geralmente delimita a extensão de um tumor benigno. No entanto, as células que compõem um tumor maligno ou canceroso geralmente crescem e se dividem mais rapidamente do que as células normais e não morrem em taxas normais. Quando esses tumores progridem, as células invadem os tecidos adjacentes e estabelecem a metástase. A maioria das células malignas adquire a capacidade de formar metástase [5].

Os principais alvos para as mutações oncogênicas são os mecanismos que regulam o ciclo celular. As proteínas de ação positiva e negativa controlam precisamente a entrada e a progressão das células pelo ciclo celular, que consiste em quatro fases principais: G1, S, G2 e mitose (figura 2.1). Além disso, o ciclo celular têm vias de verificação que garantem que as células não entrem na fase seguinte do ciclo antes da fase anterior ter sido completada. Uma possibilidade seria orientar as células para cometer suicídio por meio da morte celular programada conhecida como apoptose ou ao menos que não sofressem divisão. Todos os controles do ciclo celular e dos sistemas de verificação funcionam para impedir as células de se tornarem cancerígenas [6].

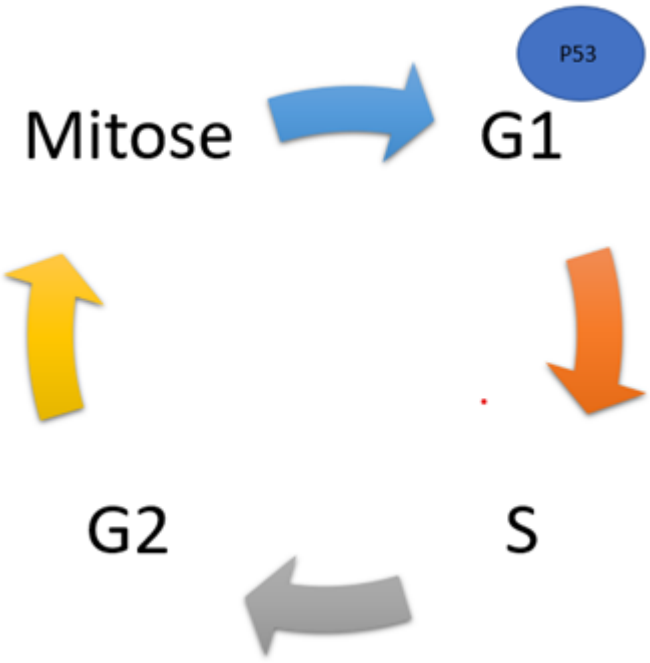

Figura 2.1: Ciclo celular.

Acredita-se que os tumores humanos tenham mutações na proteína p53 ou em proteínas que regulam sua atividade. As proteínas p53 são um mecanismo essencial de defesa do ciclo celular são mantidas na fase G1 quando muitas células sofrem lesões no seu DNA ou várias outras fontes de estresse como falta de nutrientes e de espaço, a expressão das proteínas induzida pela p53 resulta na rápida eliminação dessas células por apoptose. No entanto, quando o ponto de verificação não opera adequadamente, o DNA danificado replica, perpetuando a mutação para as células-filhas, contribuindo para a possibilidade de transformação em célula metastática. Ao mesmo tempo, a apoptose é inibida, contribuindo para a evolução das células tumorais [7].

Quando há muitas anormalidades, incluindo danos no DNA, erros durante a mitose e o aumento anormal de células desnecessárias pode desencadear a morte celular programada conhecida como apoptose, ou a morte celular por necrose. Na apoptose, a célula diminui o volume, se condensa e então se fragmenta liberando pequenos corpos que são engolfados pelas células vizinhas. Na necrose, a célula aumenta o volume e se rompe liberando componentes intracelulares que podem causar danificações nas células vizinhas, esses processos são ilustrados na figura 2.2 [8].

