

UNIVERSIDADE FEDERAL DO ABC  
PÓS-GRADUAÇÃO EM MATEMÁTICA



JULIO CÉSAR NUÑEZ VILLA

# **Modelagem determinística e estocástica para a disseminação local do câncer.**

Durante o desenvolvimento deste trabalho o autor recebeu auxílio financeiro da  
UFABC e da CAPES

**Santo André**

**2019**





Universidade Federal do ABC

**Universidade Federal do ABC**

**Centro de Matemática, Computação e Cognição**

**Julio César Nuñez Villa**

# **Modelagem determinística e estocástica para a disseminação local do câncer.**

**Orientador: Prof. Dr. Cristian Favio Coletti**

**Coorientador: Prof. Dr. Norberto Anibal Maidana**

Tese de doutorado apresentada ao Centro de  
Matemática, Computação e Cognição para  
obtenção do título de Doutor em Matemática

ESTE EXEMPLAR CORRESPONDE À VERSÃO FINAL DA TESE  
DEFENDIDA PELO ALUNO JULIO CÉSAR NUÑEZ VILLA,  
E ORIENTADA PELO PROF. DR. CRISTIAN FAVIO COLETTI.

**Santo André, 2019**

**Sistema de Bibliotecas da Universidade Federal do ABC**  
Elaborada pelo Sistema de Geração de Ficha Catalográfica da UFABC  
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

Nuñez Villa, Julio César

Modelagem determinística e estocástica para a disseminação local do  
câncer. / Julio César Nuñez Villa. — 2019.

206 fls. : il.

Orientador: Cristian Favio Coletti

Coorientador: Norberto Anibal Maidana

Tese (Doutorado) — Universidade Federal do ABC, Programa de Pós  
Graduação em Matemática, Santo André, 2019.

1. Modelagem matemática. 2. Células tumorais. 3. Macromoléculas.  
4. Equações Diferenciais. 5. Processos de Markov. I. Coletti, Cristian Favio.  
II. Maidana, Norberto Anibal. III. Programa de Pós-Graduação em  
Matemática, 2019. IV. Título.

Este exemplar foi revisado e alterado em relação à versão original, de acordo com as observações levantadas pela banca no dia da defesa, sob responsabilidade única do autor e com a anuência de seu orientador.

Santo André, 5 de Junho de 2019.

Assinatura do autor: \_\_\_\_\_



Assinatura do orientador: \_\_\_\_\_

Coletti; Cristion Faria



**MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO**

**Fundação Universidade Federal do ABC**

**Programa de Pós-Graduação em Matemática**

Avenida dos Estados, 5001 – Bairro Santa Terezinha – Santo André – SP

CEP 09210-580 · Fone: (11) 4996-0017

ppg.matematica@ufabc.edu.br

**FOLHA DE ASSINATURAS**

Assinaturas dos membros da Banca Examinadora que avaliou e aprovou a Defesa de Tese de Doutorado do candidato Julio Cesar Nuñez Villa, realizada em 18 de março de 2019:

*Coletti, Cristian Favio*

Prof.(a) Dr.(a) **Cristian Favio Coletti** (Universidade Federal do ABC) – Presidente

*Juliana M. Berbert*

Prof.(a) Dr.(a) **Juliana Militão da Silva Berbert** (Universidade Federal do ABC) – Membro Titular

*Erika Alejandra Rada Mora*

Prof.(a) Dr.(a) **Erika Alejandra Rada Mora** (Universidade Federal do ABC) – Membro Titular

*Carolina Bueno Grejo*

Prof.(a) Dr.(a) **Carolina Bueno Grejo** (Universidade de São Paulo) – Membro Titular

*Eduardo Jordao Neves*

Prof.(a) Dr.(a) **Eduardo Jordao Neves** (Universidade de São Paulo) – Membro Titular

Prof.(a) Dr.(a) **Daniel Miranda Machado** (Universidade Federal do ABC) – Membro Suplente

Prof.(a) Dr.(a) **Paulo Fernando de Arruda Mancera** (Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho) – Membro Suplente

Prof.(a) Dr.(a) **Fabio Prates Machado** (Universidade de São Paulo) – Membro Suplente

# DEDICATÓRIA

À minha mãe.



## AGRADECIMENTOS

À minha família, pela alegria que me proporcionam a cada momento.

Aos meus orientadores, o professor Dr. Cristian Coletti e Dr. Norberto Maidana pelos ensinamentos sobre probabilidades e biomatemática, respectivamente; por ser artífices deste trabalho e sobretudo pela paciência.

À UFABC e à CAPES pelo apoio financeiro dado nestes quatro anos.



## RESUMO

Devido à complexidade do crescimento tumoral é necessário abordá-la desde diferentes perspectivas; nesse sentido uma melhor compreensão dos processos envolvidos na disseminação do câncer pode estudar a formação e a evolução do câncer.

A modelagem matemática do câncer permite descrever mecanismos e fornecer previsões quantitativas, podendo complementar estudos experimentais e clínicos.

Neste trabalho propomos modelos matemáticos para estudar o fenômeno observado no crescimento do tumor e sua interação com seu meio, a saber, a interação focada entre as células tumorais, a matriz extracelular (MEC) e as enzimas degradadoras da matriz extracelular; a dinâmica é modelada por sistemas determinísticos e estocásticos.

Realizamos um estudo da dinâmica temporal, mediante pontos de equilíbrio e estabilidade, o qual permitiu obter uma bifurcação tanto na existência dos pontos de equilíbrio quanto nas suas estabilidades em relação às competições entre a MEC e o tumor.

No modelo determinístico espacial incorporamos mecanismos migratórios (difusão e haptotaxia). Obtemos, nas simulações espaciais, em dimensão um, a formação de uma frente de onda, para a qual analisamos a velocidade resultando relações nas velocidades em referencia aos parâmetros das competições entre a MEC e o tumor. Essas relações obtidas concordam com algumas observações biológicas e experimentais.

No primeiro modelo estocástico, estudamos mediante processos de flutuações o processo de crescimento tumoral em torno aos pontos críticos. Elucidando, mediante simulações numéricas, o comportamento assintótico perto do equilíbrio em relação ao parâmetro de competição entre MEC/tumor e MEC/MEC.

Apresentamos um modelo de sistemas de partículas em interação no espaço  $\mathbb{Z}^d$ . E obtemos que poderiam existir três cenários principais: a coexistência das partículas (distribuição estacionaria não-trivial), o câncer se propagou degradando totalmente a MEC e quando o organismo tornou-se livre de doença (distribuições estacionarias triviais).

Finalmente comparamos os modelos determinísticos e estocásticos, obtendo semelhanças qualitativas entre eles.

**Palavras-chave:** Modelagem matemática, Células tumorais, Matriz extracelular, Enzimas degradadoras da matriz extracelular, Difusão, Haptotaxia, Equações diferenciais, Processos de Markov.

## ABSTRACT

As a result of the complexity of tumor growth, different perspectives are necessary to approach it. A better understanding of the processes involved in the spread of cancer can study its formation and evolution.

The mathematical modeling of cancer allows describing mechanisms and providing quantitative predictions, which may complement experimental and clinical studies.

In this research, we propose mathematical models to study the observed phenomena in tumor growth and its interaction with its environment, in other words, the focused interaction between tumor cells, extracellular matrix (ECM) and matrix degrading enzymes extracellular. This interaction is modeled by deterministic and stochastic systems. We performed a study of the temporal dynamic, through points of equilibrium and stability, which allowed to obtain a bifurcation both in the existence of the equilibrium points and in its stabilities, in relation to the competitions between the ECM and the tumor.

In the spatial deterministic model we incorporate migratory mechanisms (diffusion and haptotaxis). In the one-dimensional space simulations, we obtained the formation of a wavefront, for which it was analyzed the velocity, obtaining relations in the velocities in reference to the parameters of the competitions between the ECM and the tumor. These obtained relations match with some biological and experimental observations.

In the first stochastic model, we studied the process of tumor growth around the critical points by means of fluctuation processes. Elucidating, by numerical simulations, the asymptotic behavior close to equilibrium in relation to the competition parameter between ECM/tumor and ECM/ECM.

We present a model of particle systems interacting in space  $\mathbb{Z}^d$ , as result of this interaction we concluded that there could be three main scenarios: (1) the coexistence of the particles (non-trivial stationary distribution); (2) the cancer has spread by completely depleting the ECM and (3) the organism has become disease-free (trivial stationary distributions).

Finally we compared the deterministic and stochastic model and obtained qualitative similarities between them.

**Keywords:**Mathematical modeling, Tumor cells, Extracellular matrix, Extracellular matrix degrading enzymes, Diffusion, Haptotaxis, Differential Equations, Markov Processes.

## LISTA DE FIGURAS

- Figura 1 Modelo esquemático da lâmina basal. Composta em grande parte de quatro proteínas principais da MEC, a saber, laminina, colágeno tipo IV, perlecano e nidógeno. Capa altamente permeável da MEC, proporcionando cerca liberdade às células cancerosas no seu ambiente. Fonte- [75]. 30
- Figura 2 Degradação da MEC.(a) Formação dos complexos enzimas-substratos, as enzimas MMP-1 e MMP-8 se ligam ao colágeno (fibra de cor vermelho).(b) Quebra inicial da estrutura vital da MEC, liberando moléculas mais simples. Fonte-[74]. 31
- Figura 3 Um volume delimitado  $\Gamma$  com uma ampliação de uma unidade de área denominada  $A$ . No volume  $\Gamma$  pode se aplicar a lei da conservação. Neste caso a taxa líquida de cruzamento em um ponto da fronteira, que pode se observar nas trajetórias das partículas, que atravessa  $A$  (unidade de área) para  $\Gamma$  por unidade de tempo é 2 (a contagem é tomada no sentido inverso ao vector direcional da superfície). 34
- Figura 4 (a) Propagação da onda da equação de Fisher com condição inicial  $u(x, 0) = 1$  se  $x \leq x_1$  e  $u(x, 0) = 0$  se  $x > x_1$ .(b) Gráfico da velocidade mínima da onda em relação ao coeficiente de difusão tomando  $r = 1$ . 38
- Figura 5 Representação gráfica da região positivamente invariante  $\Omega$ . O gráfico da esquerda é o caso no qual  $\theta_2 > 1$  e o gráfico da direita quando  $\theta_2 < 1$ . 45
- Figura 6 Comportamentos da equação quadrática (15) quando  $1 \leq \theta_2$ . (a) Exibe a situação em que não há soluções satisfazendo  $n_{\pm} \leq 1$ . (b) Mostra a situação na qual apenas um ponto crítico é obtido (sempre que  $\theta_1 \leq 1$ ). 47

- Figura 7 Soluções numéricas do sistema (14) variando  $\theta_1$ , sendo as células tumorais representadas pelas linhas vermelhas e a MEC pelas linhas azuis. Consideramos  $\theta_2 = 0,92$  e variamos  $\theta_1$  tomando os valores 0,9 (linha sólida), 0,5 (linha tracejada) e 0,1 (linha pontilhada), com a condição inicial das EDM  $m(0) = 0,1$ . 52
- Figura 8 Soluções numéricas do sistema (14) variando  $\theta_2$ . Considerando  $\theta_1 = 0,9$  e variando o parâmetro  $\theta_2$  com os valores 0,92 (linha sólida), 0,5 (linha tracejada) e 0,1 (linha pontilhada) com a condição inicial das EDM  $m(0) = 0,1$ . 52
- Figura 9 Soluções numéricas do sistema (14) variando  $\theta_2$ . Considerando  $\theta_1 = 0,9$  e variando o parâmetro  $\theta_2$  com os valores 5 (linha sólida), 1 (linha tracejada) e 0,2 (linha pontilhada), com a condição inicial das EDM  $m(0) = 0,1$ . 53
- Figura 10 Trajetórias do sistema (14) para diferentes valores iniciais. As linhas azuis estão se dirigindo para o ponto livre de doença  $(n, f, m) = (0, 1,08, 0)$  e as linhas vermelhas para o ponto não trivial  $(0,9508, 0,04902, 0,4874)$ . Os parâmetros são dados pela Tabela 1, com  $\theta_1 = 0,5$  e  $\theta_2 = 0,92$ , com a condição inicial das EDM  $m(0) = 0,01$ . 54
- Figura 11 Evolução das trajetórias na biestabilidade. As linhas tracejadas mostram as trajetórias das células tumorais e da MEC dirigindo-se ao ponto livre de doença  $(0, 1,08, 0)$ , e as linhas sólidas estão se dirigindo para o ponto não trivial  $(0,9508, 0,04902, 0,4874)$ . As condições iniciais são  $(0,001, 0,95, 0,01)$  e  $(0,005, 0,95, 0,01)$ , respectivamente. 54
- Figura 12 Dinâmica do sistema (14) em relação as diferentes regiões em função dos parâmetros  $a = \theta_2 - \theta_1$  e  $b = 1 - \theta_2$ . 56
- Figura 13 Distribuição inicial do sistema (22), sendo a densidade das células tumorais, a densidade MEC e a concentração das EDM representadas pelas linhas vermelho, azul e verde, respectivamente. 64

- Figura 14 Solução numérica do sistema (22), em dois tempos distintos,  $t = 5$  e  $t = 35$ , sem tomar em conta o efeito haptotático ( $\chi_n = 0$ ) nem a remodelação da MEC ( $\mu_2 = 0$ ). Pode-se observar a formação das frentes das ondas tendo uma velocidade de propagação  $\bar{v} = 0,0127$ . 65
- Figura 15 Soluções numéricas do sistema (22) considerando a haptotaxia, mas sem ter em conta a remodelação da MEC ( $\mu_2 = 0$ ). (a) Mostra o efeito da haptotaxia quando  $\chi_n = 0,0005$  em  $t = 5$  e  $t = 30$  e (b) o efeito da haptotaxia quando  $\chi_n = 0,002$  em  $t = 5$  e  $t = 30$ . As frentes de ondas foram distintas em comparação da Figura 14, sendo mais notável quando  $\chi_n = 0,002$ . 66
- Figura 16 Variação da frente da onda das células tumorais. O gráfico mostra em três tempos como é a pequena alteração na frente de onda das células tumorais quando o coeficiente da haptotaxia é  $\chi_n = 0,002$ . 67
- Figura 17 Soluções numéricas do sistema (22) considerando remodelação da MEC,  $\mu_2 = 0,5$ , e variando o coeficiente da haptotaxia nos valores de  $\chi_n = 0,0005$  (a) e  $\chi_n = 0,002$  (b), no tempo  $t = 30$ . 68
- Figura 18 Velocidade da onda em relação ao coeficiente de haptotaxia para dois valores do coeficiente de remodelação da MEC. O gráfico mostra a relação da velocidade com o efeito da haptotaxia quando  $\mu_2 = 0$  e  $\mu_2 = 0,5$ , obtendo funções de aproximação para tais efeitos. Os valores das velocidades são dadas pelas Tabelas 4 e 5. 69
- Figura 19 Soluções numéricas do sistema (22) variando  $\theta_1$  com  $\theta_2 = 1$  no tempo  $t = 30$ . No gráfico da esquerda é considerado  $\theta_1 = 0,1$  e o gráfico da direita  $\theta_1 = 0,9$ . 70
- Figura 20 Soluções numéricas do sistema (22) variando  $\theta_2$  com  $\theta_1 = 1$  no tempo  $t = 30$ . No gráfico da esquerda é considerado  $\theta_2 = 2$  e o gráfico da direita  $\theta_2 = 0,5$ . 71
- Figura 21 Velocidade da onda das células tumorais do sistema (22) com relação o parâmetro  $\theta_1$ . Os dados das velocidades são dadas na Tabela 6. 72

- Figura 22 Velocidade da onda das células tumorais do sistema (22) com relação o parâmetro  $\theta_2$ . Os dados das velocidades são dadas na Tabela 7. 73
- Figura 23 Simulação numérica do sistema (22), considerando a ausência do efeito haptotático ( $\chi_n = 0$ ) com  $\varepsilon = 0,005$ . Os gráficos mostram o decaimento da densidade das células tumorais em tempos distintos. 74
- Figura 24 Simulação numérica do sistema (22), considerando a ausência do efeito haptotático ( $\chi_n = 0$ ) com  $\varepsilon = 0,01$ . O gráfico mostra o crescimento da densidade das células tumorais. No gráfico da direita vemos o crescimento em uma escala maior. 74
- Figura 25 Simulação numérica do sistema (22), considerando o efeito haptotático ( $\chi_n = 0,0005$ ) com  $\varepsilon = 0,01$ . Os gráficos mostram o crescimento, tardio, da densidade das células tumorais devido à haptotaxia em tempos distintos. 75
- Figura 26 Simulação numérica do sistema (22), considerando o efeito haptotático ( $\chi_n = 0,002$ ) com  $\varepsilon = 0,01$ . Os gráficos mostram que o efeito haptotático evitou o desenvolvimento do tumor. 76
- Figura 27 Simulações do processo de difusão com  $\theta_2 = 0,5$  e condição inicial  $n(0) = -0,1, f(0) = -0,1$  e  $m(0) = -0,02$ , mostrando as células tumorais e macromoléculas representadas pelas linhas vermelhas e azuis respectivamente. (a) Processo de difusão em  $T = 1$  com 6 simulações (trajetórias); (b) processo de difusão em  $T = 10$  com 10 simulações, a linha pedra é a média das trajetórias; (c) processo de difusão em  $T = 20$  com 10 simulações, a linha pedra é a média das trajetórias. 99
- Figura 28 Simulações do processo de difusão com  $\theta_2 = 0,5$  e condição inicial  $n(0) = 0,1, f(0) = 0,1$  e  $m(0) = 0,02$ , mostrando as células tumorais e macromoléculas representadas pelas linhas vermelhas e azuis respectivamente. (a) Processo de difusão em  $T = 1$  com 6 simulações (trajetórias); (b) processo de difusão em  $T = 10$  com 10 simulações, a linha pedra é a média das trajetórias; (c) processo de difusão em  $T = 20$  com 10 simulações, a linha pedra é a média das trajetórias. 100

- Figura 29 Simulações do processo de difusão com  $\theta_2 = 2$  e condição inicial  $n(0) = -0,1, f(0) = -0,1$  e  $m(0) = -0,02$ , mostrando as células tumorais e macromoléculas representadas pelas linhas vermelhas e azuis respectivamente. (a) Processo de difusão em  $T = 1$  com 6 simulações (trajetórias); (b) processo de difusão em  $T = 10$  com 10 simulações, a linha pedra é a média das trajetórias; (c) processo de difusão em  $T = 20$  com 10 simulações, a linha pedra é a média das trajetórias. 101
- Figura 30 Simulações do processo de difusão com  $\theta_2 = 2$  e condição inicial  $n(0) = 0,1, f(0) = 0,1$  e  $m(0) = 0,02$ , mostrando as células tumorais e macromoléculas representadas pelas linhas vermelhas e azuis respectivamente. (a) Processo de difusão em  $T = 1$  com 6 simulações (trajetórias); (b) processo de difusão em  $T = 10$  com 10 simulações, a linha pedra é a média das trajetórias; (c) processo de difusão em  $T = 20$  com 10 simulações, a linha pedra é a média das trajetórias. 102
- Figura 31 Simulações do processo de difusão com  $\theta_2 = 1$  e condição inicial  $n(0) = -0,1, f(0) = -0,1$  e  $m(0) = -0,02$ , mostrando as células tumorais e macromoléculas representadas pelas linhas vermelhas e azuis respectivamente. (a) Processo de difusão em  $T = 1$  com 6 simulações (trajetórias); (b) processo de difusão em  $T = 10$  com 10 simulações, a linha pedra é a média das trajetórias; (c) processo de difusão em  $T = 20$  com 10 simulações, a linha pedra é a média das trajetórias. 103
- Figura 32 Simulações do processo de difusão com  $\theta_2 = 1$  e condição inicial  $n(0) = 0,1, f(0) = 0,1$  e  $m(0) = 0,02$ , mostrando as células tumorais e macromoléculas representadas pelas linhas vermelhas e azuis respectivamente. (a) Processo de difusão em  $T = 1$  com 6 simulações (trajetórias); (b) processo de difusão em  $T = 10$  com 10 simulações, a linha pedra é a média das trajetórias; (c) processo de difusão em  $T = 20$  com 10 simulações, a linha pedra é a média das trajetórias. 104

- Figura 33 Dinâmica das taxas de transição de estados, os quais descrevem a evolução do nosso sistema de partículas. Cada tripla corresponde a um estado do sistema, onde 1 (ou 0) representa a presença (ausência) de alguma partícula, que dependendo da coordenada, pode ser uma célula tumoral, uma macromolécula ou uma enzima. Cada seta indica o evento ou fenômeno correspondente ao salto. 110
- Figura 34 Distribuição inicial do sistema (77), sendo a densidade das células tumorais, a densidade MEC e a concentração das EDM representadas pelas linhas vermelho, azul e verde, respectivamente. 123
- Figura 35 Solução numérica do sistema (77), em dois tempos distintos,  $t = 10$  e  $t = 15$ , com  $\theta = 1$  e sem tomar em conta o efeito haptotático ( $\chi_n = 0$ ). Pode-se observar o desenvolvimento da doença. 124
- Figura 36 Solução numérica do sistema (77), em três tempos distintos,  $t = 20$ ,  $t = 40$  e  $t = 80$ , com  $\theta = 5,5$  e sem tomar em conta o efeito haptotático ( $\chi_n = 0$ ). Pode-se observar uma regressão da doença por um período de tempo, após continuou o desenvolvimento da doença. 124
- Figura 37 Solução numérica do sistema (77), em três tempos distintos,  $t = 20$ ,  $t = 40$  e  $t = 80$ , com  $\theta = 5,75$  e sem tomar em conta o efeito haptotático ( $\chi_n = 0$ ). Pode-se observar uma regressão no desenvolvimento tumoral. 125
- Figura 38 Soluções numéricas do sistema (77) para dois valores do coeficiente de morte celular  $\theta$  variando o coeficiente da haptotaxia  $\chi_n \in \{0, 0,005, 0,05\}$ . (a) Efeito da haptotaxia no desenvolvimento tumoral, quando  $\theta = 1$ ; (b) efeito da haptotaxia na regressão celular, quando  $\theta = 5,75$ . 126
- Figura 39 Gráfico das direções da trajetória, quando consideramos  $\mu_2 < \lambda_1$ . No qual a curva verde é dada por  $L_3 : \zeta u_2(1 - u_3) - \omega u_3$  e a reta azul por  $L_2 : \mu(1 - u_2) - \lambda_1 u_3$ ; as quais segmentam o espaço  $[0, 1] \times [0, 1]$  em 4 regiões. 132

- Figura 40 Gráfico de comparação de orientações da trajetória determinadas quando os pontos tem a segunda coordenada igual, quando consideramos  $\mu_2 < \lambda_1$ . Note que há 6 possíveis regiões onde variam as orientações, as quais são determinadas por  $|\frac{du_3/dt}{du_2/dt}|_{(x_3, x_2)}| > |\frac{du_3/dt}{du_2/dt}|_{(x_3^*, x_2^*)}|$  com  $x_3 > x_3^* \leftrightarrow x_2 < \bar{u}_2^*$ , sendo  $(\bar{u}_3^*, \bar{u}_2^*)$  um ponto crítico do sistema (87). 133
- Figura 41 Distribuição inicial do sistema de partículas bidimensional em uma rede  $200 \times 200$ . As células tumorais, a MEC e as MDE estão representadas por pontos de cor vermelho, azul e verde, respectivamente. 144
- Figura 42 Soluções numéricas do processo de propagação do câncer com  $\mu_1 = 1$ ,  $\theta = 0,5$  e  $\chi_n = 0$ . Nos gráficos se observa a propagação da doença nos tempos  $T = 10, 20, 30$  e  $T = 50$ . 145
- Figura 43 Soluções numéricas do processo de propagação do câncer com  $\mu_1 = 1$  e  $\theta = 1,49$ . Nos gráficos se observa a propagação da doença nos tempos  $T = 2000, 8000, 10000$  e  $T = 15000$ . 175
- Figura 44 Soluções numéricas do processo de propagação do câncer com  $\mu_1 = 1$  e  $\theta = 1,5$ . (a) Nos gráficos se observa uma lenta extinção da doença; (b) nos gráficos se observa o desenvolvimento do tumor. 176
- Figura 45 Soluções numéricas do processo de propagação do câncer com  $\mu_1 = 2$  e  $\theta = 2,96$ . (a) Nos gráficos se observa uma lenta extinção da doença. (b) Nos gráficos se observa como a aglomeração tumoral não varia. 177
- Figura 46 Soluções numéricas do processo de propagação do câncer com  $\mu_1 = 1$  e  $\theta = 1,49$  quando consideramos uma remodelação da MEC deficiente ( $\mu_2 = 0,01$ ). Nos gráficos se observa a propagação da doença nos tempos  $T = 100, 200, 500$  e  $T = 800$ . 178
- Figura 47 Soluções numéricas do processo de propagação do câncer com  $\mu_1 = 1$  e  $\theta = 1,51$  com coeficiente de haptotaxia variável. (a) Nos gráficos se observa a progressão do câncer quando  $\chi_n = 0$ . (b) Nos gráficos se observa a progressão do câncer quando  $\chi_n = 0,005$ . 179

- Figura 48 Soluções numéricas do processo de propagação do câncer com  $\mu_1 = 1$  e  $\theta = 1,6$  com coeficiente de haptotaxia variável. (a) Nos gráficos se observa a extinção do câncer quando  $\chi_n = 0$ ; (b) Nos gráficos se observa a extinção do câncer quando  $\chi_n = 0,005$ . 180
- Figura 49 Evolução temporal das proporções das partículas no processo de propagação do câncer em uma rede  $200 \times 200$ . 181

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Parâmetros usados nas simulações numéricas nos modelos estudados adimensionalizados, suas unidades dimensionais (considerando o espaço 3D) e interpretação biológica. 15
Tabela 2	Parâmetros usados na simulação numérica do modelo. As razões das competições entre a MEC e o tumor são consideradas variáveis. 51
Tabela 3	Parâmetros usados nas simulações numéricas no modelo espacial. As razões das competições entre a MEC e o tumor, a taxa de remodelação e o coeficiente da haptotaxia são consideradas variáveis. 63
Tabela 4	Velocidade da onda (cm/ano) em relação à haptotaxia em ausência da remodelação da MEC ( $\mu_2 = 0$ ). 68
Tabela 5	Velocidade da onda (cm/ano) em relação à haptotaxia considerando a remodelação da MEC ( $\mu_2 = 0.5$ ). 69
Tabela 6	Velocidade da onda (cm/ano) em relação ao parâmetro $\theta_1$ para dois valores do coeficiente da haptotaxia 72
Tabela 7	Velocidade da onda (cm/ano) em relação ao parâmetro $\theta_2$ para dois valores do coeficiente da haptotaxia 72
Tabela 8	Parâmetros usados nas simulações numéricas no processo de difusão. O parâmetro da relação das competições MEC/tumor e MEC/MEC $\theta_2$ é variável. 97
Tabela 9	Parâmetros usados nas simulações numéricas do sistema (77). O coeficiente da morte das células tumorais e o coeficiente da haptotaxia são consideradas variáveis. 123
Tabela 10	Parâmetros usados nas simulações numéricas no sistema de partículas. A taxa de proliferação das células tumorais, a taxa de degradação celular e o coeficiente da haptotaxia são consideradas variáveis. 144

Tabela 11	Dados das frações das células tumorais da simulação para o processo de propagação do câncer considerando $\mu_1 = 1$ e $\chi_n = 0$ e o valor de $\theta$ variável. 148
Tabela 12	Dados das frações das macromoléculas da simulação para o processo de propagação do câncer considerando $\mu_1 = 1$ e $\chi_n = 0$ e o valor de $\theta$ variável. 149
Tabela 13	Médias das frações das partículas no equilíbrio do sistema de partículas considerando $\mu_1 = 1$ e $\chi_n = 0$ com o valor de $\theta$ variável. 150
Tabela 14	Dados das frações das células tumorais da simulação para o processo de propagação do câncer considerando $\mu_1 = 1$ , $\chi_n = 0,005$ e o valor de $\theta$ variável. 152
Tabela 15	Dados das frações das macromoléculas da simulação para o processo de propagação do câncer considerando $\mu_1 = 1$ , $\chi_n = 0,005$ e o valor de $\theta$ variável. 153
Tabela 16	Médias das frações das partículas no equilíbrio do sistema de partículas considerando $\mu_1 = 1$ , $\chi_n = 0,005$ e variando $\theta$ . 154
Tabela 17	Dados das frações das células tumorais da simulação para o processo de propagação do câncer considerando $\mu_1 = 1$ , $\chi_n = 0,05$ e o valor de $\theta$ variável. 155
Tabela 18	Dados das frações das macromoléculas da simulação para o processo de propagação do câncer considerando $\mu_1 = 1$ , $\chi_n = 0,05$ e o valor de $\theta$ variável. 156
Tabela 19	Médias das frações das partículas no equilíbrio do sistema de partículas considerando $\mu_1 = 1$ , $\chi_n = 0,05$ e variando $\theta$ . 157
Tabela 20	Dados das frações das células tumorais da simulação para o processo de propagação do câncer considerando $\mu_1 = 1,25$ , $\chi_n = 0$ e o valor de $\theta$ variável. 159
Tabela 21	Dados das frações das macromoléculas da simulação para o processo de propagação do câncer considerando $\mu_1 = 1,25$ , $\chi_n = 0$ e o valor de $\theta$ variável. 160
Tabela 22	Médias das frações das partículas no equilíbrio do sistema de partículas considerando $\mu_1 = 1,25$ , $\chi_n = 0$ e variando $\theta$ . 161

- Tabela 23 Dados das frações das células tumorais da simulação para o processo de propagação do câncer considerando  $\mu_1 = 1,25$ ,  $\chi_n = 0,005$  e o valor de  $\theta$  variável. 162
- Tabela 24 Dados das frações das macromoléculas da simulação para o processo de propagação do câncer considerando  $\mu_1 = 1,25$ ,  $\chi_n = 0,005$  e o valor de  $\theta$  variável. 163
- Tabela 25 Médias das frações das partículas no equilíbrio do sistema de partículas considerando  $\mu_1 = 1,25$ ,  $\chi_n = 0,005$  e variando  $\theta$ . 164
- Tabela 26 Dados das frações das células tumorais da simulação para o processo de propagação do câncer considerando  $\mu_1 = 1,25$ ,  $\chi_n = 0,05$  e o valor de  $\theta$  variável. 165
- Tabela 27 Dados das frações das macromoléculas da simulação para o processo de propagação do câncer considerando  $\mu_1 = 1,25$ ,  $\chi_n = 0,05$  e o valor de  $\theta$  variável. 166
- Tabela 28 Médias das frações das partículas no equilíbrio do sistema de partículas considerando  $\mu_1 = 1,25$ ,  $\chi_n = 0,05$  e variando para  $\theta$ . 167
- Tabela 29 Dados das frações das células tumorais da simulação para o processo de propagação do câncer considerando  $\mu_1 = 1,5$ ,  $\chi_n = 0$  e o valor de  $\theta$  variável. 169
- Tabela 30 Dados das frações das macromoléculas da simulação para o processo de propagação do câncer considerando  $\mu_1 = 1,5$ ,  $\chi_n = 0$  e o valor de  $\theta$  variável. 170
- Tabela 31 Dados das frações das células tumorais da simulação para o processo de propagação do câncer considerando  $\mu_1 = 2$ ,  $\chi_n = 0$  e o valor de  $\theta$  variável. 171
- Tabela 32 Dados das frações das macromoléculas da simulação para o processo de propagação do câncer considerando  $\mu_1 = 2$ ,  $\chi_n = 0$  e o valor de  $\theta$  variável. 172
- Tabela 33 Aproximações dos valores críticos do processo de propagação do câncer para diferentes valores do coeficiente de crescimento das células tumorais. 173



# CONTEÚDO

Lista de figuras	1
Lista de tabelas	8
Lista de símbolos e parâmetros	15
1 INTRODUÇÃO	17
2 CONCEITOS BIOLÓGICOS	23
2.1 O câncer	23
2.1.1 Células Tumorais	28
2.1.2 Matriz Extracelular	29
2.1.3 Enzimas Degradoras da Matriz Extracelular	30
3 PRELIMINARES	33
3.1 Reação-difusão-taxia	33
3.2 Onda viajante: equação de Fisher	37
3.3 Percolação orientada	38
4 MODELAGEM MATEMÁTICA DETERMINÍSTICA	41
4.1 Modelagem temporal	41
4.1.1 Análise matemática do modelo	46
4.1.2 Simulações para a dinâmica temporal	50
4.1.3 Comentários da dinâmica temporal	55
4.2 Modelagem espacial	56
4.2.1 Simulações espaciais	63
4.2.2 Comentários da dinâmica espacial	76
5 MODELAGEM MATEMÁTICA ESTOCÁSTICA	79
5.1 Modelo estocástico dependente da densidade	79
5.1.1 Análise de estabilidade	86

5.1.2	O processo de difusão	88
5.1.3	Simulação numérica do processo de difusão tumoral	96
5.1.4	Comentários do modelo estocástico dependente da densidade	105
5.2	Modelo estocástico por sistemas de partículas em interação	106
5.2.1	Modelo de campo médio	111
5.2.2	Sistema de Partículas com Agitação Rápida e sua convergência para uma EDP	115
5.2.3	Simulação numérica do sistema de partículas com agitação rápida	122
5.2.4	Estado estacionário do sistema de partículas	126
5.2.5	Simulação numérica do sistemas de partículas em interação	141
5.2.6	comentários do modelo de sistemas de partículas em interação	181
6	DISCUSSÕES E CONCLUSÕES	183
A	APÊNDICE	193
A.1	Teorema de Hartman-Grobman	193
A.2	Crítério de Routh Hurwitz	195
	Referência Bibliográfica	196

## LISTA DE PARÂMETROS

Tabela 1: Parâmetros usados nas simulações numéricas nos modelos estudados adimensionalizados, suas unidades dimensionais (considerando o espaço 3D) e interpretação biológica.

Parâmetro	Unidade	Interpretação biológica
$\mu_1$	$s^{-1}$	Taxa de proliferação das células tumorais
$\theta$	$s^{-1}$	Taxa de degradação das células tumorais
$\mu_2$	$nM^{-1}s^{-1}$	Taxa de remodelação da MEC
$\delta$	$nM^{-1}s^{-1}$	Taxa de degradação da MEC devido à enzimas degradadoras
$\xi$	$s^{-1}$	Taxa de produção das enzimas pelas células tumorais
$\omega$	$s^{-1}$	Taxa de decaimento das enzimas degradadoras
$\theta_1$	1	Relação das competições MEC/tumor e tumor/tumor
$\theta_2$	1	Relação das competições MEC/MEC e MEC/tumor
$D_n$	$cm^2s^{-1}$	Coeficiente de difusão das células tumorais
$D_m$	$cm^2s^{-1}$	Coeficiente de difusão das enzimas degradadoras
$X_n$	$cm^2s^{-1}nM^{-1}$	Coeficiente da haptotaxia das células tumorais devido à MEC



# 1

## INTRODUÇÃO

O câncer é uma das doenças mais relevantes no mundo, causadora de 1 a cada 7 mortes; constituindo assim umas das principais causas de morte no mundo [56]. Nos países das Américas o câncer é a segunda principal causa de morte, sendo os cânceres de pulmão, próstata e mama os de maior índice de mortalidade [1].

No Brasil, as estimativas para a incidência de câncer para o ano de 2019, que eram válidas também para o ano de 2018, indicam uma ocorrência aproximadamente de 600 mil novos casos diagnosticados de câncer [83]. Notando um incremento em relação às estimativas do biênio 2014-2015 que indicaram 576 mil novos casos [2].

Em um enfoque mais global, segundo relatórios da Organização Mundial da Saúde (OMS) em 2012 houve mais de 14 milhões de pessoas no mundo diagnosticadas com câncer nesse ano e prevê que o número de novos casos de câncer será mais de 21 milhões em 2030 com 13 milhões de mortes [57, 56].

Embora, de acordo com a OMS, pelos menos 40% das mortes provocadas pelo câncer pudessem ser evitadas, o ritmo de vida atual, carregado pelo stresse e por hábitos pouco saudáveis, atenta contra esta possibilidade [3, 4, 5].

Se bem sabemos que o câncer, geralmente quando diagnosticado em uma etapa avançada, ainda não tem cura (com exceções tais como o seminoma metastásico, a leucemia aguda ou os linfomas infantis, mesmo que estejam disseminados ou não sejam susceptíveis a detecção precoce, têm grandes possibilidades de cura [6]).

Embora haja muitas terapias que façam o controle da doença [7, 8], ainda fica por determinar o protocolo ótimo de um tratamento, o qual necessita um melhor entendimento tanto quantitativo, quanto analítico. Por exemplo, a quimioterapia não é seletiva contra células tumorais; também mata células saudáveis, que se dividem rapidamente, como células intestinais, células sanguíneas e células do folículo capilar [84].

Por outro lado, temos que apesar dos esforços realizados, como o projeto genoma humano que ajuda a identificar genes implicados no desenvolvimento do câncer, por exemplo os genes IDH1 e IDH2 estão mutados em glioblastoma multiforme (GBM),

leucemia mieloide aguda (LMA) e em vários outros tipos de câncer humano [85, 86]; e avanços em instrumentação que serve no diagnóstico por imagem que é favorecido devido ao avanço dos algoritmos nas técnicas relacionadas à visão computacional proporcionando maior detalhe e melhor resolução das qualidades das imagens, não há um avanço significativo no combate contra o câncer.

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. Esta é a motivação do trabalho, entendendo que a precisão que a matemática pode aportar na análise qualitativa e quantitativa pode ajudar à compreensão da doença; ajudando assim a explicar mecanismos e fornecendo previsões quantitativas, por exemplo na angiogênese tumoral, mecanismos de progressão tumoral e em novas modalidades de tratamento.

Desta forma os modelos matemáticos podem complementar estudos experimentais e clínicos, por exemplo é pensado que de 5 – 10% das mutações observadas estão diretamente envolvidas em causar câncer baseado em modelagem matemática [14].

A modelagem matemática do câncer permite descrever fenômenos de nosso interesse no problema oncológico, no qual podemos utilizar ferramentas matemática e computacionais para estudar como as células tumorais são geradas, crescem e evoluem.

Por outro lado, a biologia no câncer propõe novos desafios matemáticos, que poderiam gerar melhoras nas ferramentas matemáticas, esta contribuição pode desenvolver uma teoria matemática mais adequada para sistemas biológicos no geral.

A complexidade da modelagem do câncer é devido a que na evolução do câncer é resultado de fenômenos em diferentes níveis de organização (subcelular, celular e tecidual) ou de escala (microscópica, mesoscópica e macroscópica). A escala microscópica é correspondente ao nível subcelular, sendo fenômenos que ocorrem dentro da célula ou na membrana celular, por exemplo, ativação ou inativação de receptores, transdução de sinais químicos entre células que regulam as atividades celulares, como duplicação, movimento, adesão, etc. A escala mesoscópica é referida a fenômenos que ocorrem no nível celular, reprodução, morte, migração, etc. Finalmente na escala macroscópica correspondente à concentração de células tumorais, isto é, análise do tumor propriamente dito no qual afeta a tecidos e órgãos, no qual se estuda o tamanho, forma, agressividade, etc. Nosso estudo é analisado no nível celular-tecidual (escala mesoscópica-macroscópica), governado pela dinâmica de crescimento e mobilidade das células tumorais competindo com seu ambiente (matriz extracelular).

Dito isto, a modelagem matemática do câncer requer diferentes enfoques e depende de situações específicas, por exemplo o tipo de câncer a tratar ou a escala a ser estudada. E quando o modelo utiliza muitos parâmetros dificulta o tratamento matemático do fenômeno, sendo assim simplificamos esta complexidade para poder ter uma interpretação mais adequada dos mecanismos envolvidos para descrever o fenômeno do crescimento tumoral de nosso enfoque.

Na literatura existem modelos matemáticos que tentam descrever processos que ocorrem durante o desenvolvimento do câncer. Os modelos variam dependendo dos tipos de modelagem matemática, sendo os principais as equações diferenciais ordinárias (EDO), equações diferenciais parciais (EDP), processos estocásticos e autômatos celulares; sendo os modelos de nosso interesse os modelos relacionados a EDO, EDP e processos estocásticos.

Nos modelos representados por EDOs temos que alguns destes descrevem o controle do crescimento tumoral, a resposta do sistema imune à presença do tumor, a inibição da angiogênese, modelagem de quimioterapia e cirurgia do câncer e modelagem de necrose e diversidade de células tumorais [9, 10, 11, 79, 87].

Nos modelos representados por EDPs, alguns descrevem a inibição da angiogênese, migração celular mediante quimiotaxia da MEC, efeito da afluência de células pré-cancerosas na carcinogênese inicial, invasão tumoral mediante degradação da MEC, invasão para cirurgia e tratamento de radiação e invasão tumoral com efeito da adesão célula-matriz [12, 66, 88, 30, 29, 24].

Em modelos estocásticos há estudos, por exemplo, sobre mutações para calcular os riscos de câncer, competição de Linfócito T citotóxico e as células tumorais, processo angiogênico e modelagem para imunoterapia [89, 90, 91, 92].

Do outro lado nos modelos autômatos celulares há estudos realizados, por exemplo, em modelagem de imunoterapia no tratamento de tumores avasculares, interação entre diferentes tipos de células (quiescente, ativa, necróticas, imunitárias e normais) [93, 94], entre outros modelos no desenvolvimento de câncer nas revisões [95, 96].

O estudo matemático que apresentaremos está motivado pelo fenômeno observado no crescimento e propagação do tumor e sua interação com seu meio. A dinâmica é modelada por sistemas determinísticos e estocásticos os quais, de um modo geral, descrevem a produção das enzimas de degradação pelas células cancerosas, a degradação da matriz extracelular e o crescimento celular, assim como a dispersão das células tumorais no tecido hospedeiro. Analisamos o crescimento da densidade das células

tumorais mediante uma EDO, seguido da análise da densidade no espaço mediante uma EDP; e nos sistemas não determinísticos a perspectiva muda para discreta, isto é, que o objeto de estudo parte da célula individual a sua interação com as partículas de macromoléculas e enzimas.

Na modelagem, em geral, deste trabalho temos três variáveis as quais descrevem o fenômeno de estudo, a saber, células tumorais, matriz extracelular (MEC) e enzimas degradadoras da matriz degradante da MEC. Nos modelos deterministas baseados em modelos estudados por Gerish & Chaplain [24], Enderling et al. [29] e Anderson et al.[30] modificamos as interações e competições entre as células cancerosas e a MEC sendo o foco da pesquisa destes modelos.

No modelo temporal estudamos o crescimento da densidade das células tumorais baseamo-nos na interação entre as células tumorais e o espaço onde elas atuam, no qual as células tumorais e as macromoléculas da MEC são modeladas como populações competindo por espaço e outros recursos. Diferindo dos modelos de competição tumoral onde comumente a competência propriamente dita é entre as células tumorais e células saudáveis; na verdade esta competência tem por trás nosso modelo entendendo que a remodelação da MEC é possível sempre que exista células normais.

No modelo espacial, estudamos o crescimento e invasão do tumor no tecido circundante (a MEC), para o qual assumimos que as células tumorais produzem (ou ativam) as enzimas que degradam a MEC, mudando assim a distribuição da MEC o que facilitará a movimentação das células tumorais na MEC; consideramos também o mecanismo de movimentação das células tumorais impulsada por um gradiente gerado pela MEC. Desta forma temos que a MEC é uma barreira física e, simultaneamente, provoca um efeito atrator das células tumorais para ela mesma o que posteriormente daria ocasião a destruí-la; podendo notar a relevância das interações das células tumorais e a MEC no processo de invasão.

Na modelagem estocástica utilizamos processos de Markov para descrever o fenômeno antes mencionado. No primeiro modelo é formulado mediante um sistema de processos nascimento-morte, no qual cada compartimento do sistema é relacionado as três variáveis antes mencionadas; sendo assim os estados representam o tamanho atual de cada população de partículas.

Desta forma interpretamos, por exemplo no processo que descreve o nascimento-morte das células tumorais, que quando o processo vai do estado  $n$  para o estado  $n + 1$  ocorre um nascimento de uma célula tumoral, propriamente dito ocorre uma duplicação (re-

produção) de uma das  $n$  células tumorais. Esta perspectiva é utilizada comumente para descrever modelos epidêmicos SIR, ver por exemplo [80]; e também na modelagem do câncer, por exemplo alguns que estudam a regulação do crescimento de tumores sólidos [97, 98], o crescimento de um tumor heterogêneo baseado na dinâmica de dois tipos de células tumorais [99] ou extinção de tumores devido à ação de populações de células citotóxicas [100].

A modelagem do segundo modelo estocástico é feita mediante um sistema de partículas em interação no espaço  $\mathbb{Z}^d$ , no qual interpretamos o espaço  $\mathbb{M} \subseteq \mathbb{Z}^d$  como a matriz extracelular de certa região do corpo e cada sítio  $x \in \mathbb{M}$  pode ter a presença de uma célula tumoral, uma macromolécula da MEC e uma enzima degradadora. E a evolução do sistema dependerá do estado de cada sítio, onde a modificação (mudança) do estado de cada sítio  $x$  dependerá dos estados de seus estados vizinhos mais próximos  $\mathcal{N}_x = \{x + z_1, x + z_2, x + z_3, \dots, x + z_{n_0}\} \subset \mathbb{M}$ . Este enfoque é utilizado em alguns casos de modelagem de crescimento tumoral [101] e de carcinogênese [102].

As abordagens distintas sobre a mesma dinâmica dará algumas características do fenômeno as quais podem concordar ou não mostrando assim propriedades particulares de cada modelado.

A estrutura deste trabalho foi organizada em 6 capítulos, indicados a seguir:

No capítulo 2, dedicamo-nos a providenciar conceitos sobre a biologia do câncer, uma vez que as abordagens dos modelos baseiam-se em nossa compreensão doença.

No capítulo 3, apresentamos conceitos sobre equações diferenciais e sobre teoria de probabilidade que serão utilizados na modelagem matemática, assim como na análise dos modelos.

No capítulo 4, descrevemos e analisamos os modelos determinísticos; na seção 4.1 analisamos um modelo de equações diferenciais ordinárias (EDO); e na seção 4.2 analisamos um modelo de equações diferenciais parciais (EDP).

No capítulo 5, descrevemos e analisamos os modelos estocásticos; na seção 5.1 apresentamos um processo de Markov dependente da densidade das células tumorais seguido de um processo de flutuações; e na seção 5.2 apresentamos um modelo de sistemas de partículas em interação.

No capítulo 6, explicamos as conclusões do trabalho, serão apresentadas as discussões dos resultados parciais que foram obtidos no decorrer ao objetivo principal e mostraremos quais serão os trabalhos que poderão ser feitos baseados nos modelos propostos.



# 2

## CONCEITOS BIOLÓGICOS

O objetivo do presente capítulo é fornecer alguns conceitos de biologia do câncer, uma vez que há necessidade de conhecer alguns conceitos fundamentais a respeito do seu desenvolvimento, tal como a carcinogênese, processo no qual uma célula normal se transforma em uma célula cancerosa. Por outro lado, as células interagem com seu espaço extracelular, a matriz extracelular (MEC), que é importante na angiogênese (formação de novos vasos sanguíneos a partir de vasos pré existentes), processo fundamental para a proliferação e disseminação celular. Disseminação na qual as células tumorais modificam a MEC de tal modo que facilitam a migração das células malignas mediante as enzimas degradadoras da matriz extracelular (EDM), sendo a metástase a via de propagação mais usual e responsável da maior parte das mortes causadas por câncer. Estes conceitos serão expostos neste capítulo, sendo as interações entre as células cancerosas, MEC e as EDM o foco neste trabalho.

### 2.1 O CÂNCER

O câncer é o nome dado a um grupo de doenças (mais de 100 tipos de câncer foram classificados) caracterizadas pelo crescimento descontrolado de células e a invasão e disseminação de células do local de origem, ou sítio primário, para outros locais no corpo [14].

O câncer surge quando uma das principais propriedades dos organismos, a capacidade de ajustar a sua taxa de crescimento às necessidades estruturais, é afetada.

Pode ser causado por substâncias químicas, vírus, radiação ou mutações espontâneas, como também podem por predisposição hereditária, e ainda pela capacidade do organismo de se defender [13, 14].

### **A carcinogênese**

O câncer tem uma origem molecular implicando uma série de mutações no material genético, mutações que surgem da quebra do equilíbrio regulado por fatores de crescimento, transformando assim uma célula normal em cancerosa. Sendo este um processo permanente chamado de carcinogênese permitindo a evolução do câncer até as células cancerosas conseguir espalhar e adaptar-se em um lugar do corpo distinto a seu origem. Dois dos tipos de genes que têm um papel importante envolvidos no transcurso da carcinogênese são os oncógenes e os genes supressores de tumores [46, 47].

Os oncogenes são a forma mutada (sobreativa) dos proto-oncogenes, genes que são reguladores positivos (eles codificam fatores de crescimento, receptores de fatores de crescimento, fatores de transcrição que regulam a fabricação de novas proteínas e proteínas de transdução de sinal). Por exemplo, o oncogene K-ras é um exemplo de uma proteína de transdução de sinal mutada envolvida em cânceres tais como câncer de cólon e câncer de pulmão. Enquanto, os genes de supressores de tumor são reguladores negativos que diminuem a velocidade da divisão celular, corrigem erros no DNA e comunicam às células quando morrer, podendo ser inativadas ocasionando um crescimento desenfreado. Um exemplo destes genes é o gene p53 (identificado em muitos tipos de cânceres), impedindo o avance na divisão da célula quando receber sinais de um transtorno nela ou quando o dano é severo induz a morte celular programada [13, 46].