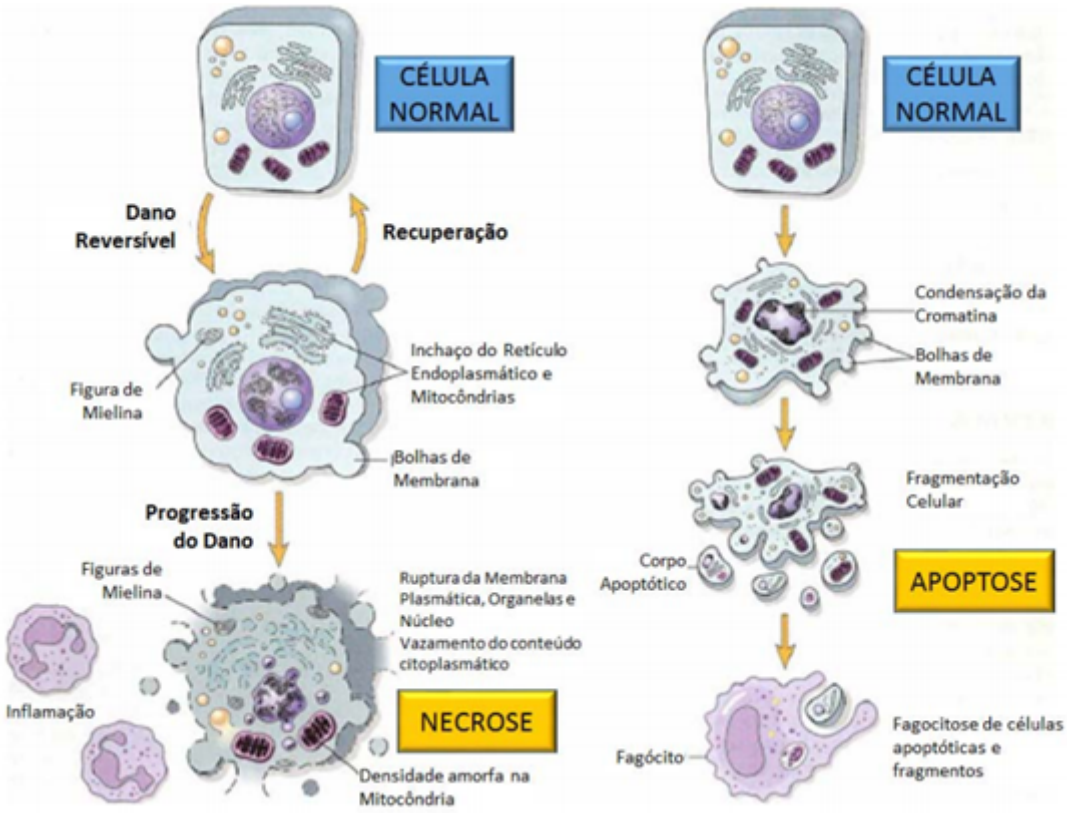

Figura 2.2: Ilustração dos processos de apoptose e necrose [18].

O ambiente local influencia a formação de tumores primários ou secundários. Na ausência de aporte sanguíneo, o tumor pode crescer até uma certa massa de células como no caso do tumor avascular. Nesse ponto, a divisão das células na parte externa da massa tumoral é equilibrada pela morte das células no centro do tumor, devido ao fornecimento inadequado de nutrientes. No entanto, a maioria dos tumores induz a formação de novos vasos sanguíneos que invadem o tumor e o nutrem, processo chamado angiogênese. Esse processo complexo envolve várias etapas diferentes: degradação da membrana basal que envolve um capilar próximo, migração das células endoteliais que revestem o capilar para dentro do tumor, divisão dessas células endoteliais e formação de nova membrana basal ao redor do capilar recém alongado [3].

As células tumorais não diferem apenas em sua aparência das células normais, mas todo seu metabolismo energético é remontado, a característica principal desse metabolismo alterado é o aumento da captação de glicose e fermentação de glicose em lactato. Esse fenômeno é observado mesmo na presença de mitocôndrias que funcionam completamente. O consumo de energia das atividades metabólicas, em células normais, depende principalmente da fosforilação oxidativa mitocondrial, que é eficiente e gera mais adenosina trifosfato (ATP) que a glicólise. No entanto, uma das características metabólicas das células tumorais é, principalmente, converter glicose através da glicólise aeróbica. Esta via para a produção de energia em células tumorais é conhecida como efeito Warburg, esse processo é ilustrado na figura 2.3 [9].

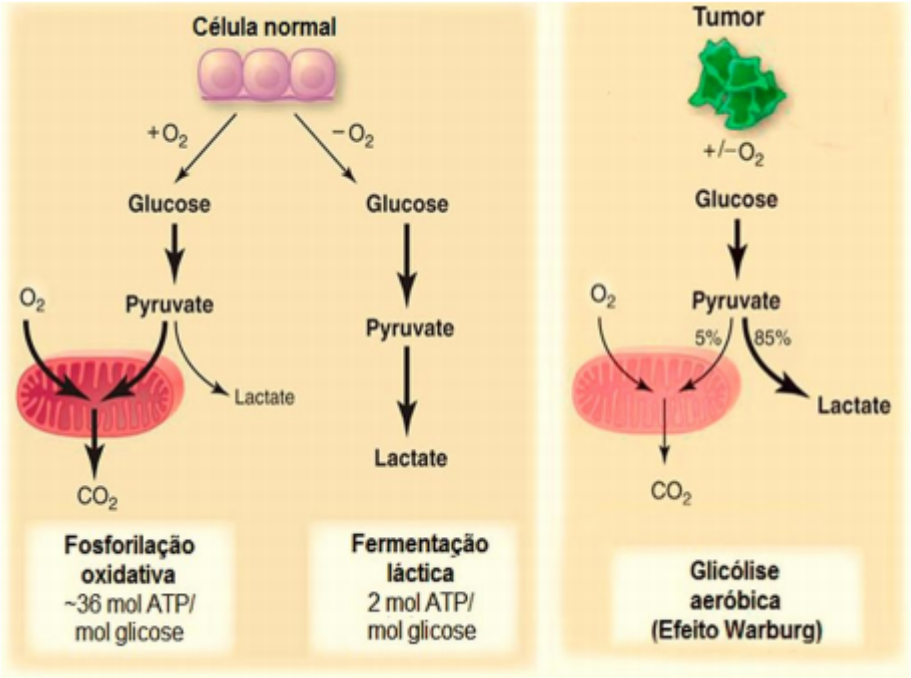

Figura 2.3: Ilustração do efeito Warburg [9].

Na presença de oxigênio, a maioria das células normais metabolizam, principalmente, a glicose em dióxido de carbono, por oxidação do piruvato glicolítico. Esta reação produz NADH que então alimenta a fosforilação oxidativa para maximizar a produção de ATP, com produção mínima de lactato. Em condições anaeróbicas, essas células produzem grandes quantidades de lactato a partir do piruvato produzido da via glicolítica [10].

Em contraposição, a maioria das células tumorais conduzem seu metabolismo energético preferencialmente para a via glicolítica, independentemente da disponibilidade de oxigênio. O seu metabolismo pode ser referido como glicólise aeróbica ou Efeito Warburg. Na glicólise aeróbica, a produção de ATP é mais acelerada e eficiente. No entanto, a alta concentração de lactato gerado, contribui para o aumento da acidificação do meio, portanto serve como catalisador para o aparecimento de novas células tumorais [11].

O tecido hospedeiro fornece resistência ao crescimento do tumor, que pode inibir o crescimento, levar ao colapso do sistema avascular e modificar o formato e tamanho do tumor. Essa resistência depende das propriedades elásticas do tecido, as células tumorais se movem radialmente para o ambiente extracelular. A pressão parece desempenhar um papel importante na formação deste padrão, pois em vez de iniciar muitos ramos separados, as células seguem o caminho de menor resistência [12].

O comportamento do crescimento tumoral é obtido após imposição de conservação das forças das massas em equilíbrio sob uma concentração de oxigênio quase constante. O crescimento da colônia de células tumorais é instável sob alta pressão, a colônia ao longo do tempo começa a se romper no centro, como resultado da morte celular o que causa perda de adesão das células ao seu substrato. A necrose aparece quando a pressão do fluido supera a pressão celular, independentemente da concentração de oxigênio. Alguns autores afirmam que a principal consequência da pressão exercida no tecido pelo crescimento do tumor é a compressão dos vasos sanguíneos dentro do tumor e isso sugere que a entrega de nutrientes pode não ser a principal característica da morte das células do tumor [13].

Considerando o fato da maioria da proliferação celular está localizada em uma borda externa da colônia de células tumorais, essa difusão explica o movimento de células recém produzidas ao longo da borda do tumor. Essas células se difundem até preencher gradualmente as concavidades disponíveis na frente do tumor. A difusão celular ocorre na borda do tumor, de modo que as células geradas migram para regiões côncavas e para longe de regiões convexas pois é o caminho de menor resistência [13].

O domínio dos processos físicos envolvidos no crescimento de tumores ainda é um grande desafio para a ciência. Observa-se a presença de características associadas a caos determinístico, ruídos internos e externos, comportamento dinâmico associado a sistemas não-lineares, robustez relativa a perturbações internas e externas e plasticidade. A dinâmica de crescimento que engloba todo este conjunto de complexidade não foi descrita por nenhuma teoria. A fim de poder tratar, diversos modelos de crescimento tumoral têm sido introduzido a presença de apenas parte das características acima. Naturalmente pode não ser objetivo de uma teoria resolver todos os problemas envolvidos no crescimento tumoral e sim, particularizar num conjunto de propriedades. Entretanto, deve ficar claro que a escolha de parte das características acima, a fim de ser possível sua solução, ainda seja capaz de representar o crescimento tumoral e sua complexidade.

Segundo a referência principal [14] utilizada nesse trabalho, o modelo heurístico proposto foi baseado em uma rede reações químicas simples. Na fase avascular, o tumor cresce até um estado dormente, sendo A representando a população de células normais, N é as células do tumor proliferante, B é a ação do hospedeiro e P representa um produto não cancerígeno, esse processo pode ser visualizado na figura 2.4, no entanto na figura 2.4 B é a região do tumor e A é a região do hospedeiro.

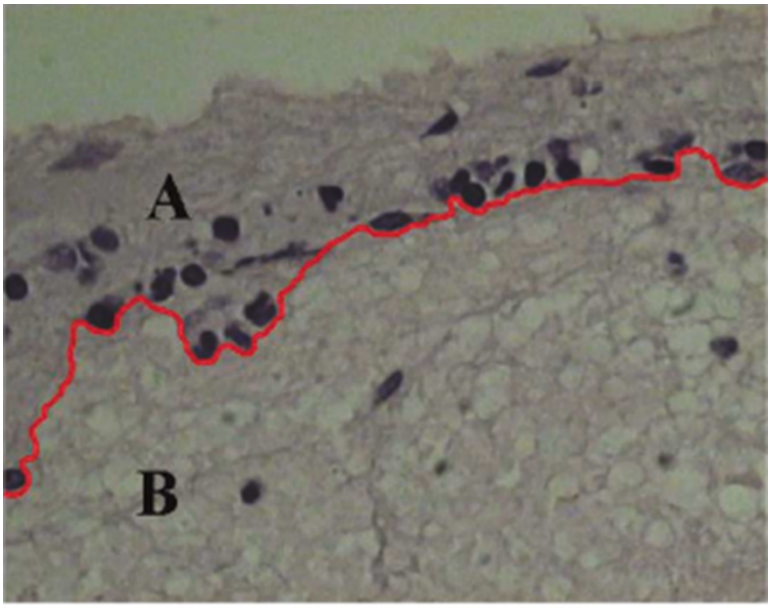

Figura 2.4: Regiões da célula, sendo A a região do hospedeiro e B a região do tumor [15].

A equação 2.1 está relacionado com o processo de mitose e está associada com K_m como uma constante de mitose. As equações 2.2 e 2.3 correspondem ao processo de apoptose com K_a como constante de apoptose e da ação das células hospedeiras a constante ação do hospedeiro K_b é assumida igual a 1. As constantes empíricas são obtidas ajustando dados experimentais.

$$N + A \rightarrow 2N \tag{2.1}$$

$$2N \rightarrow P \tag{2.2}$$

$$N + B \rightarrow P \tag{2.3}$$

Estas redes reações derivam do tipo de modelo logístico. A equação logística foi criada pelo matemático Pierre François Verhulst, onde a equação de crescimento logístico supôs que uma população não poderia crescer indefinidamente, pois existiam inibições naturais em seu crescimento. Segundo Verhulst, o crescimento populacional tem necessariamente um limite constante, conforme o tempo cresce. Atualmente, a equação de crescimento logístico ou equação logística quadrática tem sido aplicada em modelos matemáticos aplicados a biologia, ecologia, relações presa-predador, interações competitivas, entre outros [16].