A carcinogênese pode ser dividido em três etapas gerais: iniciação, promoção e progressão. Na iniciação, um carcinógeno (substância que estimula o aparecimento do câncer) interage e danifica o DNA, podendo-se reparar o DNA. Durante a promoção as células danificadas proliferam e se aglomeram formando uma massa. Continuando na progressão, estágio final da transformação neoplásica, envolvendo um aumento no tamanho do tumor e aquisição de potencial invasivo e metastático. Tudo isso processo pode levar 20 anos ou mais [46].

### **A angiogênese**

A angiogênese é o processo de formação de novos vasos sanguíneos a partir da rede sanguínea pré-existente. A angiogênese ocorre em vários processos fisiológicos, como na cicatrização de feridas e embriogênese. No caso da neovascularização patológica do câncer é chamada de angiogênese tumoral, no qual as células cancerosas estimulam sob a regulação de fatores de crescimento e inibidores [13, 47].

A angiogênese é um processo vital na carcinogênese, especificamente durante a progressão, pois o crescimento tumoral invasivo e metástase não ocorrem sem angiogênese [17].

À medida que o tumor cresce, há necessidade de fornecimento de sangue; um tumor de mais de 1 mm não podem continuar a crescer sem acesso à circulação [46]. As células devem estar dentro de 100 – 200 $\mu$ m de um vaso sanguíneo (o limite de difusão do oxigênio) para receber oxigênio e nutrientes essenciais. [14].

Um mecanismo fundamental que contribui a angiogênese é a degradação da MEC. Também um dos fatores que favorecem a angiogênese é a hipóxia, falta de oxigênio nos tecidos orgânicos, o que representa um sinal para o início dos mecanismos moleculares e celulares responsáveis por desencadear a neovascularização através dos fatores de crescimento VEGFs (*Vasculature Endothelial Growth Factors*) [20].

### **Invasão e metástase**

Conforme ao desenvolvimento da neoplasia o crescimento das células cancerosas demanda uma expansão envolvendo o processo de várias etapas biológico celular denominado cascata de invasão-metástase [13].

A invasão refere-se à capacidade das células cancerosas de penetrar através das membranas dos tecidos circundantes.

Algumas neoplasias malignas sofrem uma extensa invasão local sem metástase (células cancerosas em sítios anatomicamente distantes), mas a invasão é um pré-requisito para o desenvolvimento de metástase. A invasão de células cancerosas, no geral, envolve os seguintes passos:

- Separação de células adjacentes e membrana basal subjacente
- Ruptura e degradação da matriz circundante
- Aderência às componentes da matriz circundante
- Migração através do tecido adjacente

A separação de células malignas umas das outras e da membrana basal subjacente é uma consequência da alteração da adesão célula-célula e de matriz-célula.

Para quebrantar e invadir a matriz circundante, as células tumorais induzem a secreção de uma variedade de enzimas que se tornam ativadas e clivam as proteínas da membrana basal, o qual descreveremos com mais detalhes em subseções posteriores.

Após da dissociação com a matriz circundante as células cancerosas estendem filopodia e lamellipodia, protruções que se aderem às componentes da matriz circundante para

iniciar a mobilidade das células tumorais, continuando com a migração que é um processo de movimento celular cíclico estimulada por fatores de crescimento [47].

A metástase é o processo de propagação no qual as células tumorais migram a partir de locais primários para outras partes do corpo. [13]. A metástase não se dá apenas por invasividade, mas também por mobilidade e adaptação a ambientes diferentes. Ocorre por vias sanguíneas e linfáticas, e também por superfícies corporais.

A disseminação através de cavidades e superfícies corporais ocorre quando células neoplásicas penetram em uma cavidade natural. A disseminação hematogênica é o processo no qual as células são transportadas pelos vasos sanguíneos. A disseminação linfática é aquela que acontece quando as células tumorais são transportadas pelos vasos linfáticos. É importante mencionar que os gânglios linfáticos regionais funcionam como barreiras contra a disseminação generalizada do tumor [13, 14].

O corpo resiste a metástase por uma variedade de mecanismos através das ações de uma classe de proteínas conhecidas como supressoras de metástases, inibem os primeiros passos na formação metastática sem afetar a taxa de crescimento do tumor primário [48].

A cascata de invasão-metástase envolve invasão local, intravasamento, transporte, extravasamento, formação de micrometástases e colonização.

O intravasamento é a entrada de uma célula cancerosa em um vaso sanguíneo ou linfático. Após o intravasamento as células se dispersam e são transportadas em uma direção, sentido da corrente sanguínea ou linfática, sua sobrevivência depende da angiogênese previamente realizada. Seguida do extravasamento que é o escape de uma célula tumoral de um vaso sanguíneo ou linfático, processo inverso ao intravasamento. Uma vez as células cancerosas se localizaram há possibilidade de colonizar, isto é, o estabelecimento de uma nova aglomeração de células que crescem de maneira progressiva. Uma outra possibilidade é que as células metastáticas permaneçam em equilíbrio geral entre proliferação e apoptose e sem mostrar um crescimento progressivo, o que é chamado de micrometástases. Nestas situações a angiogênese é um processo crucial, podendo ter a situação no qual as células tumorais metastáticas não se expandem e permanecem latentes durante anos como micrometástases [47, 14, 13].

A sequência de etapas nesta cascata é concluída apenas com pouca frequência, resultando em ineficiência metastática; o menos eficiente dessas etapas parece ser a colonização [13]. Embora o câncer seja amplamente bem sucedido na metástase a longo prazo, no nível celular apenas 1 em 10.000 células metastáticas sobrevivem ao transporte

[14].

Um tumor é definido como um conjunto de células que crescem e se dividem com uma velocidade maior que as células normais, rompendo o equilíbrio. Chama-se tumor benigno quando a massa localizada de células se multiplicam lentamente e se assemelham ao tecido original, sem infiltrar ou invadir tecidos vizinhos. Tumor maligno é quando as células tumorais invadem o tecido adjacente, provocando destruição dos tecidos implicados. Para alguns o câncer é propriamente dito quando está gerando um tumor maligno [14]. Os cânceres podem-se dividir em duas categorias: tumores sólidos e hematológicos (também referidos como tumores líquidos).

Um tumor sólido é uma massa anormal de tecido que, normalmente, não contém cistos ou áreas líquidas constituindo uma grande fração de todos os cânceres clinicamente observados, por exemplo o câncer de mama e o melanoma. As modelações destas neoplasias são o principal interesse deste trabalho. As neoplasias hematológicas são os tipos de câncer que afetam o sangue, medula óssea e gânglios linfáticos. Aquelas neoplasias, desde o seu início, não costumam estar restritas a uma única região do corpo, como, por exemplo, a leucemia. As translocações cromossômicas são uma causa comum destas doenças, pouco comum nos tumores sólidos. Isto usualmente leva a uma abordagem diferente para o diagnóstico e o tratamento: elas são tratadas mais por especialistas em hematologia do que por oncologistas.

Um breve resumo do que os estágios significam para a maioria dos tipos de câncer é apresentado a seguir [35, 36, 78]:

- Estágio 0: É usado para descrever o câncer *in situ*, o que significa, que as células anormais crescem em seu lugar normal. É altamente curável e são removidos por cirurgia. Para alguns autores não é o classificado como câncer por reconhecer que as células não têm potencial para se tornar tumor maligno.
- Estágio 1: É relativamente pequeno e contido no interior do órgão onde começou; não se espalhou para os gânglios linfáticos ou outras partes do corpo. No máximo o tamanho atingido é de 2cm. Podem ser cirurgicamente removidos se forem pequenos o suficiente.
- Estágio 2: O câncer não começou a se espalhar para o tecido circundante. Às vezes, a fase 2 significa que as células cancerosas se espalharam para os linfonodos próximos ao tumor. Poder ter um tamanho de 2cm, atingindo, no máximo, até 5cm. A partir desse estágio podem ser tratados por quimioterapia, radiação, ou cirurgia.

-Estágio 3: O câncer é maior que no estágio 2. Pode ter começado a se espalhar para os tecidos circundantes e há células tumorais nos nódulos linfáticos na área de início, mas não para outras partes do corpo. Seu tamanho é maior que 5cm.

-Estágio 4: Se espalhou para outros órgãos ou partes do corpo. Também pode ser chamado de câncer avançado ou metastático.

### 2.1.1 Células Tumorais

As principais propriedades das células tumorais são a autossuficiência em sinais de crescimento, insensibilidade a sinais anti-crescimento, evadir a morte celular programada (apoptose), ter potencial replicativo ilimitado, induzir a angiogênese, invasão de tecido e metástase. Estudos recentes estão considerando mais duas, a saber, reprogramar o metabolismo energético e evitar destruição imune [14].

As células do tumor maligno também se distinguem das células normais por ter grau baixo de diferenciação. A diferenciação é o processo pelo qual as células se "especializam" para realizar determinada função. As células do tumor benigno são bem diferenciadas, quer dizer, que as células ainda possuem características bem semelhantes às células normais do tecido que formam parte.

As chances de metástases são menores em casos de células diferenciadas. Em contrapartida conforme as células tumorais vão substituindo as normais, os tecidos invadidos vão perdendo suas funções.

As células tumorais secretam muitas sinalizações extracelulares para seu crescimento, como o fator de crescimento VEGF (*Vasculature Endothelial Growth Factor*). O VEGF liga-se aos receptores das células endoteliais constituintes dos capilares sanguíneos e estimulam a sua proliferação em direção ao potencial tumor [13, 14].

Além dos fatores pro-angiogênicos, como o VEGF, os tumores também são capazes de produzir proteínas especiais chamadas TIF (*Tumor Inhibition Factors*), como a angios-tatina e endostatina, que inibem o crescimento das células endoteliais [15].

Por outro lado as células tumorais têm a capacidade de se mover, o que é chamado de motilidade, tendo vários tipos de mecanismos diferentes os quais provocam o movimento das células através do tecido [16, 31]. Desta maneira, as células permitem a expansão do câncer.

### 2.1.2 Matriz Extracelular

O espaço entre as células é ocupado por uma estrutura complexa denominada matriz extracelular (MEC). A MEC representa o conteúdo extracelular dos tecidos, sobre ela repousam as células, mas a função da MEC além de sustentá-las também é emitir sinais moleculares, controlando a arquitetura tissular, a adesão, a migração, a proliferação e diferenciação celular [16].

As principais componentes da matriz extracelular são macromoléculas pertencentes a três categorias:

- Proteínas de função adesiva: fibronectina e laminina.
- Proteínas fibrosas de função estrutural: colágeno e elastina.
- Cadeias de polissacarídeos denominadas glicosaminoglicanas que são componentes da matriz extracelular que conferem resistência à compressão.

As componentes da MEC são constantemente submetidas a processos de degradação e remodelação nos quais suas propriedades essenciais são modificadas. A dinâmica da modulação da MEC provoca as respostas das células às mudanças ambientais e ajustes em seus comportamentos para manter a integridade e a função dos tecidos [55].

Uma parte crucial do processo invasivo/metastático é a capacidade das células cancerosas para degradar o tecido circundante (a MEC) [21, 22].

No desenvolvimento maligno as células tumorais devem se libertar das restrições moleculares normais pela MEC podendo assim invadir seu ambiente. Sendo a lâmina basal, fina capa da matriz extracelular que serve como suporte para células epiteliais, endoteliais e musculares, a primeira estrutura a ser degradada [16, 17].

A degradação da lâmina basal permite o desprendimento de células tumorais originado pela desregulação ou dissociação de complexos de adesão, a Figura 1 ilustra a estrutura matricial da lâmina basal. Especificamente receptores que medeiam as interações célula-MEC como a integrina, quando sua expressão é alterada, pode permitir a mobilidade e a invasão de células metastáticas, além disso, pode facilitar a invasão de células para superar anoikis (apoptose desencadeada em resposta à falta de ligação do ligando MEC e perda de adesão celular) [14].

Quanto à remodelação da MEC, suas componentes são secretadas pelas próprias células mediante suas proteínas. As proteínas podem se ensamblar criando estruturas

complexas tanto dentro da própria célula, que é denominado citoesqueleto, quanto fora dela, denominada matriz extracelular. Por exemplo, os fibroblastos, células presentes em diferentes tipos de tecidos conectivos, e as células epiteliais geram o colágeno, a maior componente estrutural da MEC [13, 16].

Das funções desempenhadas pela MEC uma das características mais relevantes é a reciprocidade das interações célula-MEC. Sendo assim a MEC uma estrutura altamente dinâmica sujeita constantemente a processos de reformação nos quais as componentes de MEC são modificadas de alguma forma para a reestruturação da arquitetura dos tecidos [55].

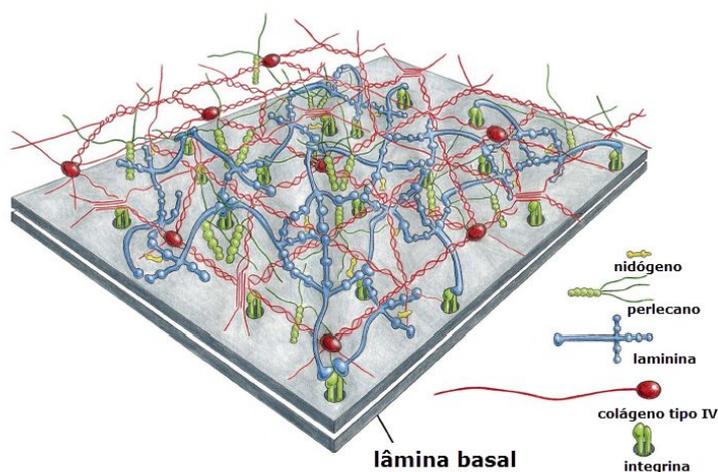


Figura 1: Modelo esquemático da lâmina basal. Composta em grande parte de quatro proteínas principais da MEC, a saber, laminina, colágeno tipo IV, perlecano e nidógeno. Capa altamente permeável da MEC, proporcionando cerca liberdade às células cancerosas no seu ambiente. Fonte- [75].

### 2.1.3 Enzimas Degradadoras da Matriz Extracelular

As enzimas atuam como catalisadores de uma reação química. Elas deixam as reações químicas acontecer rapidamente, pois reduzem a energia de ativação, oferecem uma condição do ambiente melhor para que o substrato (reagente) sofra a reação química em questão [16]. As células tumorais secretam enzimas para a degradação da MEC, em especial produzem a família MMP (metaloproteinases da MEC).

As MMP são proteases, enzimas capazes de catalisar a hidrólise de ligações peptídicas em proteínas, que podem alterar as uniões célula-MEC e célula-célula, liberar, ativar ou desativar moléculas sinalizadoras autócrinas ou parácrinas e ativar ou desativar os receptores da superfície celular [18].

As MMP podem se dividir de acordo com critérios estruturais e funcionais em quatro famílias de diferente especificidade de substrato: colagenases, gelatinases, estromelinas e metaloproteinasas de membrana, existindo também outras (macrófagos metaloelastases) [16]. Na Figura 2 mostra o mecanismo da ação das colagenases (MMP-1 e MMP-8), mostrando a fragmentação do colágeno. Mas nem todas as MMP são favoráveis para desenvolvimento do câncer. A MMP-8 tem função protetora, apesar de sua natureza degradadora, alertando o sistema imunológico sobre a localização do tumor e assim atacá-lo [19].

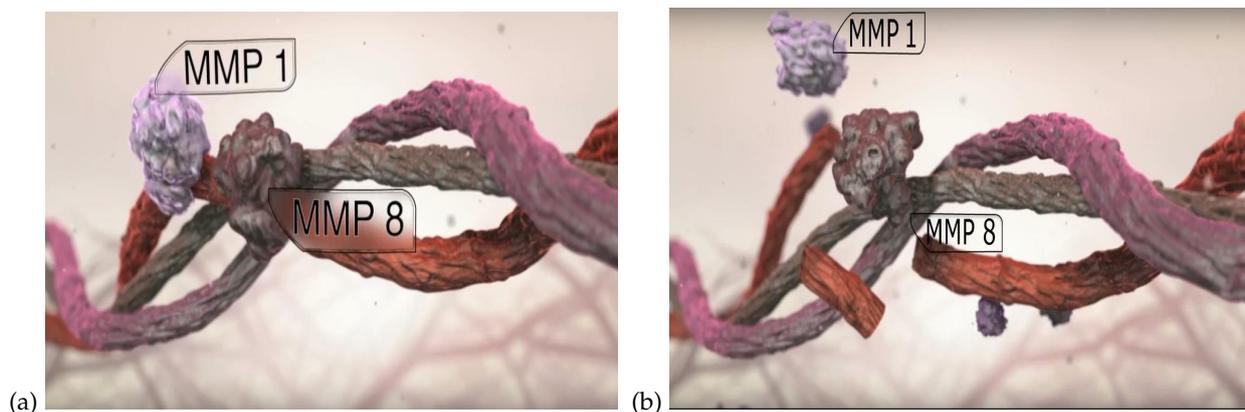


Figura 2: Degradação da MEC.(a) Formação dos complexos enzimas-substratos, as enzimas MMP-1 e MMP-8 se ligam ao colágeno (fibra de cor vermelho).(b) Quebra inicial da estrutura vital da MEC, liberando moléculas mais simples. Fonte-[74].

Uma classe de inibidores das MMP são os inibidores tissulares endógenos das MMP (TIMP), que reduzem a degradação proteolítica excessiva da MEC. Existem outras enzimas inibidoras das MMP como, por exemplo, a TFPI2 (*Tissue Factor Pathway-Inhibitor-2*), uma serina protease [18].

As enzimas sofrem desdobraimento e desorganização, o que é denominado de desnaturação, que é a perda da sua estrutura terciária por agentes (como variações de temperatura, mudanças de pH, força iônica, entre outros) que bloqueiam diferentes

interações que estabilizam sua estrutura. Dessa forma ela perde sua atividade biológica característica [16].

# 3

## PRELIMINARES

Este capítulo é dedicado a uma revisão de alguns conceitos matemáticos que vamos utilizar na análise de nossos modelos matemáticos.

### 3.1 REAÇÃO-DIFUSÃO-TAXIA

Exporemos inicialmente a lei de conservação, na qual se afirma que uma determinada propriedade mensurável de um sistema físico isolado não muda à medida que o sistema evolui, a partir do qual obtemos a uma equação de continuidade que deriva na equação de reação-difusão-taxia.

A lei de conservação é uma contabilidade do material gerado, do que entra e sai do sistema. Especificamente a lei de conservação nos dá um balanço geral de uma matéria dentro de um volume delimitado estabelecendo que "a taxa de variação das partículas dentro de um volume,  $\Gamma$ , deve ser equilibrada pela criação líquida de partículas em  $\Gamma$  mais a taxa líquida na qual as partículas fluem para  $\Gamma$  através da fronteira do volume" [38]. Uma ideia gráfica do balanço geral pode ser observada na Figura 3.

Com o objetivo expressar matematicamente a lei de conservação damos algumas definições. Seja  $c(x, t)$ , uma função que representa, no tempo  $t$ , uma medição do número de partículas em uma unidade espacial de um meio portador de partículas centrado em  $x$ . Por exemplo  $c(x, t)$  pode expressar a densidade das células cancerosas, isto é,  $c(x, t) = 10^6$  pode representar  $10^6$  células presentes em  $1\text{cm}^3$  (unidade de volume) quando as células estão centradas na posição  $x$  no tempo  $t$ . Seja  $T(c, x, t)$  a fonte (criação) da substância, isto é, a taxa de nascimento por unidade de volume menos a correspondente taxa de morte. A fonte pode ser negativa, que é denominado extinguidor (sumidouro ou decaimento), o que significaria a destruição ou diminuição da quantidade, podendo se entender como uma degradação ou dissolução de certa substância, por exemplo em uma solução.

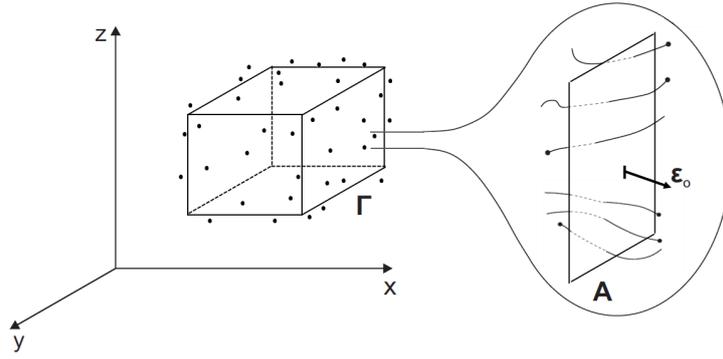


Figura 3: Um volume delimitado  $\Gamma$  com uma ampliação de uma unidade de área denominada  $A$ . No volume  $\Gamma$  pode se aplicar a lei da conservação. Neste caso a taxa líquida de cruzamento em um ponto da fronteira, que pode se observar nas trajetórias das partículas, que atravessa  $A$  (unidade de área) para  $\Gamma$  por unidade de tempo é 2 (a contagem é tomada no sentido inverso ao vector direcional da superfície).

Definimos também o fluxo  $J(c, x, t)$ , sendo um vector o qual sua magnitude proporciona a taxa (líquida) no qual as moléculas atravessam uma unidade de área por unidade de tempo. Sua direção é dada pelo vector normal à superfície no ponto  $x$ . Por último assumimos que as funções  $c(x, t)$ ,  $T(c, x, t)$  e  $J(c, x, t)$  sejam suaves o necessário, por exemplo que sejam diferenciáveis.

Uma vez dadas as definições anteriores, a lei da conservação em termos matemáticos pode ser expressada pela equação (cf. [53, 38]),

$$\frac{\partial}{\partial t} \int_{\Gamma} c(x, t) dx = - \int_S J(c, x, t) dS + \int_{\Gamma} T(c, x, t) dx,$$

sendo  $S = \partial\Gamma$  a fronteira de  $\Gamma$ .

A equação anterior, que está em uma forma integral, pode ser expressada em uma forma diferencial. Mediante o teorema de Gauss e tendo em conta a suavidade das funções a equação anterior torna-se

$$\int_{\Gamma} \frac{\partial c(x, t)}{\partial t} dx = - \int_{\Gamma} \nabla \cdot J(c, x, t) dx + \int_{\Gamma} T(c, x, t) dx.$$

Como o volume é considerado fixo e arbitrário, então obtemos

$$\frac{\partial c(x, t)}{\partial t} = -\nabla \cdot J(c, x, t) + T(c, x, t). \quad (1)$$

Em sistemas formados por mais de uma equação a fonte de uma variável pode ser descrita em função das variáveis do modelo sem representação explícita dos termos  $x$  e  $t$ , isto é,  $T = T(x, t, c, r_i) = T(c, r_i)$ , sendo  $r_i$  as outras variáveis do sistema.

A expressão anterior (1) também é conhecida como equação de continuidade (forma diferencial) a qual da origem a modelos matemáticos que correspondem a vários fenômenos físicos, por exemplo a equação de reação-difusão que é utilizada na teoria matemática da morfogênese ou as equações de Navier-Stokes usadas no estudo do escoamento de fluidos viscosos.

Os sistemas de reação-difusão-taxia descrevem fenômenos físicos onde partículas, energia ou outras quantidades físicas distribuídas dentro de um sistema físico mudam por influência de três processos: reação, difusão e taxia.

A reação é um fenômeno no qual uma ou mais substâncias transformam-se em uma ou mais substâncias diferentes. No contexto de modelagem matemática a reação pode-se entender como um processo biológico como a proliferação ou morte de uma certa população devido às interações com outras espécies, consigo mesma ou de maneira espontânea. Por exemplo a reação entre certa macromolécula e certa enzima (outra substância) produz a degradação da macromolécula em moléculas mais simples representando assim a morte da macromolécula.

A difusão é o processo pelo qual uma substância se movimenta de acordo à trajetória irregular de cada uma das moléculas, obtendo como resultado um movimento líquido como grupo. A matéria é transportada de uma parte de um sistema para uma outra, vai de uma região de maior concentração para uma região de menor concentração (isto é referido como o movimento de uma substância a um gradiente de concentração). O resultado da difusão, no equilíbrio, é uma gradual mistura de materiais (soluto/solvente) no qual o movimento molecular aleatório continua, mas já não tem movimento líquido (do ponto de vista macroscópico). Entende-se assim a difusão como um fenômeno pelo qual as substâncias se misturam impulsionadas pela sua energia cinética obtida como um resultado do movimento aleatório molecular [41].