O comportamento dinâmico da rede é dado pelo seguinte sistema de equação dife-

rencial ordinário:

$$\frac{dN(t)}{dt} = AK_mN(t) - 2K_aN(t)^2 - BN(t) \tag{2.4}$$

Podendo ser reescrita dessa forma:

$$\frac{dN(t)}{dt} = \gamma N(t) - 2K_aN(t)^2 \tag{2.5}$$

e com a solução:

$$N(t) = \frac{N(0)\gamma}{K_aN(0)[1 - e^{-\gamma t}] + e^{-\gamma t}}. \tag{2.6}$$

Onde $\gamma = AK_m - B$. A equação apresenta dois pontos fixos $N(t) = 0$ (equilíbrio termodinâmico) e $N(t) = \frac{\gamma}{2K_a}$ (estado estacionário), sendo que para $\gamma < 0$ o ponto $N(t) = 0$ é estável e $N(t) = \frac{\gamma}{2K_a}$ é instável, por outro lado para $\gamma > 0$ o ponto $N(t) = 0$ é instável e o sistema evolui em direção ao estado estacionário, na referência [14] o autor afirma que a bifurcação ocorre em $\gamma = 0$, uma bifurcação ocorre quando uma pequena mudança feita nos valores dos parâmetro de um sistema causa uma mudança qualitativa ou topológica súbita em seu comportamento, a bifurcação em $\gamma = 0$ atua de forma similar a uma transição de fase de segunda ordem.

O modelo deste trabalho é baseado em uma rede reações químicas simples pelo processo de mitose na equação 2.7 sendo que N são as células tumorais e A são as células normais, o efeito Warburg na equação 2.8 com acidificação do meio uma célula normal pode ser tornar tumoral, na equação 2.9 descreve o processo de apoptose por nutrientes para que isso aconteça deve existir uma densidade q de células tumorais para que as células comecem a competir por nutrientes e na equação 2.10 descreve a apoptose por espaço, sendo B as células de defesa do tecido hospedeiro gerando apoptose.

$$N + A \to A + 3N \tag{2.7}$$

$$A \to N \tag{2.8}$$

$$qN \to P \tag{2.9}$$

$$N + B \to P \tag{2.10}$$

Estas redes reações derivam do tipo de modelo logístico. O comportamento dinâmico da

rede é dado pela seguinte equação diferencial ordinária:

$$\frac{dN(t)}{dt} = V_m(t) - V_a(t) \tag{2.11}$$

em que $V_m(t)$ é a taxa de processos de mitose e $V_a(t)$ é a taxa de processos de apoptose.

Englobamos na taxa de mitose os processos de duplicação das células tumorais, bem como da possível transformação de células normais em células tumorais. Neste último processo vinculamos o efeito Warburg [10,11], em que a acidez do meio, favorecida pela respiração anaeróbica das células tumorais, favorece a fermentação e, portanto, serve como catalizador para o aparecimento de novas células tumorais. Os dois processos de mitose podem ser escritos como:

$$V_m(t) = K_{md}N(t) + K_{mw} \tag{2.12}$$

Sendo que K_{md} e K_{mw} são consideradas constantes. A morte celular está ligada aos mecanismos de destruição das células tumorais pelos sistemas de defesa do organismo que são apoptose e a necrose. Podemos resumir estes mecanismos em dois: apoptose por nutrientes e apoptose por espaço. A apoptose por nutriente está associada à mecanismos de competição por nutrientes entre as células. Deste modo, a alta densidade de células tumorais numa dada região do tecido favorece a falta de nutrientes e assim a sua destruição. No caso da apoptose por espaço, a consequência da pressão exercida no tecido pelo crescimento do tumor é a compressão dos vasos sanguíneos dentro do tumor, ao longo do tempo a colônia de células começa a se romper no centro, como resultado da morte celular [13]. Os processos de apoptose são resumidos na seguinte equação:

$$V_a(t) = K_{an}N(t)^q + K_{ae}N(t) \tag{2.13}$$

em que q é assumida ser uma constante restrita ao intervalo $q \in (1, 2]$.

Estes dois processos não devem esgotar todos os mecanismos de crescimento tumoral, visto que sabemos que a complexidade da superfície tumoral é associada a dimensão geométrica fractal do contorno, mostra claramente que não podemos desprezar o ambiente estocástico em que se encontra o tumor. Além dos processos de mitose e apoptose, vamos considerar um termo de ruído gaussiano $\eta(t)$, sem correlação temporal, tal que:

$$< \eta(t) >_\eta = 0 \tag{2.14}$$

$$< \eta(t)\eta(t') >_\eta = D\delta(t - t') \tag{2.15}$$

em que $< \eta(t) >_\eta$ significa uma média sobre o ruído. Realizamos várias evoluções temporais para o sistema (amostras). Em cada amostra sorteamos aleatoriamente um valor para o η no intervalo $-w$ a w (distribuição uniforme). Fixamos um valor de w, escolhido de modo a ser pequeno comparado aos outros termos da dinâmica do sistema. As médias foram obtidas usando 1000 amostras.

Diante do exposto, a dinâmica de crescimento do tumor é descrita pela seguinte expressão:

$$\frac{dN(t)}{dt} = (K_{md} - K_{ae})N(t) - K_{an}N(t)^q + K_{mw} + \eta(t) \tag{2.16}$$

Com $\gamma = K_{md} - K_{ae}$

$$\frac{dN(t)}{dt} = \gamma N(t) - K_{an}N(t)^q + K_{mw} + \eta(t). \tag{2.17}$$

Não encontramos uma solução geral para esta equação. Apenas em casos particulares podemos apresentar uma solução analítica exata. O caso de q arbitrário com $K_{mw} = 0$, $\eta(t) = 0$:

$$\frac{dN(t)}{dt} = \gamma N(t) - K_{an}N(t)^q, \tag{2.18}$$

com a solução:

$$N(t) = [\frac{K_{an}}{\gamma} + (N(0)^{1-q} - \frac{K_{an}}{\gamma})e^{-\gamma(q-1)t}]^{\frac{1}{1-q}}. \tag{2.19}$$

E o caso de $q = 2$ com $K_{mw} \neq 0$, $\eta(t) = 0$:

$$\frac{dN(t)}{dt} = \gamma N(t) - K_{an}N(t)^2 + K_{mw}. \tag{2.20}$$

Seja $N'(t) = N(t) - A$, segue que:

$$\frac{dN'(t)}{dt} = \gamma N(t)' + \gamma A - K_{an}[N'(t) - A]^2 + K_{mw}, \tag{2.21}$$

$$A = \frac{1}{2K_{an}} \left[\gamma \pm \sqrt{\gamma^2 + 4K_{an}K_{mw}}\right], \tag{2.22}$$

$$\gamma' = \gamma - \left[\gamma \pm \sqrt{\gamma^2 + 4K_{an}K_{mw}}\right], \tag{2.23}$$

A solução é dada como:

$$N'(t) = \frac{[N'(0) - A]\gamma'}{K_{an}[N'(0) - A][1 - e^{-\gamma' t}] + \gamma' e^{-\gamma' t}} + A. \tag{2.24}$$

No início, o tumor organiza-se como uma rede invasiva e adaptativa em uma sequência de proliferações, na qual as bifurcações desempenham um papel importante em um nível macroscópico na origem de sua complexidade. Uma característica importante de sistemas dinâmicos complexos é sua estabilidade em frente de perturbações externas. Os sistemas dinâmicos podem ou não ser controlado pelo efeito de flutuações externas periódicas, a sensibilidade do sistema a flutuações externas depende de sua robustez. A robustez da célula permite que um sistema mantenha sua funcionalidade em face à várias perturbações externas e internas. As células tumorais exibem dois aspectos da robustez: heterogeneidade celular e sistemas de controle de *feedback*. O sistema de controle de *feedback* corresponde a um conjunto de respostas produzidas pelo organismo diante alguma alteração[17].

A heterogeneidade das células tumorais é manifestada pela irregularidade dos limites do tumor. A geometria fractal é útil para descrever a arquitetura patológica dos tumores e fornecer informações sobre os mecanismos de crescimento tumoral [17].

Para descrever a geometria fractal, na referência [2] foi considerado que outros dois processos além da reprodução e morte celular, quando ocorrem flutuações no contorno atingindo determinado valor crítico. O processo de migração de células tumorais induz para uma zona com uma maior concentração de células para formar um agregado na borda. No outro processo, uma célula recebe outras células para formar um agregado que aumentará seu tamanho exponencialmente até que as células agregadas comecem a competir pelo espaço disponível. Ambos os fenômenos alteram o tamanho das entidades microscópicas de contorno. Por um lado, o fato que a dimensão fractal é constante por um tempo menor que o tempo de saturação poderia ser explicada pela correlação entre o valor esperado do raio do contorno e o valor esperado do raio interno da cultura, e isso está relacionado a maneira como as informações no raio interno da cultura é transmitido

para a cultura do contorno. Por outro lado, o fato de a dimensão fractal ser constante em um tempo maior que o tempo de saturação quando a propriedade de super rugosidade aparece pode ser o resultado de uma alteração no tamanho dos agregados celulares no contorno. Como demonstrado na referência [2], o modelo mesoscópico do crescimento tumoral explica o fato de que a rugosidade do contorno é uma manifestação das flutuações internas como resultado do caráter probabilístico dos processos que ocorrem em células individuais, esse modelo pode ser visualizado na figura 2.5.

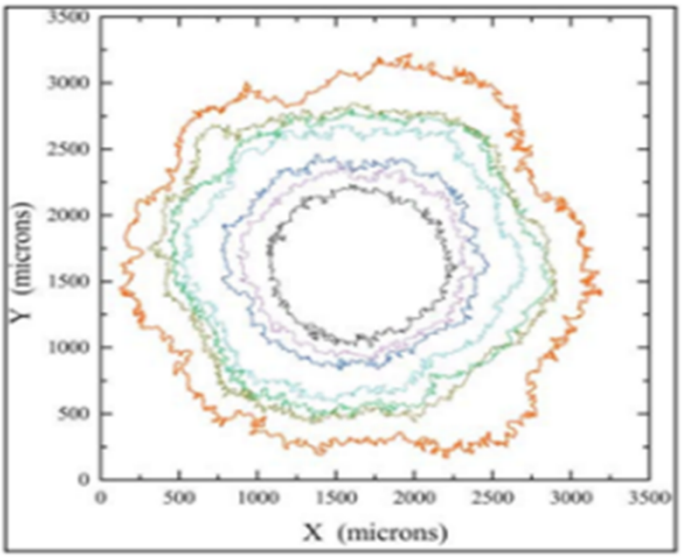

Figura 2.5: Colônia de células contornos de uma linha celular em diferentes tempos de cultura, df = 1,20 [2].

A morfologia dos contornos do tumor determina o comportamento da dinâmica de crescimento por meio da invariância em escala de suas estruturas complexas. Nesse sentido, se a taxa total de crescimento celular for definida como a diferença entre a taxa de reprodução e mortalidade:

$$\frac{V_m(t)}{V_a(t)} = \frac{K_{md}N(t) + K_{mw}}{K_{an}N(t)^q + K_{ae}N(t)}, \tag{2.25}$$

então como a diferença entre o total de a taxa de crescimento e a taxa de mortalidade diminuem, a rugosidade do contorno aumenta [2]. O comportamento do raio é afetado apenas pela reprodução e morte de células tumorais, perto da fronteira, porque o mecanismo que determina o crescimento do tumor é a competição entre o tumor e as células hospedeiras pelo espaço disponível. O tumor pode ser dividido em uma zona compacta interna, onde a concentração de células na superfície do hospedeiro é constante no espaço e no tempo,

e uma zona de fronteira chamado contorno, onde ocorre o crescimento do tumor. Tanto a reprodução celular quanto morte no contorno do tumor são processos que ocorrem dentro de uma certa transição probabilidade por unidade de tempo, o comportamento desses processos é estabelecido a priori de modo que o raio é uma variável estocástica. O caráter estocástico do raio se manifesta na rugosidade da borda e a distribuição não uniforme das células de contorno, que podem ser caracterizados por sua dimensão fractal [2].