Em geral, uma substância pode detectar seu ambiente e ter uma mobilidade, a qual pode ser dirigida com aproximação ou afastamento de um estímulo, o que é chamado taxia. Dependendo da fonte do estímulo as taxias podem ser classificadas, por exemplo, como fototaxia que é a resposta em direção ou contra a luz e quimiotaxia que é a resposta de um organismo em resposta a sinais químicos, que em contraste com a haptotaxia o gradiente se desenvolve em um espaço solúvel. A haptotaxia é o processo de atração,

representada em um movimento dirigido, de uma substância em resposta a estímulos de um gradiente de produtos químicos fixos ou vinculados, isto é, os produtos químicos não difusíveis [52].

As substâncias também alteram sua velocidade de movimento e frequência de giro devido a seu ambiente, mas sem ter alguma direção específica, que é chamado kinesis, ou por ambos movimentos [42].

Tendo em conta as definições anteriores a equação de reação-difusão-haptotaxia pode ser derivada da equação de continuidade (1). Assumindo nesta situação que o fluxo tem duas fontes, o fluxo difusivo e o fluxo haptotático cujas formas matemáticas são mostradas a seguir.

Vamos representar a difusão da perspectiva clássica, isto é, mediante as leis de Fick. O fluxo difusivo do material em qualquer parte do sistema é aproximadamente proporcional ao gradiente local na concentração do material. Portanto temos que o fluxo difusivo (cf. [38, 39, 54]):

$$J_{dif} = -D\nabla c, \quad (2)$$

sendo  $c(x, t)$  a concentração do material,  $D$  o coeficiente de difusão de  $c$  que é uma quantidade positiva, que em geral é diferente para concentrações diferentes, e o sinal negativo representa que a direção no fluxo difusivo é inversa às altas concentrações.

Para o fluxo haptotático, de modo semelhante à difusão, devido à complexidade deste fenômeno de transporte, utilizamos a suposição da dependência do fluxo (haptotático) da substância na concentração local dos quimioatratores vinculados, mas tomando em conta a interação entre a substância e o gradiente haptotático. Assim o fluxo haptotático, que é dado pela seguinte forma matemática (cf. [39]):

$$J_{hap} = \chi c \nabla q, \quad (3)$$

sendo  $q = q(x, t)$  a concentração do quimioatrator e  $\chi$  o coeficiente de sensibilidade da haptotaxia de  $c$  devido ao agente quimioatrator  $q$ . Representando um afastamento (quando  $\chi < 0$ ) ou uma aproximação (quando  $\chi > 0$ ) ao gradiente haptotático.

Portanto a equação básica de reação-difusão-haptotaxia, no qual é considerado o fluxo com duas fontes  $J = J_{dif} + J_{hap}$ , é da seguinte forma:

$$\frac{\partial c}{\partial t} = -\nabla \cdot (-D\nabla c + \chi c \nabla q) + T. \quad (4)$$

Esta equação será utilizada na formulação do modelo para propagação de tumores que propomos no próximo capítulo. Um modelo clássico que utilizou a lei de conservação é o modelo de Fisher para propagação de um gene mutante. Nesse trabalho foi considerado o fluxo de difusão com coeficiente constante e fonte logística. Descrevemos este modelo a seguir.

## 3.2 ONDA VIAJANTE: EQUAÇÃO DE FISHER

Um tipo de soluções de equações diferenciais parciais são as do tipo ondas viajantes. Elas são soluções que se movimentam no espaço sem alterar sua forma com o tempo e com velocidade de propagação constante. As ondas viajantes, geometricamente, representam ondas que se movem à uma velocidade constante e mantendo o perfil. Um observador que se move à mesma velocidade na direção do movimento da onda vê uma imagem imutável [39].

Este tipo de soluções é tratado em equações de transporte no qual tem interesse a velocidade de dispersão ou a formação de um perfil de onda, por exemplo, a existência de onda viajante para o modelo de combustão depende de sua velocidade de propagação [50] ou no controle da transmissão de doenças por espécies infetadas [49]. É também do nosso interesse a velocidade de solução de ondas viajantes ao analisar a taxa no qual é realizada a invasão das células tumorais.

Um modelo clássico que exhibe uma solução de onda viajante é a equação de Fisher,

$$\frac{\partial u}{\partial t} = D \frac{\partial^2 u}{\partial x^2} + ru(1 - u), \quad (5)$$

considerando o fluxo de difusão em dimensão 1 dado por  $J = -D \frac{\partial u}{\partial x}$  com  $D$  constante e fonte  $T(u) = ru(1 - u)$ . Modelo apresentado por Fisher em 1937 [51], o qual estuda a disseminação de um gene em uma população.

Sua solução  $u(x, t)$  representa uma onda que mantém seu perfil propagando-se a uma velocidade constante, que denotamos  $c$ ; ligando os pontos de equilíbrio homogêneos (que não variam no tempo e no espaço)  $u = 1$  e  $u = 0$ . Assim a solução  $u(x, t)$  poderia ser descrita por um observador em movimento, com a mesma velocidade  $c$  na direção

do movimento, como uma onda estacionária  $U(z)$ .

Aquela relação é dada estabelecendo

$$u(x, t) = U(z), \text{ sendo } z = x - ct. \quad (6)$$

e satisfazendo

$$0 \leq U(z) \leq 1, \quad \lim_{z \rightarrow -\infty} U(z) \rightarrow 0, \quad \lim_{z \rightarrow \infty} U(z) \rightarrow 1.$$

Note que  $U$  se move a velocidade constante  $c$  na direção positiva de  $x$ .

Utilizando (6) a equação (5) torna-se em uma equação diferencial ordinária:

$$D \frac{d^2 U}{dz^2} + c \frac{dU}{dz} + rU(1 - U) = 0.$$

Aquela equação tem uma solução que liga os pontos de equilíbrio  $U = 1$  e  $U = 0$  quando  $c \geq 2\sqrt{rD}$ , sendo  $c_{min} = 2\sqrt{rD}$  a solução é estável [51, 39, 54]. Na Figura 4(b) podemos ver a variação da velocidade mínima dependendo do coeficiente de difusão. A condição  $c \geq 2\sqrt{rD}$  garante a existência de soluções de tipo onda viajante da equação de Fisher (5) que se propaga a velocidade  $c$ .

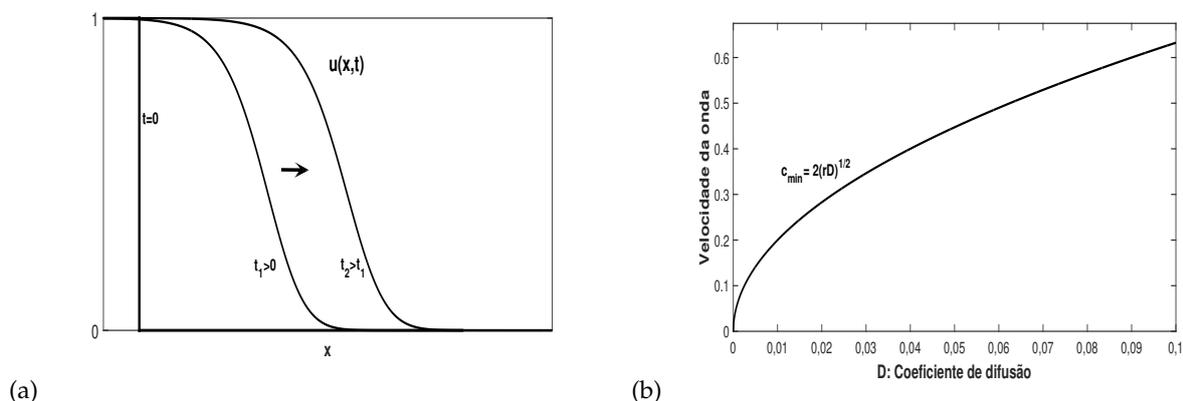


Figura 4: (a) Propagação da onda da equação de Fisher com condição inicial  $u(x, 0) = 1$  se  $x \leq x_1$  e  $u(x, 0) = 0$  se  $x > x_1$ . (b) Gráfico da velocidade mínima da onda em relação ao coeficiente de difusão tomando  $r = 1$ .

### 3.3 PERCOLAÇÃO ORIENTADA

O estudo matemático da percolação surge para tratar assuntos relacionados com a propagação de partículas fluidas através de um meio.

O conceito-chave da teoria da percolação foi desenvolvido inicialmente por Flory e Stockmayer, na década de 40, para descrever como pequenas moléculas de ramificação formam macromoléculas muito grandes, as quais estão unidas por ligações químicas. A formulação matemática desse modelo foi estabelecida, na década de 50, por Broadbent e Hammersley [105].

Esta abordagem de modelagem matemática tem aplicações em diversas áreas da ciência como na geologia, física, química, biologia, etc. Temos assim modelos sobre condutividade de semicondutores, reações antígeno-anticorpo, formação de redes nas membranas linfocitárias, cinética de reação entre outros modelos, ver [105]. Particularmente, há estudos sobre o câncer, uns destes estudam a influência da heterogeneidade do tecido hospedeiro na invasão e velocidade de difusão do tumor [106], as interações entre uma rede vascular e um tumor em crescimento [107] e a sobrevivência das células tumorais dependentes dos nutrientes fornecidos [108]. O último modelo utiliza uma variante de percolação, a percolação orientada; conceito que vamos introduzir posteriormente. A seguir apresentamos a formulação matemática simples da percolação, para generalizações do modelo e resultados fundamentais ver por exemplo [109, 110]).

Seja  $p \in [0, 1]$  e  $\mathbb{Z}^d$  a rede  $d$ -dimensional. A cada sítio  $x$  da rede  $\mathbb{Z}^d$  designamos como aberto com a mesma probabilidade  $p$  e fechado caso contrário, independentemente de todas os outros sítios.

Neste contexto os sítios abertos são interpretados como sítios que permitem a passagem de algum tipo de partícula em seu entorno (rede).

Dizemos que  $x, y \in \mathbb{Z}^d$  estão conectados se houver um caminho aberto de  $x$  para  $y$ , isto é, se existe uma sequência de sítios  $x = z_m, \dots, z_1 = y$  tal que  $|z_k - z_{k-1}| = 1$  para  $1 < k \leq m$  e  $z_k$  são abertos para  $1 \leq k \leq m$ ; Neste caso, escrevemos  $x \leftrightarrow y$ .

O conjunto destes sítios conectados é chamado de aglomeração aberta (ou simplesmente aglomeração), particularmente  $C_0 = \{y : 0 \leftrightarrow y\}$  é a aglomeração que contém a origem, isto é, o conjunto de todos os sítios que estão conectados com o 0.

Nosso maior interesse é a existência de aglomerados infinitos, ou seja, a existência de conexões infinitas. Sendo assim definimos a probabilidade de percolação  $\theta(p)$  como a probabilidade de que a aglomeração que contém a origem tenha infinitos elementos

$$\theta(p) = P(|C_0| = \infty),$$

sendo  $|C_0|$  o número de sítios conectados com a origem.

Dizemos que há percolação se ocorre o evento  $\{|C_0| = \infty\}$ , isto é, se  $\theta(p) > 0$ . E definimos a probabilidade crítica de percolação como:

$$p_c = \sup\{p : \theta(p) = 0\}.$$

Um dos resultados principais na teoria de percolação é a monotonicidade (não crescente) em relação ao parâmetro  $p$ .

Uma vez apresentado os conceitos básicos procedemos a formulação do modelo de percolação orientada.

O modelo de percolação orientada é um modelo de percolação, no qual a partícula a fluir tem restrição na sua orientação. Dito de outro modo, tomemos  $d = 2$  por fins práticos, se a partícula a fluir está no o sítio  $x \in \mathbb{Z}^2$  ela só pode ir em algumas direções, por exemplo, poderia fluir só para  $x + (0, 1)$  ou para  $x + (1, 0)$ , sempre que elas estiverem abertas. Este último modelo é chamado modelo de percolação orientada para o nordeste, e é um dos modelos mais comuns.

A formulação e conceitos do modelo são semelhantes, como vamos expor.

Dizemos que  $x, y \in \mathbb{Z}^d$  estão conectados ou que  $y$  pode ser atingido a partir de  $x$  se houver um caminho aberto de  $x$  para  $y$ , e escrevemos  $x \rightarrow y$ .

Denotamos à aglomeração da origem por  $\bar{C}_0$ , isto é,  $\bar{C}_0 = \{y : 0 \rightarrow y\}$  é a o conjunto de todos os sítios que são atingidos a partir de 0. Sendo assim, a probabilidade de percolação é dada por

$$\bar{\theta}(p) = P(|\bar{C}_0| = \infty),$$

e a probabilidade crítica da percolação orientada é  $\bar{p}_c$  por

$$\bar{p}_c = \sup\{p : \bar{\theta}(p) = 0\}.$$

Os resultados sobre percolação orientada são análogos aos de percolação ordinária. Note que a probabilidade crítica da percolação orientada  $\bar{p}_c$  é maior ou igual a  $p_c$ , já que alguns caminhos não são contabilizados, pois não seguem as direções de preferência. A percolação orientada, um tipo de percolação, é uma ferramenta matemática utilizada em sistemas de partículas que interagem com a finalidade de provar a existência de distribuições estacionárias não triviais. Este método geral de resolver este problema, desenvolvido por Bramson e Durrett em 1988, é chamado comparação com a percolação orientada [111]. Utilizaremos este método na demonstração do teorema de coexistência de partículas de nosso sistemas de partículas.

# 4

## MODELAGEM MATEMÁTICA DETERMINÍSTICA

Neste capítulo estudamos o processo da interação entre as células tumorais, a matriz extracelular e as enzimas degradadoras da matriz extracelular mediante dois sistemas de modelos a tempo contínuo de três variáveis. Inicialmente modelada por um sistema de equações diferenciais ordinárias e seguida por um sistema de equações diferenciais parciais.

No modelo temporal, em termos gerais, descrevemos a produção (ou a ativação) das enzimas de degradação pelas células tumorais, assim como seu decaimento, a degradação e a remodelação da matriz extracelular e o crescimento celular. No modelo espacial, consideramos a dispersão por difusão das células tumorais e das enzimas degradadoras, levando em conta também a resposta migratória das células tumorais à matriz extracelular (haptotaxia).

No modelo temporal fazemos um análise mediante pontos de equilíbrio e estabilidade, e interpretamos biologicamente as simulações numéricas. As quais servirão para a análise no modelo espacial, uma vez que tomamos as funções descritas no modelo temporal como as fontes das nossas variáveis espaciais e assim ter como foco a relação do fenômeno da migração pelos fluxos considerados (a difusão e a haptotaxia) na dinâmica do sistema espacial.

### 4.1 MODELAGEM TEMPORAL

Baseamo-nos em modelos estudados por Gerish & Chaplain [24], Enderling et al. [29] e Anderson et al.[30], 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. A formulação geral é a seguinte:

$$\begin{aligned}\frac{d\bar{n}}{dt} &= F(\bar{n}, \bar{f}), \\ \frac{d\bar{f}}{dt} &= L(\bar{m}, \bar{f}) + P(\bar{n}, \bar{f}), \\ \frac{d\bar{m}}{dt} &= G(\bar{n}, \bar{m}) + H(\bar{f}, \bar{m}),\end{aligned}\tag{7}$$

sendo o crescimento das células tumorais modelado por  $F(\bar{n}, \bar{f})$ ; a degradação da MEC por  $L(\bar{m}, \bar{f})$ ; a remodelação da MEC por  $P(\bar{n}, \bar{f})$ ; a produção ou ativação das EDM por  $G(\bar{n}, \bar{m})$ ; e a inibição ou decaimento da EDM por  $H(\bar{f}, \bar{m})$ .

Na escolha de um modelo de crescimento tumoral surgem complicações dependendo do tipo de tumor e de quão avançado pode estar. Particularmente, tornou-se de interesse matemático os estudos sobre crescimento de tumores sólidos, a respeito dos quais no transcorrer das últimas décadas foram descritos vários modelos matemáticos [58], como algumas comparações dos modelos usualmente escolhidos [59].

Nas contribuições referentes ao crescimento de tumores sólidos uma propriedade importante é observada, sua taxa de crescimento específico  $\frac{d\bar{n}(t)}{dt}/\bar{n}(t)$  (variação da população por unidade de tempo por indivíduo) reduz à medida que o tumor cresce [25, 26].

Enquanto estudos mostram que o crescimento Gompertziano,  $\frac{d\bar{n}}{dt} = \bar{b}\bar{n} \ln\left(\frac{\bar{n}}{\bar{k}}\right)$ , não é o mais indicado no câncer de mama [27]. No entanto, Spratt et al. [28] dizem que o modelo mais adequado no caso de câncer de mama é o crescimento tipo logístico generalizado,  $\frac{d\bar{n}}{dt} = \bar{b}\bar{n}\left(1 - \left(\frac{\bar{n}}{\bar{k}}\right)^r\right)$ , sendo  $\bar{b}$  a taxa relativa ao crescimento do tumor,  $\bar{k}$  a capacidade do suporte ambiental e  $r$  a constante de amortização do crescimento tumoral. Sugerindo os valores ótimos de  $r$  próximos de 0,25 na simulação.

Neste trabalho, como tomado por Enderling et al. [29], consideraremos um crescimento tipo logístico tendo em conta a competição com a MEC, ou seja, o efeito de amortecimento por parte da MEC. Não vamos considerar a morte celular de maneira explícita, pois assumimos que podem evadir a apoptose e só teremos a regulação na proliferação celular por meio do seu espaço disponível. O crescimento tumoral é apresentado por,

$$F(\bar{n}, \bar{f}) = \bar{\mu}_1\bar{n}\left(1 - \frac{\bar{\beta}_1}{\bar{k}_1}\bar{n} - \frac{\bar{\beta}_2}{\bar{k}_2}\bar{f}\right),\tag{8}$$

sendo a taxa de proliferação das células tumorais denotada por  $\bar{\mu}_1$  e os coeficientes das frações de um volume que ocupam as células tumorais (em unidades de densidade)

e a MEC (em unidades de densidade), junto aos coeficientes de competição, por  $\frac{\bar{\beta}_1}{\bar{k}_1}$ ,  $\frac{\bar{\beta}_2}{\bar{k}_2}$ , respectivamente. Note que o espaço ocupado pelas EDM está sendo desconsiderado ou incluído no espaço ocupado pela MEC.

As modificações da MEC é representada pelas funções da degradação e remodelação. Na degradação da MEC as macromoléculas são degradadas pelas EDM, por exemplo, as MMP são proteases essenciais na degradação de todas as componentes estruturais da MEC [18, 21, 22, 23]. O mecanismo de atuação da enzima, Figura 2, se inicia quando ela se liga ao reagente (substrato), neste caso a macromolécula, formando assim, um complexo enzima-substrato. Depois se desfaz, liberando os produtos da reação, que são moléculas bem mais simples do que as macromoléculas, e portanto, já não podem efetuar mais sua função [16]. Portanto podemos assumir a degradação da MEC pelas EDM por contato, tal como Anderson et al. [30], considerando:

$$L(\bar{m}, \bar{f}) = -\bar{\delta}\bar{m}\bar{f}, \quad (9)$$

sendo  $\bar{\delta}$  a taxa de degradação da MEC pelas EDM.

Em relação à remodelação da MEC, as próprias células que estão sustentando a MEC são as responsáveis da secreção de suas componentes [14, 16]. A remodelação da MEC é particularmente importante quando são considerados os processos das interações célula-célula e célula-matriz que necessitam para sua reorganização após da degradação. Entretanto é estimulada a criação de componentes da MEC pelas células saudáveis, regulando assim os diversos comportamentos habituais do organismo, as células tumorais influenciam as células adjacentes (saudáveis ou cancerosas) a alterar suas funções na modificação da MEC [16, 55]. Tornando-se uma dinâmica de realinhamento e regulação das componentes da MEC para modificar o espaço ocupado pela MEC.

Assumindo, inicialmente, do mesmo modo que no modelo de Gerisch et al. [24] (nesse modelo a remodelação da MEC tem como coeficientes as frações de espaço,  $\bar{\beta}_1$  e  $\bar{\beta}_2$ , os mesmos que no caso do crescimento das células tumorais), a remodelação proporcional ao espaço disponível e sendo limitada pela competição intra (MEC/MEC) e interespecífica (MEC/tumor).

Levando em consideração o descrito anteriormente propomos um modelo que considera outro crescimento da remodelação da MEC, já que a forma de interagir entre célula-célula e célula-matriz nos mecanismos de crescimento celular e de remodelação da

MEC são distintas. Portanto consideramos as competições entre as células tumorais e a MEC distintas do caso de crescimento das células tumorais. A função que modula a remodelação da MEC é dada por,

$$P(\bar{n}, \bar{f}) = \bar{\mu}_2 \left(1 - \frac{\bar{\theta}_1}{\bar{k}_1} \bar{n} - \frac{\bar{\theta}_2}{\bar{k}_2} \bar{f}\right), \quad (10)$$

sendo  $\bar{\mu}_2$  a taxa de remodelação da MEC e os coeficientes  $\frac{\bar{\theta}_1}{\bar{k}_1}, \frac{\bar{\theta}_2}{\bar{k}_2}$  as taxas de competição inter (MEC/tumor) e intraespecífica (MEC/MEC) junto com as frações do volume respectivas.

Na modelação da dinâmica das EDM consideramos sua produção e inibição. Como já foi mencionado, as células tumorais são as que induzem a degradação da MEC mediante a secreção (produção ou ativação) das EDM [18, 23]. Então, a produção das enzimas seria proporcional à densidade das células cancerígenas, consideramos um crescimento limitado pela capacidade de suporte das próprias enzimas, portanto, teríamos um crescimento logístico, como tomado por Enderling et al. [29]:

$$G(\bar{n}, \bar{m}) = \bar{\zeta} \bar{n} (1 - \bar{\epsilon} \bar{m}), \quad (11)$$

sendo  $\bar{\zeta}$  a taxa de produção das EDM pelas células tumorais e  $\bar{\epsilon}$  a capacidade de suporte das EDM.

As EDM também passam por alguma forma de decomposição ou inibição (passiva ou ativa), podendo atuar inibidores de enzimas como os TIMP ou uma desnaturação [18]. Assumindo uma inibição natural dada por um decaimento exponencial, como tomado por Anderson et al. [30], consideramos:

$$H(\bar{f}, \bar{m}) = -\bar{\omega} \bar{m}, \quad (12)$$

sendo  $\bar{\omega}$  a taxa de decaimento das EDM.

O sistema completo de equações que descrevem as interações entre as células tumorais, a MEC e as EDM como descrito nos parágrafos anteriores é:

$$\begin{aligned} \frac{d\bar{n}}{dt} &= \bar{\mu}_1 \bar{n} (1 - \bar{\beta}_1 \bar{n} - \bar{\beta}_2 \bar{f}), \\ \frac{d\bar{f}}{dt} &= -\bar{\delta} \bar{m} \bar{f} + \bar{\mu}_2 (1 - \bar{\theta}_1 \bar{n} - \bar{\theta}_2 \bar{f}), \\ \frac{d\bar{m}}{dt} &= \bar{\zeta} \bar{n} (1 - \bar{\epsilon} \bar{m}) - \bar{\omega} \bar{m}, \end{aligned} \quad (13)$$

sendo  $\bar{\mu}_1$  a taxa de proliferação das células tumorais; os coeficientes  $\bar{\beta}_1$  e  $\bar{\beta}_2$  as frações do espaço e as taxas de competição das células tumorais e da MEC, respectivamente;  $\bar{\delta}$  a taxa de degradação da MEC;  $\bar{\mu}_2$  a taxa de remodelação da MEC;  $\bar{\theta}_1$  e  $\bar{\theta}_2$  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;  $\bar{\zeta}$  a taxa de produção das EDM;  $\bar{\epsilon}^{-1}$  a capacidade de suporte das EDM.

Normalizamos o sistema considerando a mudança de variáveis:

$$n = \bar{\beta}_1 \bar{n}, f = \bar{\beta}_2 \bar{f}, m = \bar{\epsilon} \bar{m}, \mu_1 = \bar{\mu}_1, \mu_2 = \bar{\mu}_2 \bar{\beta}_2, \delta = \frac{\bar{\delta}}{\bar{\epsilon}}, \theta_1 = \frac{\bar{\theta}_1}{\bar{\beta}_1}, \theta_2 = \frac{\bar{\theta}_2}{\bar{\beta}_2}, \zeta = \frac{\bar{\zeta} \bar{\epsilon}}{\bar{\beta}_1}, \omega = \bar{\omega}.$$

O modelo normalizado é o seguinte:

$$\begin{aligned} \frac{dn}{dt} &= \mu_1 n(1 - n - f), \\ \frac{df}{dt} &= -\delta m f + \mu_2(1 - \theta_1 n - \theta_2 f), \\ \frac{dm}{dt} &= \zeta n(1 - m) - \omega m. \end{aligned} \tag{14}$$

Sendo a região positivamente invariante do sistema (14):

$$\Omega = \{(n, f, m) \in \mathbb{R}^3 : 0 \leq n, 0 \leq f, 0 \leq n + f \leq 1 \text{ ou } 0 \leq \theta_1 n + \theta_2 f \leq 1 \text{ com } \theta_1 \leq 1, 0 \leq m \leq 1\}.$$

Quando  $\theta_1 > 1$ , tem-se um caso prejudicial para a MEC uma vez que obtemos valores negativos para a mesma, o que não teria sentido biológico. Nesse caso estaríamos em uma região biologicamente inviável.