Para a taxa total de crescimento $\frac{V_m(t)}{V_a(t)} = 1$, o tumor não cresce, então sua dimensão fractal df é igual a dimensão de superfície, ou seja, $df = 2$. Para $\frac{V_m(t)}{V_a(t)} = 2$, o contorno de rugosidade é zero, então sua dimensão fractal df é igual a dimensão topológica do contorno de um círculo, ou seja, $df = 1$. Fazendo uma interpolação, temos que:

$$df = \frac{5 - \frac{V_m(t)}{V_a(t)}}{\frac{V_m(t)}{V_a(t)} + 1} \tag{2.26}$$

Para $K_{mw} = 0$, $q = 2$ temos que:

$$df = \frac{5 - \frac{K_{md}}{K_{an}N(t)+K_{ae}}}{\frac{K_{md}}{K_{an}N(t)+K_{ae}} + 1} \tag{2.27}$$

Assim relacionamos a dimensão fractal do conjunto de células malignas e o parâmetro q que estão implícitos no processo de mitose e apoptose.

Capítulo 3

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados obtidos a partir das equações do capítulo 2, para q arbitrário podem ser observados na figura 3.1. Sendo q uma certa densidade de células tumorais para que haja apoptose, a variação do parâmetro q, para $q = 1.5$, $q = 1,8$, $q = 1.9$ e $q = 2$, foi possível notar que quanto maior a densidade q mais rápido o tumor se estabiliza, isso acontece porque a falta de nutrientes está associado aos mecanismos de competição por nutrientes entre as células. Deste modo, a alta densidade de células tumorais numa dada região do tecido favorece a falta de nutrientes e assim a sua destruição. O crescimento do tumor é restrito pela capacidade de transporte de nutrientes no tecido. Na referência [14] foi tratado $q = 2$ onde o tumor cresce até certo ponto e depois entra em estado dormente curva se estabiliza mais rápido do que para q menor que 2. Na referencia [19] é apresentado que o crescimento e tratamento de tumores depende do parâmetro q, assim como diferentes tipos de tumores, podem possuir valores diferentes de q . Para $q > 1$, o tumor pode ser reduzido a zero usando a terapia convencional. No entanto, para $q < 1$ a terapia convencional não é suficiente devido agressividade do tumor. Quanto menor é q mais o tumor pode ser agressivo. O efeito Warburg e o ruído estocástico não foram considerados nessa solução.

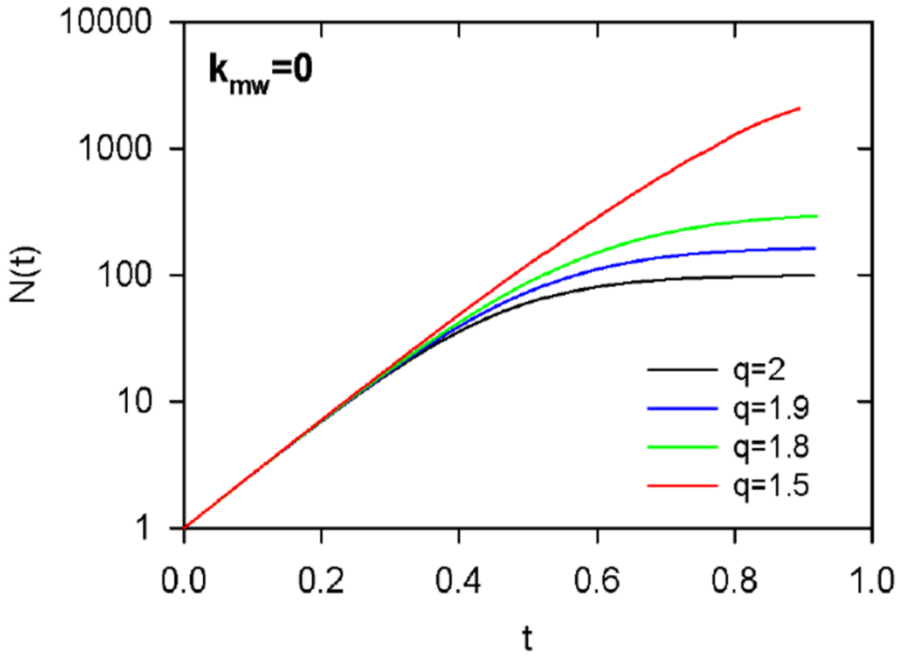

Figura 3.1: Variação do parâmetro q no crescimento do tumor.

Para solução com $K_{mw} \neq 0$, foi fixado $q = 2$ e variamos a constante do efeito Warburg. Com aumento da constante do efeito Warburg, o crescimento do tumor tende a crescer mais rápido como pode ser observado na figura 3.2, isso acontece devido a respiração celular por glicólise aeróbica ser mais rápido apesar de ser um meio ineficiente de produção de ATP, no efeito Warburg células tumorais conduzem seu metabolismo principalmente pela glicólise aeróbica produzindo lactato mesmo na presença de oxigênio e mitocôndrias em pleno funcionamento, esse processo aumenta o pH intracelular e acidifica o ambiente extracelular, tornando células normais em células tumorais. Essa característica metabólica torna o tumor mais robusto e agressivo.

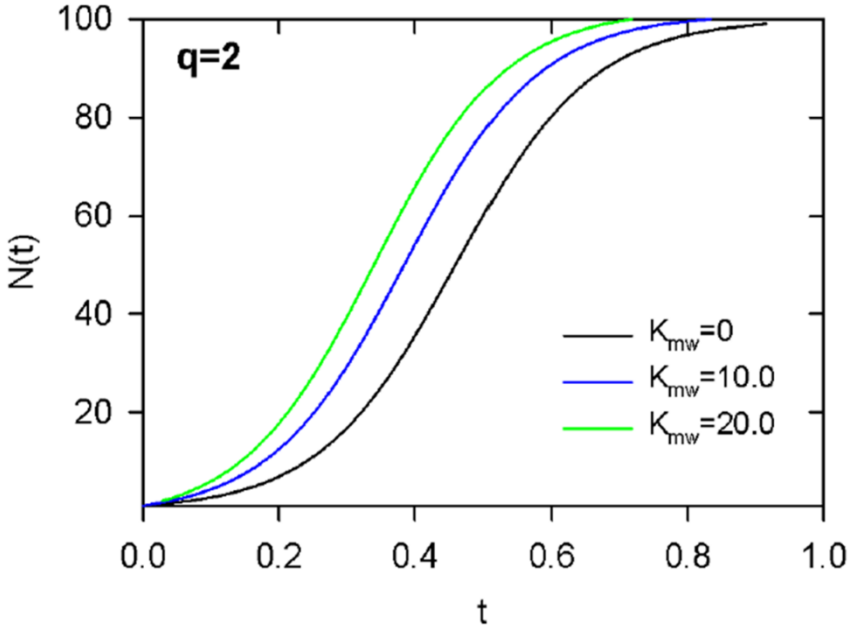

Figura 3.2: Variação do efeito Warburg no crescimento do tumor.

No ruído estocástico constatou flutuações no crescimento do tumor na etapa avascular, na figura 3.3 é possível observar que quanto maior é o ruído maior é o grau de flutuações. A coerência nas células tumorais está associada ao reforço simultâneo de flutuações. Uma característica importante de sistemas dinâmicos complexos é sua estabilidade em frente de perturbações externas. Os sistemas dinâmicos podem ou não ser controlado pelo efeito de flutuações externas periódicas, a sensibilidade do sistema a flutuações externas depende de sua robustez. A robustez da célula permite que um sistema mantenha sua funcionalidade em face de várias perturbações externas e internas. A robustez da célula também está relacionada a sua dimensão fractal.

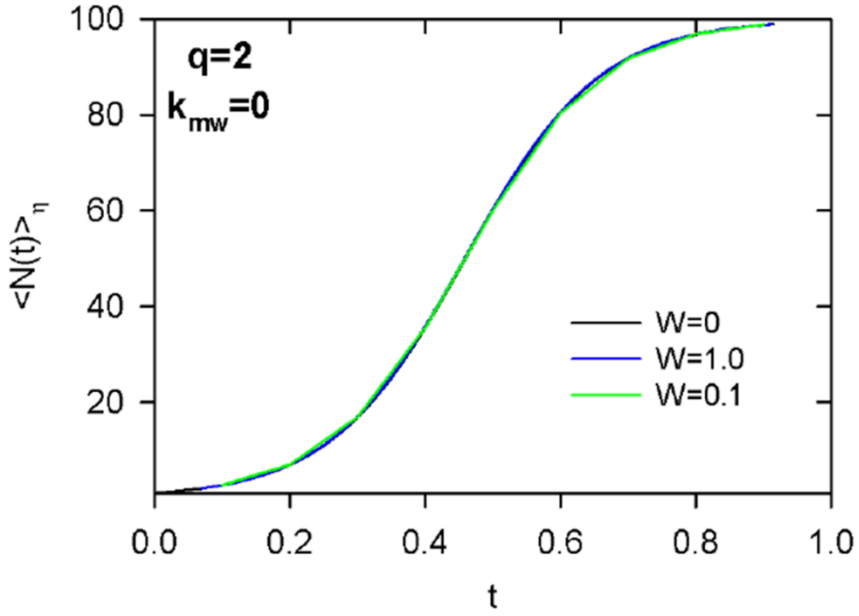

Figura 3.3: Ruído estocástico.

Na figura 3.4 é possível observar que o desvio-padrão do ruído estocástico aumenta durante o crescimento do tumor e depois diminui quando o tumor entra no estado dormente. O efeito da desordem é mais evidente no crescimento, no entanto, não altera o tamanho do tumor.

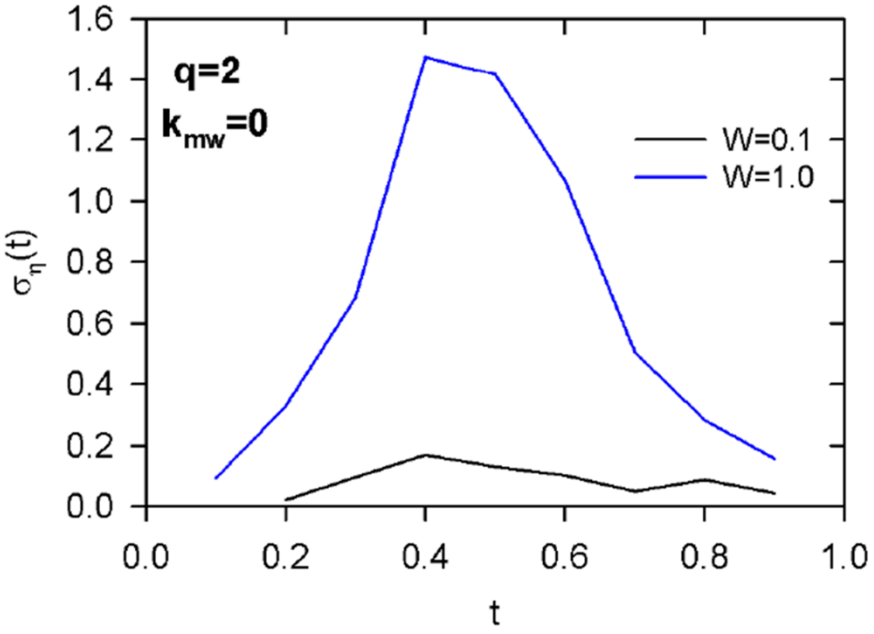

Figura 3.4: Figura 3.4: Desvio-padrão do ruído estocástico.