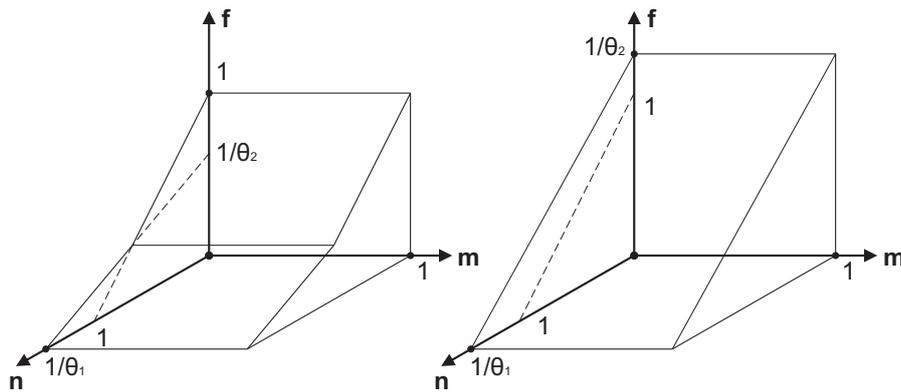


Figura 5: Representação gráfica da região positivamente invariante  $\Omega$ . O gráfico da esquerda é o caso no qual  $\theta_2 > 1$  e o gráfico da direita quando  $\theta_2 < 1$ .

## 4.1.1 Análise matemática do modelo

Procurando os pontos de equilíbrio, igualando as equações do sistema (14) a zero, obtemos o ponto livre de doença  $(n, f, m) = \left(0, \frac{1}{\theta_2}, 0\right)$  e mais outros possíveis pontos, obtendo no máximo três pontos de equilíbrio do sistema (14). Os outros pontos de equilíbrio se derivam das raízes da equação:

$$E(n) = \tilde{a}n^2 + \tilde{b}n + \tilde{c}, \quad (15)$$

sendo:

$$\begin{aligned} \tilde{a} &= \xi(\theta_2 - \theta_1) + \frac{\delta\xi}{\mu_2}, \\ \tilde{b} &= \xi(1 - \theta_2) + \omega(\theta_2 - \theta_1) - \frac{\delta\xi}{\mu_2}, \\ \tilde{c} &= \omega(1 - \theta_2). \end{aligned}$$

Dependendo das raízes positivas da equação (15),  $n_-$  e  $n_+$ , podem existir mais dois pontos, sendo  $(n_-, f_-, m_-)$  e  $(n_+, f_+, m_+)$ , que satisfazem as seguintes relações:  $f_{\pm} = 1 - n_{\pm}$  e  $m_{\pm} = \frac{\xi n_{\pm}}{\xi n_{\pm} + \omega}$ .

Para analisar a existência dos pontos de equilíbrio consideremos os seguintes parâmetros:

$$a = \theta_2 - \theta_1, \quad b = 1 - \theta_2, \quad \chi = \frac{\delta\xi}{\mu_2} \quad (16)$$

Temos 5 casos a serem considerados:

- i) Se  $a \geq 0, b > 0$ . Analisamos o discriminante  $\Delta$  da equação quadrática (15) para garantir soluções reais (não complexas). O qual pode ser escrito:

$$\Delta = \chi^2 - 2(\xi b + \omega a + 2\omega b)\chi + (\omega a - \xi b)^2.$$

Operando algebricamente obtemos que  $\Delta \geq 0$  se  $0 \leq \chi \leq \chi_-$  ou  $\chi \geq \chi_+$ . Sendo  $\chi_-$  e  $\chi_+$  as raízes da equação  $\Delta = 0$  e tendo a  $\chi$  como variável.

Uma vez garantida a existência de soluções reais obtemos a positividade sempre que  $\tilde{b} < 0$ , isto é,  $\xi b + \omega a < \chi$ . Por outro lado temos  $\chi_- \leq \xi b + \omega a \leq \chi_+$ , resultando que a equação (15) tem duas soluções positivas  $n_-$  e  $n_+$  se  $\chi_+ \leq \chi$ . Consequentemente, obtemos mais dois pontos de equilíbrio  $(n_-, f_-, m_-)$  e  $(n_+, f_+, m_+)$ .

- ii) Se  $a > 0, b < 0$ . Neste caso temos  $\tilde{a} > 0$  e  $\tilde{c} < 0$ , portanto  $\Delta > 0$ . Obtendo assim  $n_- < 0 < n_+$ , o que nos dá o ponto de equilíbrio  $(n_+, f_+, m_+)$ .

- iii) Se  $a < 0, b > 0$ . Se  $\tilde{a} < 0$  temos  $\Delta > 0$ , pois  $\tilde{c} > 0$ . Obtendo assim o ponto de equilíbrio  $(n_+, f_+, m_+)$ .  
Agora se  $\tilde{a} > 0$ , existem mais dos pontos de equilíbrio quando  $\zeta b < -\omega a$  sempre que  $-\zeta a < \chi < \chi_-$  ou  $\chi_+ \leq \chi$ . E quando  $\zeta b > -\omega a$  sempre que  $\chi_+ \leq \chi$ .
- iv) Se  $a > 0, b = 0$ . Obtemos  $n_- = 0$  e  $n_+ = \frac{\chi - \omega a}{\zeta a + \chi}$  se  $\frac{\chi}{\omega} > a$ .  
Aqui  $n_- = 0$  gera ao ponto trivial. Portanto, no máximo, teríamos dois pontos críticos do sistema (14).
- v) Se  $a \leq 0, b \leq 0$ . Não há região invariante biologicamente viável, pois  $1 - \theta_1 = a + b < 0$ , exceto no caso  $a = 0$  e  $b = 0$ . Quando  $a = 0$  e  $b = 0$  obtemos os pontos de equilíbrio  $(0, 1, 0)$  e  $(1, 0, \frac{\zeta}{\zeta + \omega})$ .

Os gráficos da Figura 6 exibem alguns dos comportamentos da equação quadrática (15) nos casos (iii) e (v).

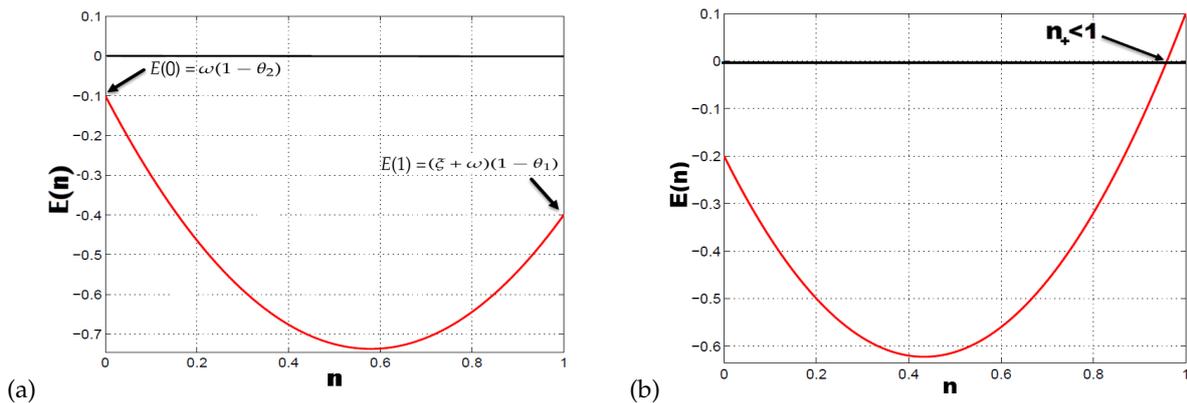


Figura 6: Comportamentos da equação quadrática (15) quando  $1 \leq \theta_2$ .

- (a) Exibe a situação em que não há soluções satisfazendo  $n_{\pm} \leq 1$ . (b) Mostra a situação na qual apenas um ponto crítico é obtido (sempre que  $\theta_1 \leq 1$ ).

Na Figura 6 podemos notar a relevância da condição  $\theta_1 \leq 1$  na existência das soluções da equação quadrática (15) (quando  $1 \leq \theta_2$ ), uma vez que as soluções da equação quadrática devem satisfazer  $n_{\pm} \leq 1$  garantindo  $f_{\pm} \geq 0$ . Note que o caso que mostra a Figura 6(a) não há uma região invariante e no caso que mostra a Figura 6(b) obtemos dois pontos de equilíbrio do sistema (14),  $(0, \frac{1}{\theta_2}, 0)$  e  $(n_+, f_+, m_+)$ .

A seguir fazemos a análise de estabilidade local dos pontos de equilíbrio utilizando o critério de estabilidade hipérbolica mediante o teorema Hartman-Grobman e o critério

de Routh-Hurwitz (cf. [39, 53, 54]).

A matriz jacobiana do sistema (14) é:

$$J = \begin{bmatrix} -\mu_1 n + \mu_1(1 - n - f) & -\mu_1 n & 0 \\ -\mu_2 \theta_1 & -\mu_2 \theta_2 - \delta m & -\delta f \\ \xi(1 - m) & 0 & -\xi n - \omega \end{bmatrix}.$$

A matriz jacobiana no ponto livre de doença  $(0, \frac{1}{\theta_2}, 0)$  é dado por:

$$J_{\left(0, \frac{1}{\theta_2}, 0\right)} = \begin{bmatrix} \mu_1(1 - \frac{1}{\theta_2}) & 0 & 0 \\ -\mu_2 \theta_1 & -\mu_2 \theta_2 & -\frac{\delta}{\theta_2} \\ \xi & 0 & -\omega \end{bmatrix}.$$

Obtemos, mediante o critério de estabilidade hiperbólica, que o ponto é localmente estável quando  $\theta_2 < 1$  e é instável quando  $1 < \theta_2$ . Note que o ponto é hiperbólico, exceto no caso em que  $\theta_2 = 1$ , neste caso não podemos garantir a estabilidade.

Para a análise de estabilidade nos pontos  $(n_-, f_-, m_-)$  e  $(n_+, f_+, m_+)$  colocamos  $(n^*, f^*, m^*) = (n_{\pm}, f_{\pm}, m_{\pm})$ . Portanto, a matriz jacobiana no ponto  $(n^*, f^*, m^*)$  é dado por:

$$J_{(n^*, f^*, m^*)} = \begin{bmatrix} -\mu_1 n^* & -\mu_1 n^* & 0 \\ -\mu_2 \theta_1 & -\mu_2 \theta_2 - \delta m^* & -\delta f^* \\ \xi(1 - m^*) & 0 & -\xi n^* - \omega \end{bmatrix}.$$

Assim obtemos o polinômio característico  $P(\lambda) = \lambda^3 + a_1 \lambda^2 + a_2 \lambda + a_3$ , sendo:

$$a_1 = \mu_2 \theta_2 + \delta m^* + \mu_1 n^* + \xi n^* + \omega,$$

$$a_2 = (\xi n^* + \omega)(\mu_2 \theta_2 + \delta m^* + \mu_1 n^*) + \mu_1 n^* \delta m^* + \mu_1 \mu_2 n^* a,$$

$$a_3 = \mu_1 n^* [(\xi n^* + \omega) \mu_2 a + \delta(m^*(\xi n^* + \omega) - \xi(1 - m^*)f^*)].$$

Analizamos quando são satisfeitas as condições do critério de Routh-Hurwitz, o que garante a estabilidade do ponto a considerar (ver Apêndice). As condições a serem satisfeitas são:

$$a_1 > 0, \quad a_1 a_2 - a_3 > 0 \text{ e } a_3 > 0$$

Inicialmente temos que  $a_1 = \mu_2 \theta_2 + \delta m^* + \mu_1 n^* + \xi n^* + \omega > 0$ .

Agora, devemos analisar quando podemos obter  $a_1 a_2 - a_3 > 0$ .

$$\begin{aligned}
 a_1 a_2 - a_3 &= (\mu_2 \theta_2 + \delta m^* + \mu_1 n^* + \zeta n^* + \omega)[(\zeta n^* + \omega)(\mu_2 \theta_2 + \delta m^* + \mu_1 n^*) + \mu_1 n^* \delta m^* + \\
 &\mu_1 \mu_2 n^* a] - \mu_1 n^* [(\zeta n^* + \omega) \mu_2 a + \delta(m^*(\zeta n^* + \omega) - \zeta(1 - m^*)f^*)] \\
 &= (\mu_2 + \delta m^*)(\zeta n^* + \omega)^2 + (\zeta n^* + \omega)(\mu_2 + \delta m^* + \mu_1 n^*) + \delta m^* \mu_1 n^* + \mu_1 \mu_2 n^* a \\
 &+ \mu_1 n^* [(\zeta n^* + \omega)^2 + (\zeta n^* + \omega)(\mu_2 + \delta m^* + \mu_1 n^*) + \delta m^* \mu_1 n^* + \mu_1 \mu_2 n^* a] + \mu_1 n^* \delta \zeta (1 - m^*) f^* \delta.
 \end{aligned}$$

Portanto, se  $a \geq 0$  resulta  $a_1 a_2 - a_3 > 0$ .

No caso em que  $a$  seja negativo, a condição:

$$\bar{a}^* = \frac{(\zeta n^* + \omega)^2 + (\zeta n^* + \omega)(\mu_2 \theta_2 + \delta m^* + \mu_1 n^*) + \delta m^* \mu_1 n^*}{\mu_1 \mu_2 n^*} > -a,$$

garante que  $a_1 a_2 - a_3 > 0$ .

Para analisar o sinal de  $a_3$  vamos escrever  $m^*$  e  $f^*$  em função de  $n^*$ , resultando:

$$a_3 = D(n^*) n^* \mu_1, \text{ sendo}$$

$$D(n^*) = [\zeta^2 \mu_2 a + \delta \zeta^2](n^*)^2 + (2\zeta \omega \mu_2 a + 2\delta \zeta \omega) n^* + \omega(\omega \mu_2 a - \zeta \delta). \tag{17}$$

Se  $a > 0$ , temos dois casos. Quando  $a > \frac{\chi}{\omega}$ , resulta  $D(n^*) > 0$  e conseqüentemente  $a_3 > 0$ . Agora, se  $a < \frac{\chi}{\omega}$ , obtemos  $a_3 > 0$  quando  $n^* > n_2$ , sendo  $n_1, n_2$  as raízes da equação (17) quando  $D(n^*) = 0$ .

Se  $a < 0$ , temos dois casos. Quando  $\frac{\chi}{\zeta} > -a$ , obtemos  $a_3 > 0$  se  $n^* > n_2$ .

Quando  $\frac{\chi}{\zeta} < -a$ , temos que  $D(n^*) < 0$ , assim  $a_3 < 0$ .

Neste caso, observamos que se  $a_3 < 0$ , o polinômio cúbico  $P(\lambda)$  tem um autovalor positivo e, portanto, teríamos que o ponto não é estável.

Se  $a = 0$  obtemos que  $a_3 > 0$  quando  $n^* > n_2$ .

A seguir fazemos o resumo determinando a existência a estabilidade dos pontos de equilíbrio. Consideramos para o resumo os seguintes valores:

$$\bar{a}_\pm = \frac{(\zeta n_\pm + \omega)^2 + (\zeta n_\pm + \omega)(\mu_2 \theta_2 + \delta m_\pm + \mu_1 n_\pm) + \delta m_\pm \mu_1 n_\pm}{\mu_1 \mu_2 n_\pm},$$

$$\chi_+ = \zeta b + \omega a + 2\omega b + \sqrt{(\zeta b + \omega a + 2\omega b)^2 - (\omega a - \zeta b)^2},$$

$$n_2 = \frac{-(\omega \mu_2 a + \delta \omega) + \sqrt{(\omega \mu_2 a + \delta \omega)^2 - (\mu_2 a + \delta)(\omega \mu_2 a - \zeta \delta)\omega}}{\zeta(\mu_2 a + \delta)}.$$

Obtemos a análise da existência e estabilidade em 5 casos:

i)  $a \geq 0, b > 0$ . O ponto  $(0, \frac{1}{\theta_2}, 0)$  é localmente estável.

Se  $\chi \geq \chi_+$  existem mais dois pontos de equilíbrio  $(n_-, f_-, m_-)$  e  $(n_+, f_+, m_+)$ .

Se  $n_- > n_2$  o sistema tem os dois pontos localmente estáveis.

Se  $n_- < n_2 < n_+$  só  $(n_+, f_+, m_+)$  é localmente estável.

Quando  $n_+ < n_2$  os pontos são instáveis.

ii)  $a > 0, b < 0$ . O ponto  $(0, \frac{1}{\theta_2}, 0)$  é instável.

Temos mais um ponto estacionário  $(n_+, f_+, m_+)$ , que é localmente estável se  $a > \frac{\chi}{\omega}$ .

Agora, se  $a < \frac{\chi}{\omega}$  o ponto é localmente estável quando  $n_+ > n_2$  e é instável se  $n_+ < n_2$ .

iii)  $a < 0, b > 0$ . O ponto  $(0, \frac{1}{\theta_2}, 0)$  é localmente estável.

Se  $\chi < -a\zeta$  temos mais um ponto de equilíbrio  $(n_+, f_+, m_+)$  que é instável.

Se  $\chi > -a\zeta$  existem mais dois pontos de equilíbrio quando  $\zeta b < -\omega a$  sempre que  $-\zeta a < \chi < \chi_-$  ou  $\chi_+ \leq \chi$  e quando  $\zeta b > -\omega a$  sempre que  $\chi_+ \leq \chi$ .

A estabilidade dos pontos é dada pelas seguintes condições:

Se  $n_- > n_2$  e  $-a < \bar{a}_\pm$  o sistema tem os dois pontos localmente estáveis.

Se  $n_- < n_2 < n_+$  só  $(n_+, f_+, m_+)$  é localmente estável quando  $-a < \bar{a}_+$ .

Se  $n_+ < n_2$  os pontos são instáveis.

iv)  $a > 0, b = 0$ . O ponto  $(0, \frac{1}{\theta_2}, 0)$  pode ser localmente estável dependendo da existência e estabilidade do outro ponto crítico.

Temos mais um ponto  $(n_+, f_+, m_+)$  se  $\frac{\chi}{\omega} > a$ , que é estável se  $n_+ > n_2$ .

v)  $a \leq 0, b \leq 0$ . Não há região invariante que seja biologicamente viável, exceto no caso  $a = 0$  e  $b = 0$ , quando  $\bar{\theta}_1 = \bar{\beta}_1$  e  $\bar{\theta}_2 = \bar{\beta}_2$ , no qual os pontos críticos são  $(0, 1, 0)$  e  $(1, 0, \frac{\zeta}{\zeta + \omega})$  sendo instável e estável respectivamente.

#### 4.1.2 Simulações para a dinâmica temporal

Com a finalidade de estudar a relação da competição entre a MEC e o tumor analisamos a influência dos parâmetros  $\theta_1$  e  $\theta_2$  no modelo temporal realizamos as simulações numéricas nas quais foram utilizados os valores dos parâmetros indicados na Tabela 2.

Os valores apresentados na Tabela 2 são tomados baseados nos valores mais usados nas simulações nos modelos estudados por Gerish & Chaplain [24], Enderling et al. [29]

e Anderson et al.[30]. Vale mencionar que para simplificar e ter outro foco de estudo, alguns desses parâmetros foram considerados nulos nesses trabalhos, especialmente no caso do parâmetro  $\mu_2$  quase sempre.

Para a dinâmica temporal vamos considerar sempre  $\mu_2 \neq 0$ , correspondente a quando o organismo apresenta algum tipo remodelação da MEC, já justificada no capítulo anterior. Com a finalidade de estudar a influência dos parâmetros  $\theta_1$  e  $\theta_2$  no modelo, vamos variar estes parâmetros nas simulações apresentadas nesta seção.

Na Figura 7, variando  $\theta_1$ , podemos notar que a velocidade de decrescimento da MEC, nas três simulações, é quase a mesma no primeiro ano e para o tumor o mesmo crescimento até no terceiro ano, mas depois a diferença é mais notável. Finalmente vemos que o crescimento termina quando ficam estáveis em um determinado valor, que é diferente em todos os casos. O parâmetro  $\theta_1$  representa a agressividade que pode ter a doença, ou seja, quanto pode crescer o tumor e também sua velocidade.

Na Figura 8 observamos que  $\theta_2 \leq 1$ , modela a alteração no crescimento das densidades sem mudar o ponto de equilíbrio, sendo mais notório na MEC nos primeiros anos. Representando assim uma situação favorável para o organismo quando o parâmetro  $\theta_2$  diminui.

Tabela 2: Parâmetros usados na simulação numérica do modelo. As razões das competições entre a MEC e o tumor são consideradas variáveis.

Parâmetro	Significado	Valor
$\mu_1$	Taxa de proliferação das células tumorais	0,75
$\mu_2$	Taxa de remodelação da MEC	0,5
$\delta$	Taxa de degradação da MEC	10
$\theta_1$	Relação das competições MEC/tumor e tumor/tumor	[0,1]
$\theta_2$	Relação das competições MEC/MEC e MEC/tumor	[0,5]
$\xi$	Taxa de produção das EDM	0,1
$\omega$	Taxa de decaimento das EDM	0,1

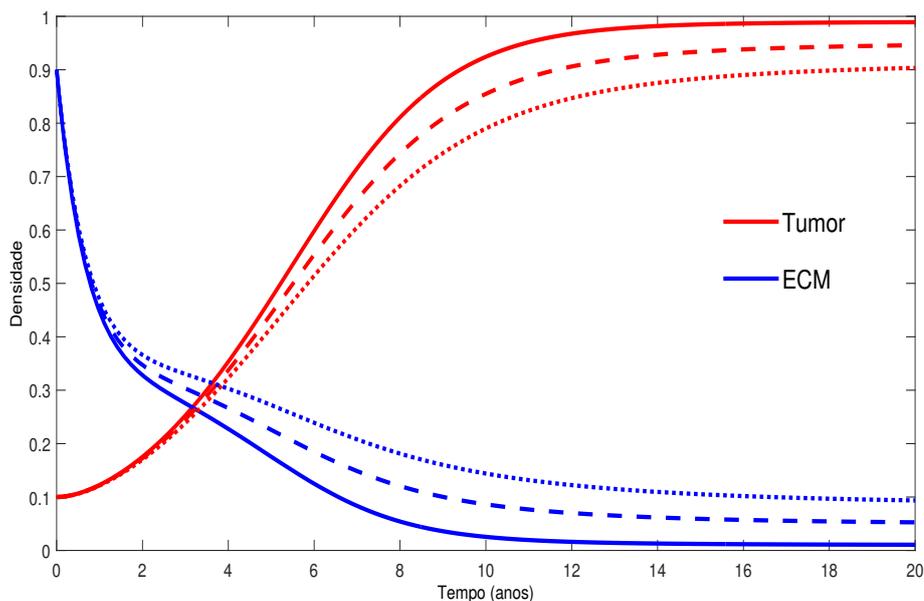


Figura 7: Soluções numéricas do sistema (14) variando  $\theta_1$ , sendo as células tumorais representadas pelas linhas vermelhas e a MEC pelas linhas azuis. Consideramos  $\theta_2 = 0,92$  e variamos  $\theta_1$  tomando os valores 0,9 (linha sólida), 0,5 (linha tracejada) e 0,1 (linha pontilhada), com a condição inicial das EDM  $m(0) = 0,1$ .

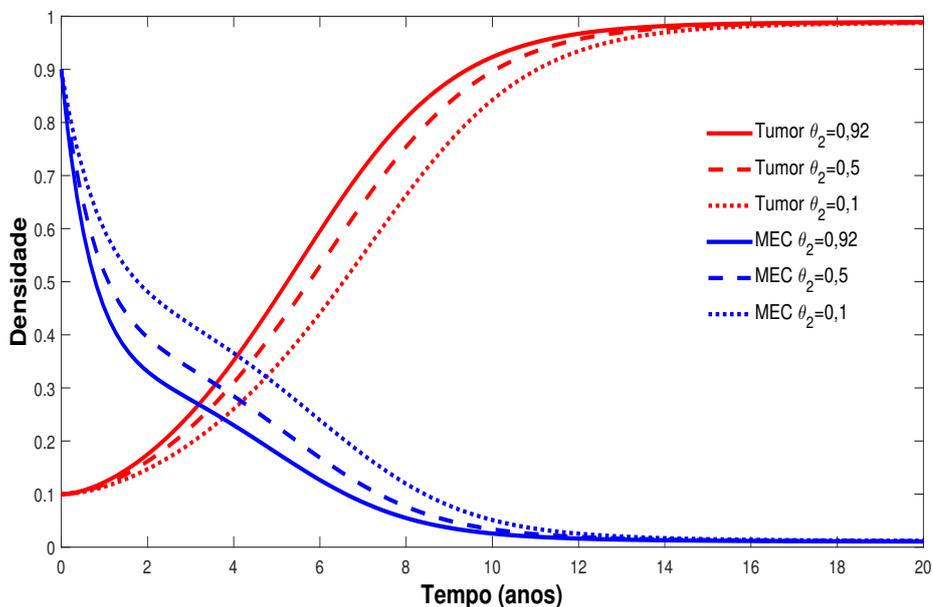


Figura 8: Soluções numéricas do sistema (14) variando  $\theta_2$ . Considerando  $\theta_1 = 0,9$  e variando o parâmetro  $\theta_2$  com os valores 0,92 (linha sólida), 0,5 (linha tracejada) e 0,1 (linha pontilhada) com a condição inicial das EDM  $m(0) = 0,1$ .

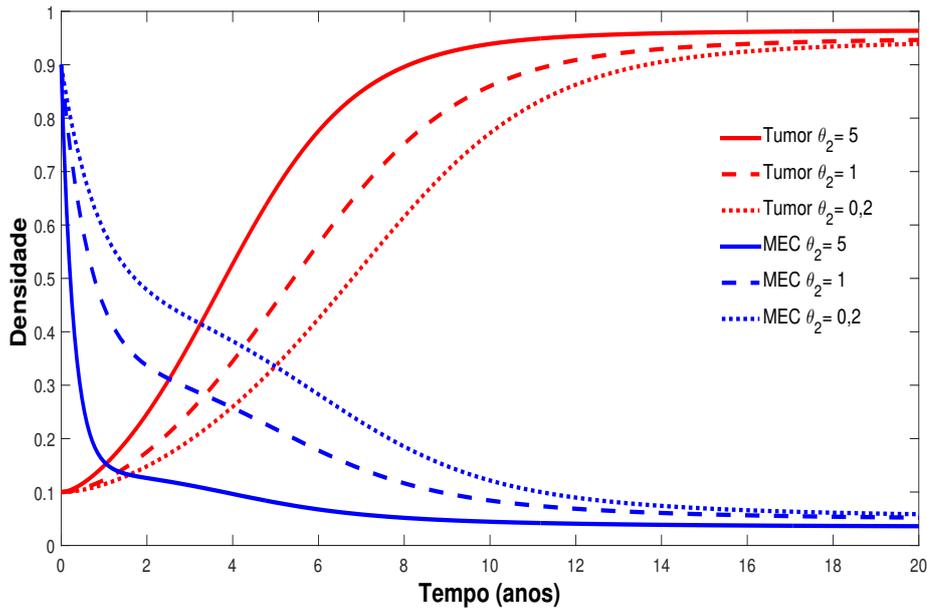


Figura 9: Soluções numéricas do sistema (14) variando  $\theta_2$ . Considerando  $\theta_1 = 0,9$  e variando o parâmetro  $\theta_2$  com os valores 5 (linha sólida), 1 (linha tracejada) e 0,2 (linha pontilhada), com a condição inicial das EDM  $m(0) = 0,1$ .

Agora, na Figura 9, observamos que o decaimento da MEC é mais explícito que nos casos anteriores quando  $\theta_2 = 5$ . O gráfico também mostra, quando  $\theta_2 = 5$ , uma alteração do ponto de equilíbrio. Portanto, quando  $\theta_2 > 1$  corresponde ao caso no qual as células cancerosas degradam rapidamente a MEC, provocando-lhe uma degradação considerável nos primeiros dois anos, obtendo assim uma maior aglomeração.

### **Biestabilidade: existência de separatriz entre dois pontos estacionários**

Para determinar circunstâncias favoráveis ao controle da doença, apresentamos um dos casos estudados na seção anterior, quando há dois pontos de equilíbrio estáveis, sendo um deles o ponto livre de doença.

Na Figura 10 mostramos o caso em que  $a > 0$  e  $b > 0$  quando há três pontos de equilíbrio, sendo dois deles localmente estáveis. No retrato de fase mostrado na Figura 10, notamos a existência de uma separatriz e podemos ver as trajetórias tendendo a um dos pontos de equilíbrio, dependendo de que lado da separatriz estão os valores iniciais.

Dependendo da agressividade inicial do tumor pode-se propagar ou ser combatido

pelas células não tumorais. A Figura 11 mostra a evolução temporal do crescimento tumoral em cada um desses cenários.

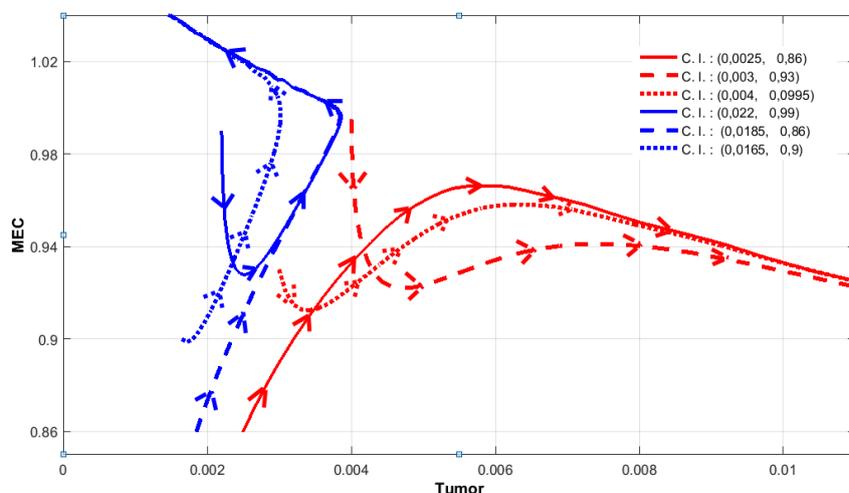


Figura 10: Trajetórias do sistema (14) para diferentes valores iniciais. As linhas azuis estão se dirigindo para o ponto livre de doença  $(n, f, m) = (0, 1,08, 0)$  e as linhas vermelhas para o ponto não trivial  $(0,9508, 0,04902, 0,4874)$ . Os parâmetros são dados pela Tabela 1, com  $\theta_1 = 0,5$  e  $\theta_2 = 0,92$ , com a condição inicial das EDM  $m(0) = 0,01$ .

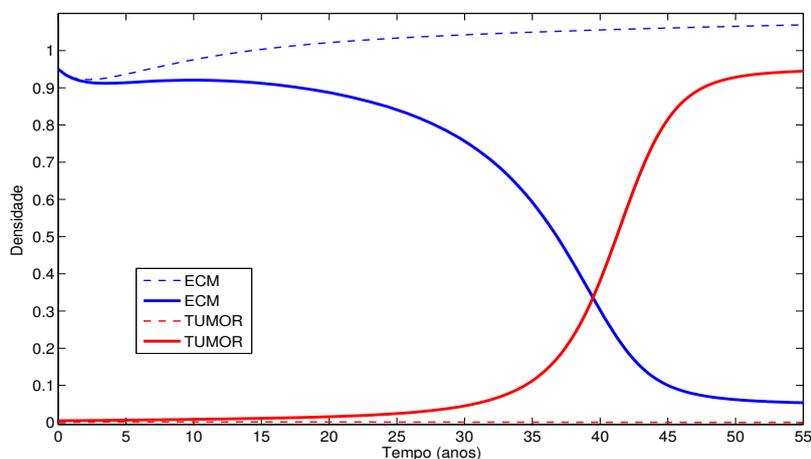


Figura 11: Evolução das trajetórias na biestabilidade. As linhas tracejadas mostram as trajetórias das células tumorais e da MEC dirigindo-se ao ponto livre de doença  $(0, 1,08, 0)$ , e as linhas sólidas estão se dirigindo para o ponto não trivial  $(0,9508, 0,04902, 0,4874)$ . As condições iniciais são  $(0,001, 0,95, 0,01)$  e  $(0,005, 0,95, 0,01)$ , respectivamente.

### 4.1.3 Comentários da dinâmica temporal

Nesta seção propomos um modelo geral para o crescimento de tumores, que abrange modelos estudados por Gerish & Chaplain [24], Enderling et al. [29] e Anderson et al.[30]. A generalização desses modelos considera diferentes interações entre as células tumorais e a matriz extracelular.

O resultado mais importante no modelo temporal foi a classificação da dinâmica em relação a dois parâmetros

$$a = \theta_2 - \theta_1, \quad b = 1 - \theta_2$$

O valor de  $b = 0$  é uma bifurcação entre a estabilidade do ponto livre de tumor, ou seja, quando  $\theta_2 = 1$ , ou seja,  $\bar{\theta}_2 = \bar{\beta}_2$  (considerando os parâmetros dimensionais).

A condição  $b > 0$ , nos dá a possibilidade de que o ponto livre de doença possa ficar estável, ou seja, sob determinadas condições iniciais, o organismo, dado um período de tempo, fica sem as células tumorais.

Quando  $b = 0$ , uma pequena mudança no valor de  $a$  faz com que o sistema passe de ter um ou dois pontos de equilíbrio a não ter região invariante biologicamente viável. Quando  $a > 0$ , temos um ponto livre de doença, podendo ter no máximo dois pontos de equilíbrio; quando  $a = 0$  dois pontos de equilíbrio; e quando  $a < 0$  não temos região invariante (biologicamente viável).

Obtemos, na Figura 12, uma classificação da dinâmica do sistema em relação a dois parâmetros  $a = \theta_2 - \theta_1$ ,  $b = 1 - \theta_2$ , definidos em 16, onde pode-se observar os possíveis cenários no comportamento do fenômeno.

Nas simulações numéricas temporais observamos, a Figura 7 mostra que o parâmetro  $\theta_1$  representa a agressividade do tumor, isso faz com que mude o equilíbrio. Podendo dar lugar à coexistência das células tumorais com a MEC, e quando menor for o valor do parâmetro  $\theta_1$  corresponde ao caso de uma coexistência mais viável (sendo mais favorável para o organismo).

As Figuras 8 e 9 indicam que o parâmetro  $\theta_2$  modela as velocidades de crescimento das células e da MEC, mas sem modificar o equilíbrio como no caso de  $\theta_1$  (cujo valor é menor que 1). Enquanto ao considerar valores de  $\theta_2$  maiores que 1 notamos também uma pequena variação do ponto de equilíbrio, mas sem ter relevância biológica.

Na Figura 10 se observa a susceptibilidade das condições iniciais mostrando uma separatriz que divide a região livre de doença, onde as células tumorais são combatidas

pelo organismo, da região onde se desenvolve o tumor (podendo observar a evolução na Figura 11).

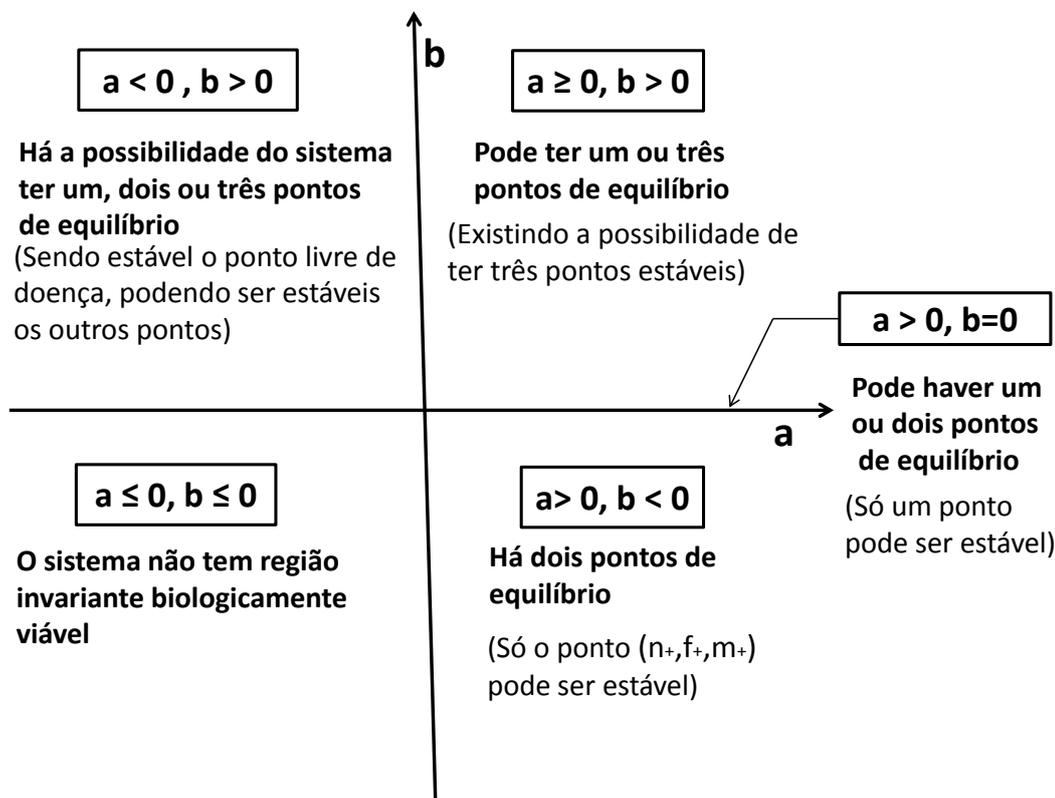


Figura 12: Dinâmica do sistema (14) em relação as diferentes regiões em função dos parâmetros  $a = \theta_2 - \theta_1$  e  $b = 1 - \theta_2$ .

## 4.2 MODELAGEM ESPACIAL

Um dos processos característicos do câncer, quando for maligno, são a invasão e a metástase que permite a propagação em tecidos distintos do inicial.

A invasão e disseminação metastática de tumores malignos são associados com a locomoção de células tumorais e das EDM, sendo os mecanismos fundamentais de transporte a difusão (movimento aleatório) e o movimento dirigido (movimento que é estimulado, movendo-se em resposta à intensidade e direção de um estímulo) [40, 13, 14, 22].

## Migrações moleculares e celulares

A migração celular é um processo coordenado complexo no qual vários compartimentos das células estão envolvidos, incluindo receptores de superfície, elementos de sinalização e o citoesqueleto. Para migrar as células ligam seu citoesqueleto, estrutura complexa de proteínas, a moléculas de adesão que, por sua vez conecta ao tecido conectivo circundante. O processo de migração celular geralmente consiste em três partes: cognição de um estímulo por receptores (formação de pseudópodes), a transdução intracelular do sinal (geração de força contrátil por adesão) e orientação dinâmica (liberação da aderência) e movimento [40, 76].

A migração de células tem duas fontes: direcionalidade celular intrínseca da migração (movimento aleatório) e regulação externa (movimento direcionado). A direcionalidade intrínseca é observada, por exemplo, quando as células respondem ao estímulo uniforme do fator de crescimento derivado das plaquetas na ausência de qualquer fator de orientação externo [72].

A fim de guiar as células em um determinado sentido é necessário um sinal a partir do exterior, o que leva a polarização celular e o movimento mecânico coordenado. A migração direcional das células é estimulada, essencialmente, por sinais quimiotáxicas, haptotáxicas, galvanotáxicas, termotáxicas ou por alguma associação destes mecanismos [61, 52]. Sendo basicamente esse procedimento o mesmo nas células-tronco, fibroblastos e células tumorais diferindo na regularização de sinais.

No caso particular das células tumorais possuem a capacidade de reconhecer gradientes de substâncias quimioatrativas (quimiotaxia e haptotaxia); a diferença de sua migração com a migração das células saudáveis (já que elas também se movimentam por taxia) é que se dá mais coletivamente em aglomerados (firmemente ou fracamente associados). Por conseguinte, enquanto que a MEC dificulta o movimento normal das células, também fornece um substrato ao qual as células podem-se aderir e no qual podem se movimentar [21, 22].

A localização (ambiente) das células tumorais e o agente atrator implicado, molécula difusível (quimiotaxia) ou moléculas unidas (haptotaxia), determinam teoricamente o tipo de mecanismo envolvido. Experimentalmente a quimiotaxia *in vitro* pode ser bem definida, porém *in vivo* não é visível a distinção entre os efeitos dos fatores solúveis dos fatores parcialmente ou totalmente ligados à MEC. Porém implicações no câncer devido a quimiotaxia com relação recíproca na angiogênese e em fatores de crescimento tem

muita implicância nas terapias [62]. A quimiotaxia é reconhecível e mais determinante quando o ambiente é solúvel, por exemplo, em neutrófilos (leucócitos) que normalmente permanecem na corrente sanguínea [67, 68]. A quimiotaxia também permite reconhecer receptores de enzimas, como uPAR (receptor de uroquinase) mediante fagócitos mononucleares [69]. Em relação as componentes próprias da MEC, sujeitas a determinadas condições *in vitro*, a indução de quimiotaxia é apresentada, por exemplo, mediante colágeno [70], laminina, fibronectina solúveis (mostrando também migração haptotóxica quando em situação insolúvel) [64].

Uma importante distinção entre quimiotaxia e haptotaxia é o mecanismo de transdução de sinais de quimiotaxia e haptotaxia [64]. Para a haptotaxia no câncer, estudos *in vitro* indicam sua relevância em relação às componentes da MEC por exemplo na vitronectina [65] e na fibronectina [63]. Particularmente, o estudo em neutrófilos sugerem que a fibronectina, não é a proteína da MEC mais adequada para ensaios de quimiotaxia [63]. Estudos mais recentes esclarecem os efeitos da haptotaxia no movimento das células tumorais. Especificamente, mostram, *in vitro* e *in vivo*, que o gradiente de fibronectina induz movimentos em células do câncer de mama mediante as interações de integrina  $\alpha 5\beta 1$  e F-actina com a Mena (regulador de actina) [60]. Tornou-se assim a haptotaxia um dos mecanismo de transporte orientado mais relevantes na propagação do câncer. Da mesma maneira que as células tumorais, as enzimas, que geralmente são proteínas, possuem o movimento da difusão. A teoria cinética da matéria nos diz que todos os átomos e as moléculas têm movimento aleatório constante, denominado também movimento térmico das partículas, e a perceptibilidade (macroscópica) do movimento dependerá da natureza das partículas e do meio no qual se desenvolve.

No caso das proteínas aqueles movimentos, o movimento térmico, incluem, entre outros, as vibrações de enlace e as rotações das cadeias laterais; desta maneira cada enzima colide aleatoriamente com o substrato por difusão [16]. Além de possuir vários tipos de movimentos como as rotações de ligações, dobramentos e liberação de enlaces o movimento mais importante na sua disseminação é a difusão e, geralmente, não tem movimento dirigido ao substrato [16, 73].

A velocidade de difusão da proteína depende de vários fatores, como a viscosidade da matriz através do qual a proteína deve viajar, a massa e o tamanho da proteína. Por outro lado, a superfície externa da membrana plasmática contém várias glicoproteínas e polissacáridos extracelulares que podem impedir o movimento de proteínas para se

enroscar no domínio extracelular da proteína [16].

### O modelo matemático espacial

Com o fim de estudar o mecanismo da propagação do tumor no tecido circundante propomos um modelo matemático de espaço-tempo que, como muitas equações diferenciais parciais, vêm de um equilíbrio básico ou lei de conservação. O modelo consiste em um sistema de equações de reação-difusão-haptotaxia (ver seção 3.2 ) composto por três variáveis, descrevendo as interações entre as células cancerosas ( $\bar{n}$ ), a matriz extracelular ( $\bar{f}$ ) e as enzimas degradadoras da matriz extracelular ( $\bar{m}$ ) no processo de disseminação tumoral no tecido circundante (MEC). Sendo cada uma das três variáveis  $\bar{n}$ ,  $\bar{f}$ ,  $\bar{m}$  uma função da variável espacial  $\bar{x} \in \bar{\Omega} \subset \mathbb{R}^d$  e do tempo  $\bar{t} \in [0, T_{end}]$ . A formulação geral é dada por,

$$\begin{aligned} \frac{\partial \bar{n}}{\partial t} &= -\nabla \cdot J_{\bar{n}} + T_{\bar{n}}, \\ \frac{\partial \bar{f}}{\partial t} &= -\nabla \cdot J_{\bar{f}} + T_{\bar{f}}, \\ \frac{\partial \bar{m}}{\partial t} &= -\nabla \cdot J_{\bar{m}} + T_{\bar{m}}, \end{aligned} \quad (18)$$

sendo  $J_{(\cdot)}$  o fluxo, o qual proporciona a taxa (líquida) no qual as moléculas atravessam uma unidade de área por unidade de tempo, podendo ser expressado em  $\text{mol m}^{-2} \text{s}^{-1}$  e  $T_{(\cdot)}$  a fonte da variável a considerar, expressado em  $\text{mol m}^{-3}$ . Considerando o sistema no domínio espacial  $\bar{\Omega}$  com condições de fronteira e condições de distribuição inicial determinadas, detalhadas posteriormente, para que cada uma das variáveis possam permanecer no domínio.

Apresentamos e analisamos um modelo matemático de propagação de células cancerosas com base nos modelos de equações diferenciais parciais introduzidos e estudados por Gerish & Chaplain [24], Enderling et al. [29] e Anderson et al.[30]. Modificamos e estendemos estes modelos contínuos com foco nas interações entre as células cancerosas e a MEC conforme detalhado previamente. A seguir descrevemos as dinâmicas espaciais de nossas variáveis espaciais, tendo em consideração que sua criação ou morte, seja proliferação, ativação, degradação, inibição ou remodelação, são modeladas pelas funções descritas no modelo temporal.

Ao descrever a equação de evolução da densidade celular cancerosas levaremos em conta algumas considerações. A migração celular requer uma interação regulada dos

sinais externos, incluindo fatores de crescimento, quimiocinas, contatos célula-célula e célula-MEC. [76]. As células tumorais possuem motilidade direcional mediante atratores químicos locais de adesão celular. Estes gradientes de macromoléculas de adesão estão naturalmente presentes na MEC, tais como a fibronectina, a laminina e o colágeno do tipo IV. Portanto a MEC é responsável pela indução de migração [16]. Embora as células tumorais possam se mover aleatória e direcionalmente, a invasão e migração são mais eficientes quando a célula está envolvida na migração direcionada [71].

Neste trabalho vamos considerar a haptotaxia como o mecanismo de atração pelo qual a MEC induz a migração das células tumorais mediante suas componentes, macromoléculas associadas, evidenciadas experimentalmente [65, 64, 63, 60]. Não consideramos o efeito por parte da quimiotaxia pois assumimos que as componentes implicadas da MEC se desenvolvem em um ambiente não difusível, por exemplo a fibronectina. Um modelo onde consideraram os efeitos da quimiotaxia e haptotaxia, por exemplo, foi apresentado por Perumpanani et al. [66], no qual assume a atração quimiotóxica por parte dos fragmentos das componentes da MEC degradados pelas EDM.

Consideramos que a equação que descreve a dinâmica da densidade das células cancerosas é governada por fatores de crescimento modelados pela função de proliferação das células tumorais  $F(\bar{n}, \bar{f}) = \bar{\mu}_1 \bar{n} (1 - \bar{\beta}_1 \bar{n} - \bar{\beta}_2 \bar{f})$ , sendo a taxa de proliferação das células tumorais denotada por  $\bar{\mu}_1$  e os coeficientes das frações de um volume unitário que ocupam as células tumorais e a MEC junto aos coeficientes de competição por  $\bar{\beta}_1, \bar{\beta}_2$ , respectivamente (ver (8)). O movimento aleatório próprio das células [71, 72] representado mediante difusão com o conceito de difusão fickiana  $J_{dif} = -D_{\bar{n}} \nabla \bar{n}$ , sendo  $D_{\bar{n}}$  o coeficiente de difusão das células tumorais (ver (2)); e o movimento dirigido devido à haptotaxia induzida pelas componentes da MEC [65, 64, 63, 60], representada mediante o fluxo haptotático  $J_{hap} = -\chi_{\bar{n}} \nabla \bar{n}$ , sendo  $\chi_{\bar{n}}$  o coeficiente de sensibilidade da haptotaxia das células devido à MEC (ver (3)).

Portanto, a equação que descreve a variação das células tumorais segundo a lei de conservação expressada mediante a equação de reação-difusão-haptotaxia (4) é:

$$\frac{\partial \bar{n}}{\partial t} = \nabla \cdot (D_{\bar{n}} \nabla \bar{n} - \chi_{\bar{n}} (\bar{n} \nabla \bar{f})) + \bar{\mu}_1 \bar{n} (1 - \bar{\beta}_1 \bar{n} - \bar{\beta}_2 \bar{f}).$$

No caso da matriz extracelular se sabe que suas componentes são vinculadas (ver 1) e, portanto, não se difunde [16, 13]. Por conseguinte, assumimos que não tem movimento

migratório, isto é,  $J_{\bar{f}} = 0$ .