Capítulo 4

CONCLUSÃO

Neste trabalho, foi proposto um modelo baseado em novas rede de reações químicas, levando em consideração o processo de mitose por divisão celular, o efeito Warburg, apoptose por nutrientes e espaço. Além disso, foi incluindo o ruído estocástico que se constatou flutuações na etapa avascular do tumor e o efeito da desordem sendo mais evidente durante o crescimento.

A partir de uma generalização da equação logística caracterizada por um índice q, estudamos o crescimento do tumor que se mostrou rápido no início, ao longo do tempo a população de células satura e atinge um estado dormente. O efeito de Warburg interfere nitidamente no crescimento do tumor, as células tumorais conduzem seu metabolismo principalmente pela glicólise aeróbica. Essa característica metabólica torna o câncer mais robusto e agressivo resultando acidificação do ambiente extracelular.

A relação entre a dimensão fractal do conjunto de células malignas e o parâmetro q estão implícitos no processo de mitose e apoptose, analisamos a sua consequência para as propriedades relacionadas ao crescimento do tumor, associado à sua agressividade.

De acordo com referência [14], a bifurcação depende de gama, atuando estruturalmente como uma transição de fase de segunda ordem, ao generalizar q ao tipo de transição de fase, de acordo com o formalismo de Landau, o gama não altera e, portanto, a classificação é a mesma.

Referências Bibliográficas

1 MANSILLA, R. et al. Physica a phase transitions in tumor growth: Iii vascular and metastasis behavior. *Physica A: Statistical Mechanics and its Applications*, v. 462, p. 560–568, 06 2016.

2 IZQUIERDO-KULICH, E.; NIETO-VILLAR, J. Mesoscopic model for tumor growth. *Mathematical biosciences and engineering : MBE*, v. 4, p. 687–98, 11 2007.

3 LODISH, H. e. a. *Biologia celular e molecular*. [S.l.]: 7 edição. Porto alegre. Artmed, 2014.

4 WEINBERG, R. A.; WEINBERG, R. A. *The biology of cancer*. [S.l.]: WW Norton & Company, 2006.

5 TRUSOLINO, L.; COMOGLIO, P. Trusolino, l. comoglio, p.m. scatter-factor and semaphorin receptors: cell signaling for invasive growth. nat. rev. cancer 2, 289-300. *Nature reviews. Cancer*, v. 2, p. 289–300, 05 2002.

6 ALMEIDA, V. et al. Câncer e agentes antineoplásicos ciclo-celular específicos e ciclo-celular não específicos que interagem com o dna: uma introdução. *Quim. Nova*, v. 28, p. 118–129, 02 2005.

7 LANE, D. Lane dpexploiting the p53 pathway for the diagnosis and therapy of human cancer. cold spring harb symp quant biol 70: 489-497. *Cold Spring Harbor symposia on quantitative biology*, v. 70, p. 489–97, 02 2005.

8 ZHANG, L. et al. Role of ¡i¿bax¡/i¿ in the apoptotic response to anticancer agents. *Science*, v. 290, n. 5493, p. 989–992, 2000. Disponível em: ⟨https://www.science.org/doi/abs/10.1126/science.290.5493.989⟩.

9 ROCHA, J. C. D. Extratos aquosos de ocimum basilicum e de ocimum gratissimum reduzem a viabilidade de células de câncer de mama.

10 WARBURG, O. The metabolism of carcinoma cells. *The Journal of Cancer Research*, AACR, v. 9, n. 1, p. 148–163, 1925.

11 LIBERTI, M. V.; LOCASALE, J. W. The warburg effect: how does it benefit cancer cells? *Trends in biochemical sciences*, Elsevier, v. 41, n. 3, p. 211–218, 2016.

12 BRú, A.; CASERO, D. The effect of pressure on the growth of tumour cell colonies. *Journal of Theoretical Biology*, v. 243, n. 2, p. 171–180, 2006. ISSN 0022-5193. Disponível em: ⟨https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022519306002177⟩.

13 BRú, A. et al. The universal dynamics of tumor growth. *Biophysical Journal*, v. 85, n. 5, p. 2948–2961, 2003. ISSN 0006-3495. Disponível em: ⟨https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006349503747158⟩.

14 IZQUIERDO-KULICH, E. et al. Phase transition in tumor growth: I avascular development. *Physica A: Statistical Mechanics and its Applications*, v. 392, n. 24, p. 6616–6623, 2013. Disponível em: ⟨https://ideas.repec.org/a/eee/phsmap/v392y2013i24p6616-6623.html⟩.

15 BRÚ, A. et al. Pinning of tumoral growth by enhancement of the immune response. *Phys. Rev. Lett.*, American Physical Society, v. 92, p. 238101, Jun 2004. Disponível em: ⟨https://link.aps.org/doi/10.1103/PhysRevLett.92.238101⟩.

16 DELMAS, B. Pierre-françois verhulst et la loi logistique de la population. *Mathématiques et sciences humaines*, 02 2004.

17 HUERGO, M. A. C. et al. Morphology and dynamic scaling analysis of cell colonies with linear growth fronts. *Phys. Rev. E*, American Physical Society, v. 82, p. 031903, Sep 2010. Disponível em: ⟨https://link.aps.org/doi/10.1103/PhysRevE.82.031903⟩.

18 KUMAR, V. et al. *Robbins and Cotran pathologic basis of disease, professional edition e-book*. [S.l.]: Elsevier health sciences, 2014.

19 GONZÁLEZ, J. A.; RONDÓN, I. Cancer and nonextensive statistics. *Physica A: Statistical Mechanics and its Applications*, Elsevier BV, v. 369, n. 2, p. 645–654, sep 2006. Disponível em: ⟨https://doi.org/10.1016\%2Fj.physa.2005.12.065⟩.