Deste modo, a dinâmica da MEC é modulada pela sua degeneração e remodelação, motivo pelo qual os efeitos na sua distribuição espacial são atribuídas às interações das migrações celulares e enzimáticas. O processo de degeneração da MEC é modulado pela interação das componentes da MEC com as EDM, assumindo a reação por contato descrita pela função  $L(\bar{m}, \bar{f}) = -\bar{\delta}\bar{m}\bar{f}$ , sendo  $\bar{\delta}$  a taxa de degradação da MEC pelas EDM (ver (9)). Entretanto o processo de remodelação da MEC é mediada pelas interações da células tumorais e a MEC [16, 55], tendo em conta que os efeitos das competições entre as células tumorais e a MEC são distintas do caso de crescimento das células tumorais, a função que descreve é  $P(\bar{n}, \bar{f}) = \bar{\mu}_2(1 - \bar{\theta}_1\bar{n} - \bar{\theta}_2\bar{f})$ , sendo  $\bar{\mu}_2$  a taxa de remodelação da MEC e os coeficientes  $\bar{\theta}_1, \bar{\theta}_2$  as taxas de competição inter (MEC/tumor) e intraespecífica (MEC/MEC) junto com as frações do volume respectivas (ver (10)).

Portanto, a equação de conservação para a densidade da MEC é dada por,

$$\frac{\partial \bar{f}}{\partial \bar{t}} = -\bar{\delta}\bar{m}\bar{f} + \bar{\mu}_2(1 - \bar{\theta}_1\bar{n} - \bar{\theta}_2\bar{f}).$$

Quanto às enzimas degradadoras da matriz extracelular sua dispersão no tecido é representada mediante a difusão, como no caso das células tumorais, pelo fluxo difusivo  $J_{dif} = -D_{\bar{m}}\nabla\bar{m}$ , sendo  $D_{\bar{m}}$  o coeficiente de difusão das EDM. Os outros fatores que regulam a dinâmica das EDM são a ativação (produção) mediada pela células tumorais descrita pela função  $G(\bar{n}, \bar{m}) = \bar{\zeta}\bar{n}(1 - \bar{e})$ , sendo  $\bar{\zeta}$  a taxa de produção das EDM pelas células tumorais e  $\bar{e}^{-1}$  a capacidade de suporte das EDM (ver (11)); e inibição (decaimento) [18] mediada pelas próprias enzimas descrita pela função  $H(\bar{f}, \bar{m}) = -\bar{\omega}\bar{m}$ , sendo  $\bar{\omega}$  a taxa de decaimento das EDM.

Portanto, a equação de conservação para a concentração das EDM é dada por:

$$\frac{\partial \bar{m}}{\partial \bar{t}} = \nabla \cdot (D_{\bar{m}}\nabla\bar{m}) + \bar{\zeta}\bar{n}(1 - \bar{e}\bar{m}) - \bar{\omega}\bar{m}.$$

O sistema completo de equações, segundo a formulação geral (??), que descrevem as interações entre as células tumorais, a MEC e as EDM como descrito nos parágrafos anteriores é dada por:

$$\begin{aligned} \frac{\partial \bar{n}}{\partial \bar{t}} &= \nabla \cdot (D_{\bar{n}}\nabla\bar{n} - \chi_{\bar{n}}(\bar{n}\nabla\bar{f})) + \bar{\mu}_1\bar{n}(1 - \bar{\beta}_1\bar{n} - \bar{\beta}_2\bar{f}), \\ \frac{\partial \bar{f}}{\partial \bar{t}} &= -\bar{\delta}\bar{m}\bar{f} + \bar{\mu}_2(1 - \bar{\theta}_1\bar{n} - \bar{\theta}_2\bar{f}), \\ \frac{\partial \bar{m}}{\partial \bar{t}} &= \nabla \cdot (D_{\bar{m}}\nabla\bar{m}) + \bar{\zeta}\bar{n}(1 - \bar{e}\bar{m}) - \bar{\omega}\bar{m}, \end{aligned} \quad (19)$$

sendo a taxa de proliferação das células tumorais denotada por  $\bar{\mu}_1$ ; os coeficientes das frações que ocupam as células tumorais e a MEC por  $\bar{\beta}_1, \bar{\beta}_2$ , respectivamente;  $D_n$  o coeficiente de difusão das células tumorais;  $\chi_n$  o coeficiente de sensibilidade da haptotaxia das células devido à MEC;  $\bar{\delta}$  a taxa de degradação da MEC pelas EDM;  $\bar{\mu}_2$  a taxa de remodelação da MEC; os coeficientes  $\bar{\theta}_1, \bar{\theta}_2$  as taxas de competição inter (MEC/tumor) e intraespecífica (MEC/MEC), respectivamente;  $D_{\bar{m}}$  o coeficiente de difusão das EDM;  $\bar{\xi}$  a taxa de produção das EDM pelas células tumorais;  $\bar{\epsilon}^{-1}$  a capacidade de suporte das EDM;  $\bar{\omega}$  a taxa de decaimento das EDM.

Consideramos o tamanho de  $\bar{\Omega}$  de tal maneira que as células tumorais, e consequentemente as EDM, permaneçam dentro do domínio do tecido e assim as condições de fronteira não tenham influência significativa sobre a evolução do sistema, consequentemente assumimos a condição de contorno sem-fluxo, isto é,  $J_{(\cdot)} = 0$  quando  $\bar{x} \in \partial\bar{\Omega}$ .

Consideramos na distribuição inicial do sistema uma aglomeração de células tumorais. Ao considerar a presença de células tumorais está implícito a degradação parcial da MEC como a existência das EDM previamente desenvolvidas. Considerando que ambas relações são proporcionais à densidade das células tumorais, representamos as condições iniciais mediante as seguintes funções:

$$n(\bar{0}, \bar{x}) = \begin{cases} C(\bar{x}), & \bar{x} \in [a_1, a_2]^d \\ \bar{0}, & \bar{x} \in (a_2, a_3]^d \end{cases}. \quad (20)$$

$$f(\bar{0}, \bar{x}) = 1 - 0,5n(\bar{0}, \bar{x}), \quad m(\bar{0}, \bar{x}) = 0,5n(\bar{0}, \bar{x}).$$

Adimensionalizamos o sistema considerando os parâmetros:

$$n = \bar{\beta}_1 \bar{n}, \quad f = \bar{\beta}_2 \bar{f}, \quad m = \bar{\epsilon} \bar{m}, \quad x = \frac{\bar{x}}{L}, \quad t = \frac{\bar{t}}{\tau}, \quad \mu_1 = \tau \bar{\mu}_1, \quad \mu_2 = \tau \bar{\mu}_2 \bar{\beta}_2, \quad \delta = \frac{\tau \bar{\delta}}{\bar{\epsilon}}, \quad \xi = \frac{\tau \bar{\xi} \bar{\epsilon}}{\bar{\beta}_1},$$

$$\omega = \tau \bar{\omega}, \quad \theta_1 = \frac{\bar{\theta}_1}{\bar{\beta}_1}, \quad \theta_2 = \frac{\bar{\theta}_2}{\bar{\beta}_2}, \quad D_n = \frac{D_{\bar{n}} \tau}{L^2}, \quad D_m = \frac{D_{\bar{m}} \tau}{L^2}, \quad \chi_n = \frac{\tau \chi_{\bar{n}}}{\bar{\beta}_2 L^2}.$$

Então, o sistema adimensionalizado é dado por:

$$\begin{aligned} \frac{\partial n}{\partial t} &= \nabla \cdot (D_n \nabla n - \chi_n n \nabla f) + \mu_1 n (1 - n - f), \\ \frac{\partial f}{\partial t} &= -\delta m f + \mu_2 (1 - \theta_1 n - \theta_2 f), \\ \frac{\partial m}{\partial t} &= \nabla \cdot (D_m \nabla m) + \xi n (1 - m) - \omega m, \end{aligned} \quad (21)$$

sendo  $L$  a distância com uma escala de comprimento adequado e  $\tau$  o tempo que foram reescalados com o fim de solucionar o sistema numericamente.

4.2.1 Simulações espaciais

Nas simulações espaciais consideramos a dimensão  $d = 1$ , assumindo constantes os coeficientes de difusão e o haptotático  $D_n, D_m, \chi_n$  [24, 29, 30]. Assim, o sistema espacial (21) fica da seguinte forma:

$$\begin{aligned} \frac{\partial n}{\partial t} &= D_n \frac{\partial^2 n}{\partial x^2} - \chi_n \frac{\partial}{\partial x} \left( n \frac{\partial f}{\partial x} \right) + \mu_1 n (1 - n - f), \\ \frac{\partial f}{\partial t} &= -\delta m f + \mu_2 (1 - \theta_1 n - \theta_2 f), \\ \frac{\partial m}{\partial t} &= D_m \frac{\partial^2 m}{\partial x^2} + \zeta n (1 - m) - \omega m. \end{aligned} \tag{22}$$

Considerando o comprimento de invasão máxima das células tumorais  $L = 10\text{cm}$ , o qual é o tamanho médio letal suportado pelo organismo [13], e o tempo  $\tau = 1$  ano. Tomamos o valor do parâmetro  $D_{\bar{n}} \sim 10^{-9}\text{cm}^2/\text{s}$  como selecionado por Enderling et al. [29], o qual é obtido da faixa  $10^{-9} - 10^{-11}\text{cm}^2/\text{s}$  [31, 32]. Por outro lado as EDM têm uma taxa de difusão comparável à motilidade aleatória de células tumorais, e então tomamos  $D_{\bar{m}} \sim 10^{-9}\text{cm}^2/\text{s}$  [29], da faixa  $10^{-8} - 10^{-10}\text{cm}^2/\text{s}$  [30]; e tomamos  $\chi_{\bar{n}}$  proporcional a  $2600\text{cm}^2\text{M}^{-1}/\text{s}$  [33, 34].

Tabela 3: Parâmetros usados nas simulações numéricas no modelo espacial. As razões das competições entre a MEC e o tumor, a taxa de remodelação e o coeficiente da haptotaxia são consideradas variáveis.

Parâmetro	Significado	Valor
$\mu_1$	Taxa de proliferação das células tumorais	0,75
$\mu_2$	Taxa de remodelação da MEC	[0, 0, 5]
$\delta$	Taxa de degradação da MEC	10
$\theta_1$	Relação das competições MEC/tumor e tumor/tumor	[0, 1]
$\theta_2$	Relação das competições MEC/MEC e tumor/MEC	[0, 5]
$\zeta$	Taxa de produção das EDM	0,1
$\omega$	Taxa de decaimento das EDM	0,1
$D_n$	Coeficiente de difusão das células tumorais	0.0001
$D_m$	Coeficiente de difusão das EDM	0.0005
$X_n$	Coeficiente de haptotaxia das células tumorais	[0, 0, 005]

O valores utilizados nas simulações espaciais são dados na Tabela 3. Quando os valores pertencerem a um intervalo, o valor determinado será especificado na simulação correspondente.

Nas condições iniciais, a função determina a distribuição inicial das células tumorais (20) é dada por  $C(x) = \exp\left(-\frac{x^2}{0,01}\right)$ , como tomados por Anderson et al. [30], determinando assim a distribuição inicial da MEC e das EDM ; e como na maioria dos casos detectados nas primeiras etapas da doença (estágio 1 e início do estágio 2) [37], tem o tamanho menor o igual que 2cm.

Portanto, assumimos  $a_1 = 0$ ,  $a_2 = 0,2$  e  $a_3 = 1$ . O gráfico das condições iniciais é apresentado na Figura 13 , aquelas condições são as utilizadas nas próximas simulações.

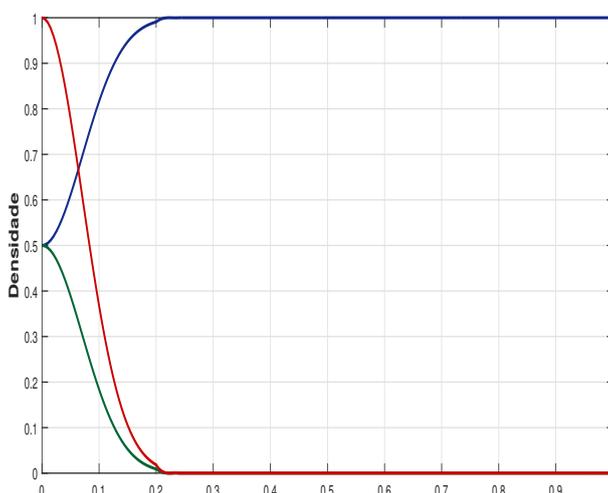


Figura 13: Distribuição inicial do sistema (22), sendo a densidade das células tumorais, a densidade MEC e a concentração das EDM representadas pelas linhas vermelho, azul e verde, respectivamente.

### Simulação com ausência da haptotaxia e da remodelação da MEC

Com a intenção de ver o efeito da difusão na dinâmica do sistema (22) não teremos em consideração o efeito haptotático nem a remodelação da MEC, no entanto, consideramos a proliferação das células tumorais.

Na Figura 14 podemos observar em dois tempos o avance compacto da dispersão das células tumorais podendo observar as propagações de três frentes de ondas. No gráfico da esquerda, no tempo  $t = 5$ , vemos ainda a formação dos perfis das ondas. Sendo das células tumorais e da MEC ondas quasi formadas, mas a onda das EDM ainda está em processo devido a que não atinge a seu valor estável. No gráfico da direita, no tempo  $t = 35$  quando os crescimentos são estáveis, vemos claramente as frentes de ondas, podendo assim obter a velocidade das ondas. A velocidade de propagação destas ondas é  $\bar{v} = 0,127\text{cm/ano}$ . Tomando inicialmente um valor de referência em alguma das ondas a velocidade de propagação, devido a que o avance do movimento é uniforme, pode ser obtida utilizando a equação básica, isto é,  $v = \frac{x_{final} - x_{inicial}}{t_{final} - t_{inicial}}$ , tendo em conta um tempo adequado no qual a frente de onda esteja formada. E verificando esta velocidade em vários tempos. Por exemplo, na circunstância anterior, na primeira observação tomamos como referência o valor 0.8 nas células tumorais, ou seja  $n = 0,8$ , após escolhemos  $t_{inicial} = 34$  e  $t_{final} = 35$ , obtendo  $x_{inicial} \simeq 0,51181$  e  $x_{final} \simeq 0,52452$  da igualdade  $n(x_*, t_*) = 0,8$ , resultando  $v \simeq \frac{0,52452 - 0,51181}{35 - 34} = 0,01271$ . Sendo a velocidade de propagação de onda final  $\bar{v}$  o promédio de 5 observações; mostrando apenas o promédio final dessas observações.

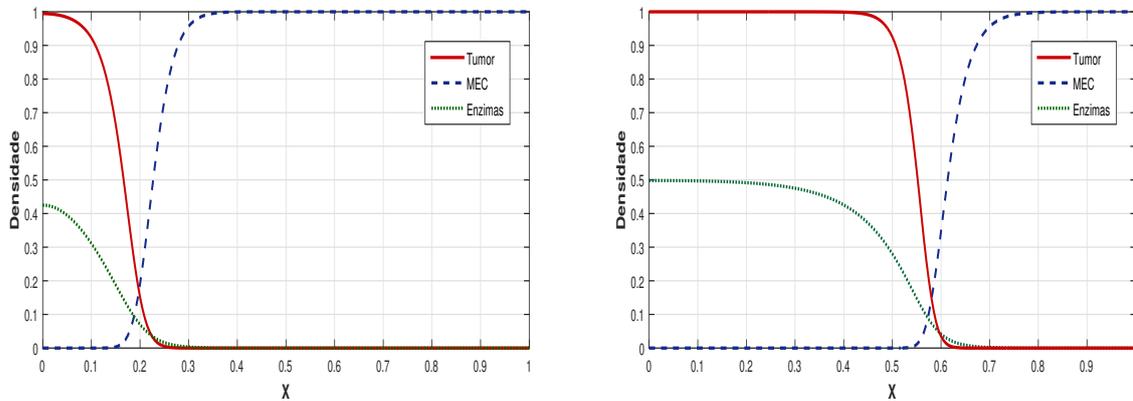


Figura 14: Solução numérica do sistema (22) , em dois tempos distintos,  $t = 5$  e  $t = 35$ , sem tomar em conta o efeito haptotático ( $\chi_n = 0$ ) nem a remodelação da MEC ( $\mu_2 = 0$ ). Pode-se observar a formação das frentes das ondas tendo uma velocidade de propagação  $\bar{v} = 0,0127$ .

### Simulação com presença de haptotaxia e sem considerar a remodelação

Um dos propósitos deste trabalho é exibir os efeitos da haptotaxia no sistema (22) dados alguns cenários onde os efeitos da remodelação da MEC tem um papel importante. Com esse fim simulamos inicialmente seu efeito no sistema reduzindo os efeitos de algum tipo de remodelação da MEC.

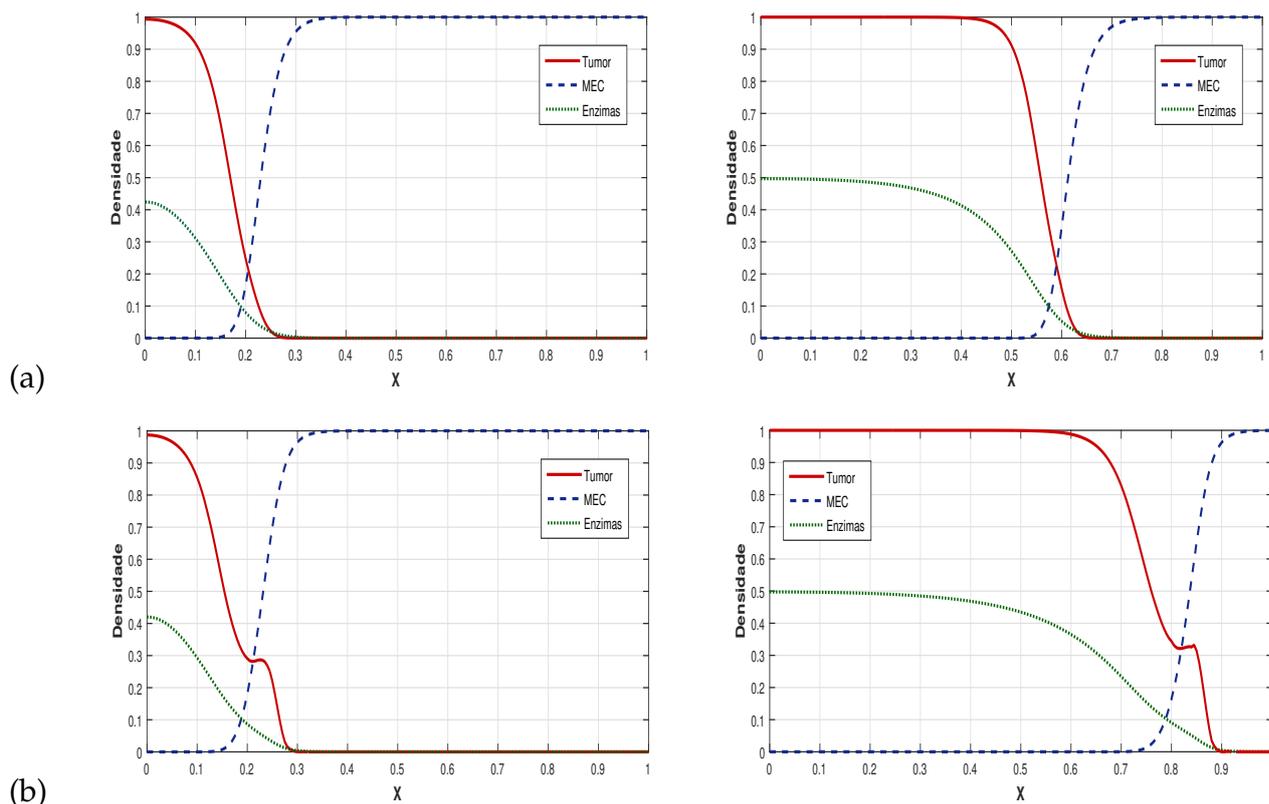


Figura 15: Soluções numéricas do sistema (22) considerando a haptotaxia, mas sem ter em conta a remodelação da MEC ( $\mu_2 = 0$ ). (a) Mostra o efeito da haptotaxia quando  $\chi_n = 0,0005$  em  $t = 5$  e  $t = 30$  e (b) o efeito da haptotaxia quando  $\chi_n = 0,002$  em  $t = 5$  e  $t = 30$ . As frentes de ondas foram distintas em comparação da Figura 14, sendo mais notável quando  $\chi_n = 0,002$ .

Da mesma forma que Enderling et al. [29], que toma  $\chi_n = 0,00005$ , nós assumimos que o parâmetro  $\chi_n$  deve ser mais baixo que nos artigos de Anderson et al. e Gerish et al. [30, 24], para  $\chi_n = 0,005$ . Isto se deve a um comportamento mais compacto na disseminação como é característico nos primeiros estágios dos cânceres sólidos como o câncer de mama. Assumimos neste trabalho o valor de  $\chi_n = 0,0005$ , isto é, que a MEC

tem maior efeito atraente nas células tumorais sem perder a compacidade da dispersão. Assumiremos também o valor de  $\chi_n = 0,002$  para contrastar alguns resultados obtidos. Na Figura 15 (a) pode-se observar o efeito da haptotaxia quando  $\chi_n = 0,0005$  notando que seu comportamento é parecido ao caso onde não é considerada a haptotaxia, isto é, o avance continua compacto e suas frentes das ondas tiveram uma leve alteração. Porém as células tumorais se espalharam no domínio de maneira mais rápida, o que é expressado na mudança de velocidade das ondas de  $\bar{v} = 0,127\text{cm/ano}$  (sem haptotaxia) a  $\bar{v} = 0,153\text{cm/ano}$ .

No caso do  $\chi_n = 0,002$ , Figura 15 (b), notamos uma modificação nas formas das frentes das ondas sendo a mais alterada a onda das células tumorais. A onda das células tumorais tem uma pequena variação como mostra a Figura 16, porém tem o comportamento de uma onda propriamente dita e aquela variação não tem efeito notório na MEC nem nas EDM. Neste caso a velocidade de propagação das ondas é  $\bar{v} = 0,238\text{cm/ano}$ .

Quando assumimos os parâmetros de Enderling et al. [29] ( $\mu_1 = 0,75$ ,  $\mu_2 = 0$ ,  $\xi = 0,1$ ,  $\delta = 10$ ,  $\omega = 0$ ,  $\chi_n = 0,00005$ ,  $D_n = 0,0001$  e  $D_m = 0,0005$ ) obtemos a frente de onda a qual resulta ter uma velocidade de  $\bar{v} = 0,137\text{cm/ano}$ , resultando uma diferença de  $0,01\text{cm/ano}$  do caso quando não foi considerada a haptotaxia.

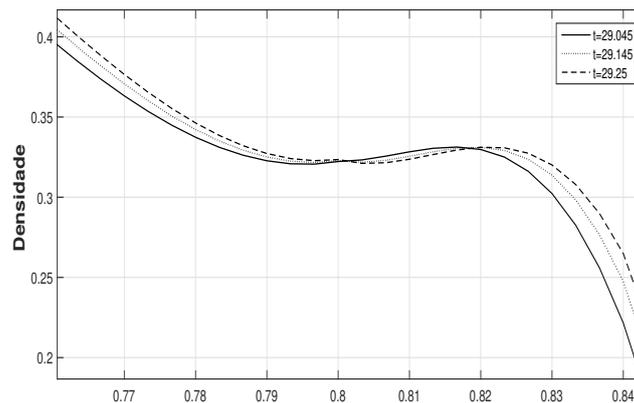


Figura 16: Variação da frente da onda das células tumorais. O gráfico mostra em três tempos como é a pequena alteração na frente de onda das células tumorais quando o coeficiente da haptotaxia é  $\chi_n = 0,002$ .

Tabela 4: Velocidade da onda (cm/ano) em relação à haptotaxia em ausência da remodelação da MEC ( $\mu_2 = 0$ ).

$X_n$	0	0,0005	0,001	0,0015	0,002	0,003	0,004	0,005
$\bar{v}$	0,127	0,153	0,1839	0,2128	0,238	0,2787	0,3098	0,336

### Simulação com presença de haptotaxia e remodelação

Nas seguintes simulações vamos considerar a remodelação da MEC no sistema (22) considerando  $\theta_1 = 1$  e  $\theta_2 = 1$  para uma posterior análise destes parâmetros no modelo.

Na Figura 17 podemos apreciar o efeito da remodelação uma vez que foram tomados os mesmos valores do coeficiente da haptotaxia da simulação anterior ( Figura 15 no tempo  $t = 30$ ). Note que a remodelação da MEC ajuda a demora da degradação da mesma, obtendo assim diminuição das velocidades de propagação e tendo consequência na forma dos perfis das ondas. Comparando os casos dos gráficos (Figura 15(a) e Figura 17(a)) para  $\chi_n = 0,0005$ , em  $t = 30$ , notamos que os perfis quase não foram alterados, por outro lado observamos que existe uma diminuição de aproximadamente 1,5cm da frente de onda da MEC. Também pode-se ver que a velocidade das ondas variou de  $\bar{v} = 0,153\text{cm/ano}$  (o caso sem remodelação) a  $\bar{v} = 0,1305\text{cm/ano}$ .

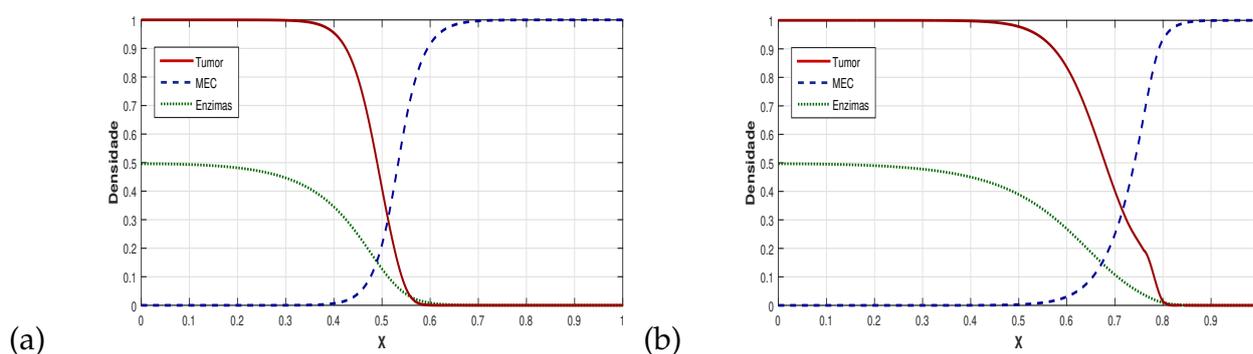


Figura 17: Soluções numéricas do sistema (22) considerando remodelação da MEC,  $\mu_2 = 0,5$ , e variando o coeficiente da haptotaxia nos valores de  $\chi_n = 0,0005$  (a) e  $\chi_n = 0,002$  (b), no tempo  $t = 30$ .

Tabela 5: Velocidade da onda (cm/ano) em relação à haptotaxia considerando a remodelação da MEC ( $\mu_2 = 0.5$ ).

$\chi_n$	0	0,0005	0,001	0,0015	0,002	0,003	0,004	0,005
$\bar{v}$	0,1035	0,1305	0,1578	0,1829	0,2045	0,2417	0,2734	0,336

Comparando os casos dos gráficos (Figura 15(b) e Figura 17(b)) para  $\chi_n = 0,002$ , em  $t = 30$ , notamos que as frentes das onda foram modificadas notoriamente, especialmente no caso da frente de onda das células tumorais, o qual teve como consequência a desapareção daquela variação mostrada na Figura 16. Por outro lado, observamos um impacto ainda maior na MEC, pois obtemos um retrocesso de aproximadamente 2,2cm da sua frente de onda. A velocidade mudou de  $\bar{v} = 0,238\text{cm/ano}$  para  $\bar{v} = 0,2045\text{cm/ano}$ . No caso  $\chi_n = 0,002$ , a velocidade de propagação é maior, por isso os efeitos na remodelação são mais marcantes.

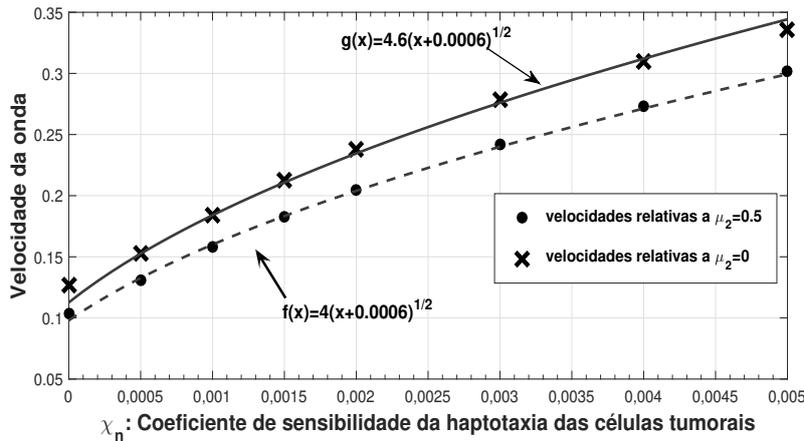


Figura 18: Velocidade da onda em relação ao coeficiente de haptotaxia para dois valores do coeficiente de remodelação da MEC. O gráfico mostra a relação da velocidade com o efeito da haptotaxia quando  $\mu_2 = 0$  e  $\mu_2 = 0,5$ , obtendo funções de aproximação para tais efeitos. Os valores das velocidades são dadas pelas Tabelas 4 e 5.

No Figura 18 mostramos o efeito da haptotaxia na velocidade da onda das células tumorais os quais podem ser aproximados pelas funções  $f(x) = 4\sqrt{x + 0,0006}$  e  $g(x) = 4,6\sqrt{x + 0,0006}$  quando  $\mu_2 = 0,5$  e  $\mu_2 = 0$  respectivamente. Notando um pequeno

afastamento na função de aproximação  $g(x)$ , correspondente ao caso quando  $\mu_2 = 0$ , para valores do coeficiente da haptotaxia próximos a 0, os quais representam a ausência da haptotaxia ou a uma atração fraca por parte da MEC. Por outro lado a relação das aproximações  $g(x) = 1,5f(x)$ , indicam um possível efeito linear da remodelação (para  $\theta_1 = 1$  e  $\theta_2 = 1$ ) quando as células tumorais são estimuladas pela atração da MEC. Observamos que para valores maiores que 0,002 no coeficiente da haptotaxia quando  $\mu_2 = 0$  a variação da onda é mais pronunciada que o mostrado na Figura 16, mas o comportamento de onda ainda é conservado. Quando  $\mu_2 = 0.5$ , para valores do coeficiente de haptotaxia  $\chi_n > 0,002$  a onda mostra uma variação a qual é menor ou semelhante que a mostrada na Figura 16.

### Simulação com presença de haptotaxia e remodelação da MEC, considerando competições inter e intraespecíficas diferentes

Todas as simulações espaciais até aqui foram realizadas tendo como consideração que as competições inter e intraespecíficas (MEC/tumor) são iguais, isto é, quando  $\theta_1 = 1$  e  $\theta_2 = 1$  como nos artigos [24, 29, 30]. Mas como nem sempre são iguais, por exemplo no artigo de Rodrigues e Mancera [79] onde apresentam um modelo temporal com diferentes competições, vamos analisar e interpretar os efeitos da variação dos coeficientes  $\theta_1$  e  $\theta_2$  na dinâmica espacial. Tendo em conta que  $\theta_1 \leq 1$ , caso contrario obteríamos valores negativos para a MEC, o que representaria uma região biologicamente inviável.

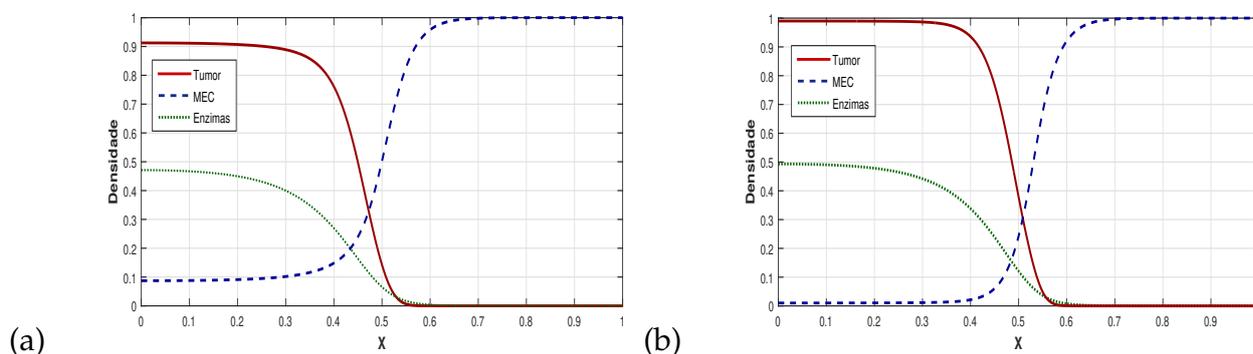


Figura 19: Soluções numéricas do sistema (22) variando  $\theta_1$  com  $\theta_2 = 1$  no tempo  $t = 30$ . No gráfico da esquerda é considerado  $\theta_1 = 0,1$  e o gráfico da direita  $\theta_1 = 0,9$ .

Na Figura 19 vemos que o avanço das células tumorais quase não foram alteradas quando variamos  $\theta_1$  para os valores 0, 1 e 0,9. Mas sua capacidade de aglomeração foi alterada, a qual foi ocupadas pela MEC.

Na Figura 20(a), quando  $\theta_2 = 2$ , exibe um cenário prejudicial para a MEC, já que é mais baixa a densidade da MEC e assim a degradação se torna mais simples. Na Figura 20(b), quando  $\theta_2 = 0,5$ , corresponde ao caso no qual a remodelação da MEC joga um papel importante, sendo mais forte que nos casos visto anteriormente, e a uma distância de 5cm ainda não foi degradada no tempo  $t = 30$ .

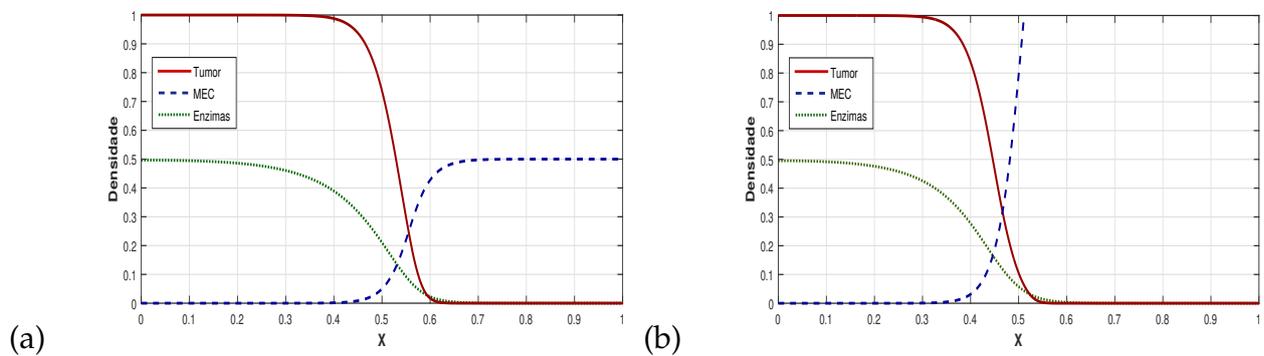


Figura 20: Soluções numéricas do sistema (22) variando  $\theta_2$  com  $\theta_1 = 1$  no tempo  $t = 30$ . No gráfico da esquerda é considerado  $\theta_2 = 2$  e o gráfico da direita  $\theta_2 = 0,5$ .

Nas Figuras 21 e 22 podemos ver as influências dos parâmetros  $\theta_1$  e  $\theta_2$  na velocidade das células tumorais. Note na Figura 21 que o parâmetro  $\theta_1$  tem um efeito linear sobre a velocidade da onda das células tumorais. A Figura 22 mostra que o efeito do parâmetro  $\theta_2$  tem duas relações; a primeira quando  $\chi_n = 0,0005$  é uma relação crescente; e a segunda quando  $\chi_n = 0,002$  tem um efeito tipo parabólico, isto é, que tem tanto crescente como decrescente com o ponto de inflexão quando  $\theta_2 = 1,25$ .

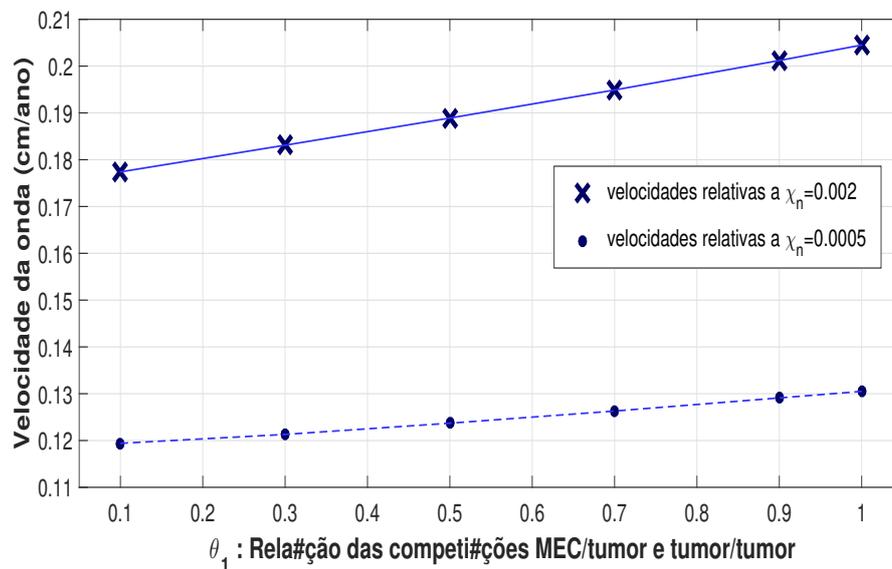
Na Figura 22, notamos que quando o coeficiente de sensibilidade da haptotaxia é maior os efeitos do parâmetro  $\theta_2$  são mais relevantes. Especificamente, quando o valor do parâmetro  $\theta_2 > 1,25$  a velocidade apresenta uma diminuição representando uma situação na qual a sensibilidade haptotática das células tumorais é grande o suficiente para captar a redução da densidade da MEC mediada por  $\theta_2 > 1$ , o qual é refletido em uma atração migratória menor por parte MEC.

Tabela 6: Velocidade da onda (cm/ano) em relação ao parâmetro  $\theta_1$  para dois valores do coeficiente da haptotaxia

$\theta_1$	0,1	0,3	0,5	0,7	0,9	1
$\bar{v}$ ( $\chi_n = 0,002$ )	0,1775	0,1831	0,1889	0,1949	0,2012	0,2045
$\bar{v}$ ( $\chi_n = 0,0005$ )	0,1194	0,12127	0,12375	0,12635	0,1291	0,1305

Tabela 7: Velocidade da onda (cm/ano) em relação ao parâmetro  $\theta_2$  para dois valores do coeficiente da haptotaxia

$\theta_2$	0,25	0,5	0,75	1,25	1,5	1,75	2	2,25
$\bar{v}$ ( $\chi_n = 0,002$ )	0,1209	0,1624	0,1915	0,2063	0,2039	0,1993	0,1956	0,1912
$\bar{v}$ ( $\chi_n = 0,0005$ )	0,1023	0,1168	0,1255	0,1336	0,1379	0,1382	0,1399	0,1414

Figura 21: Velocidade da onda das células tumorais do sistema (22) com relação ao parâmetro  $\theta_1$ . Os dados das velocidades são dadas na Tabela 6.

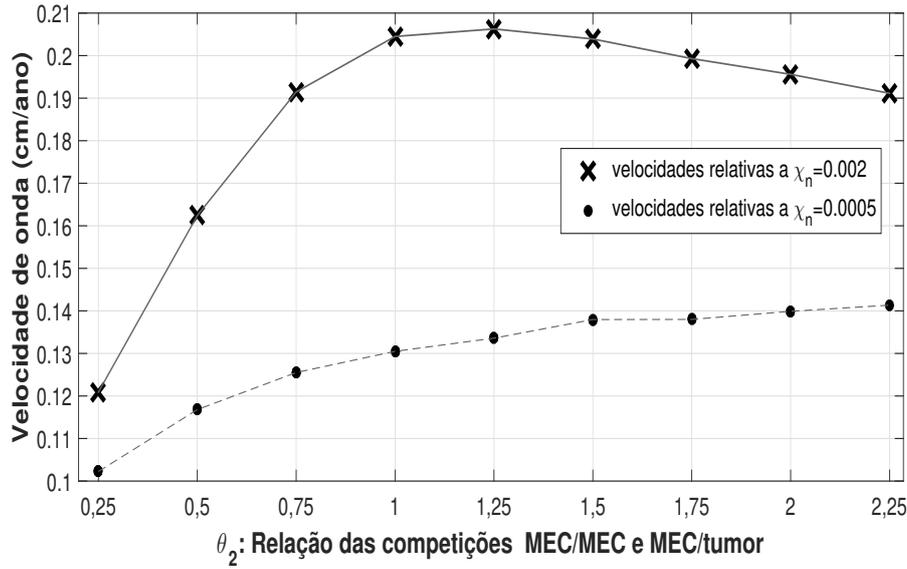


Figura 22: Velocidade da onda das células tumorais do sistema (22) com relação o parâmetro  $\theta_2$ . Os dados das velocidades são dadas na Tabela 7.

**Biestabilidade: Existência de separatriz na dinâmica espacial**

Com o interesse de observar a susceptibilidade das condições iniciais aos parâmetros de dispersão vamos simular alguns cenários nos quais há a possibilidade de ter biestabilidade sendo um deles o ponto livre de doença, isto é, quando o organismo erradica a doença ou quando as células tumorais não tem as condições necessárias para seu desenvolvimento.

Nesta seção consideramos as seguintes condições iniciais,

$$n(0, x) = \begin{cases} \varepsilon \exp\left(-\frac{x^2}{0,01}\right), & |x| \leq 0,2 \\ 0, & 0,2 < |x| \leq 0,5 \end{cases}, \tag{23}$$

$f(0, x) = 1 - 0,5n(0, x)$  e  $m(0, x) = 0,5n(0, x)$ ;

sendo  $\varepsilon$  o coeficiente que mede a densidade inicial do tumor.

Nas simulações os valores dos coeficientes são dados pela Tabela 3, as variações dos parâmetros  $D_n, D_m, \chi_n$  serão indicadas nas respectivas figuras.

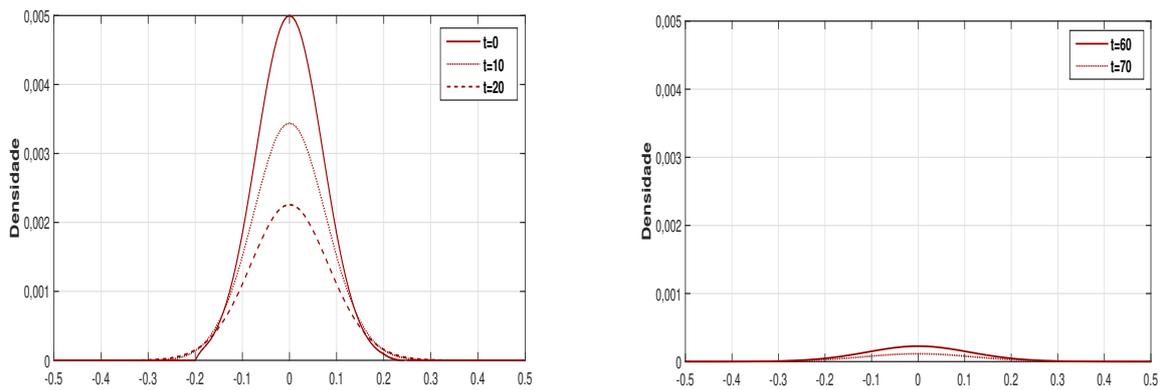


Figura 23: Simulação numérica do sistema (22) , considerando a ausência do efeito haptotático ( $\chi_n = 0$ ) com  $\varepsilon = 0,005$ . Os gráficos mostram o decaimento da densidade das células tumorais em tempos distintos.

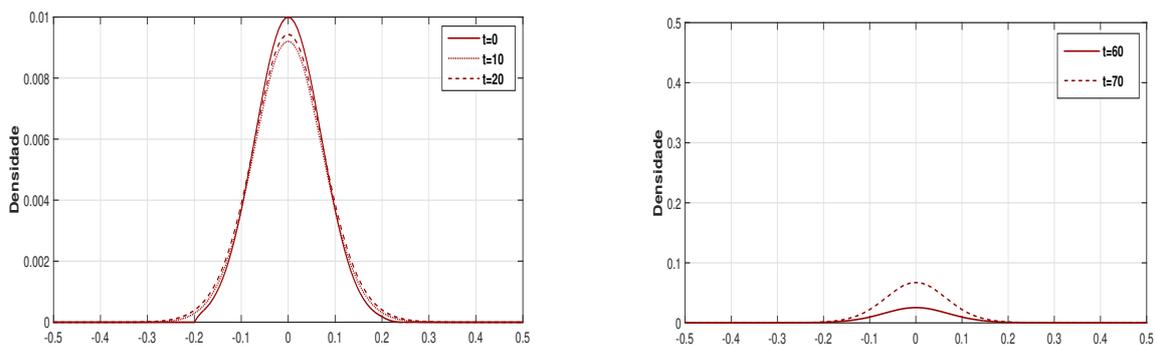


Figura 24: Simulação numérica do sistema (22) , considerando a ausência do efeito haptotático ( $\chi_n = 0$ ) com  $\varepsilon = 0,01$ . O gráfico mostra o crescimento da densidade das células tumorais. No gráfico da direita vemos o crescimento em uma escala maior.

Quando tomamos os valores  $\theta_1 = 0,5$ ,  $\theta_2 = 0,92$  estamos no caso 1, quando  $a > 0$  e  $b > 0$ , do resumo dos possíveis casos de estabilidades analisados no modelo temporal. Dados os valores que assumimos é garantida a existência dos outros pontos de equilíbrio ( $\chi \geq \chi_+$ ) e dado que assumimos  $\theta_2 = 0,92$ , então o ponto livre de doença é localmente estável.

Na Figura 23, quando  $\varepsilon = 0,005$ , podemos observar como a aglomeração inicial de células tumorais, sob os efeitos da difusão (sem efeitos da haptotaxia), não é suficientemente grande para gerar um ambiente favorável para o desenvolvimento do tumor.

No entanto na Figura 24 podemos observar o crescimento das células tumorais, com apenas uma pequena variação da aglomeração inicial.

### Efeito da haptotaxia no caso de biestabilidade

No gráfico 25, notamos que o efeito da haptotaxia ( $\chi_n = 0,0005$ ) gera um cenário no qual o organismo pode-se defender do câncer, no entanto ocorre o desenvolvimento do tumor, mas em tempos grandes. Por outro lado, na Figura 26, quando aumenta o coeficiente de sensibilidade haptotática,  $\chi_n = 0,002$  não ocorre o câncer.

Neste caso, o efeito da haptotaxia é maior, dispersando as células tumorais e fazendo com que a densidade ao longo da MEC seja menor, impedindo assim seu crescimento como no caso da difusão na Figura 23.

A difusão e haptotaxia, quando muito grandes, podem resultar na inibição da propagação do tumor. Isto se deve à rápida dispersão, que resulta em uma baixa densidade do tumor, sendo controlada mais facilmente pelo organismo.

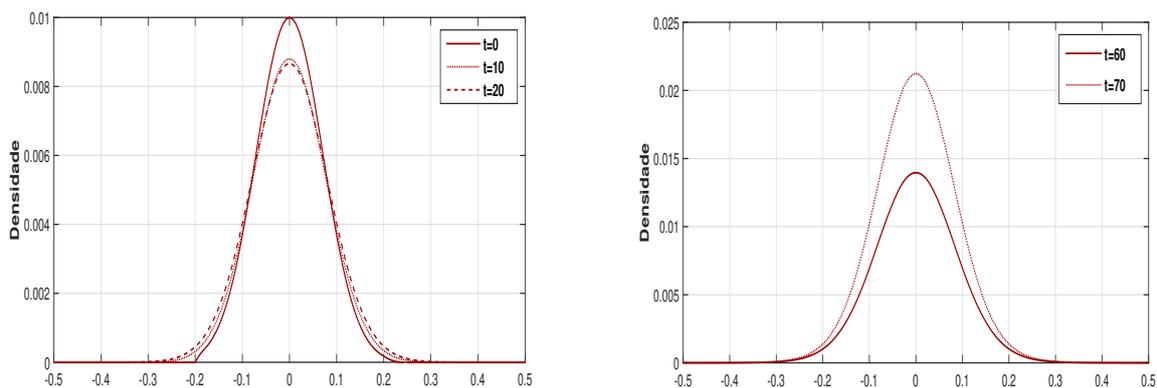


Figura 25: Simulação numérica do sistema (22) , considerando o efeito haptotático ( $\chi_n = 0,0005$ ) com  $\varepsilon = 0,01$ . Os gráficos mostram o crescimento, tardio, da densidade das células tumorais devido à haptotaxia em tempos distintos.

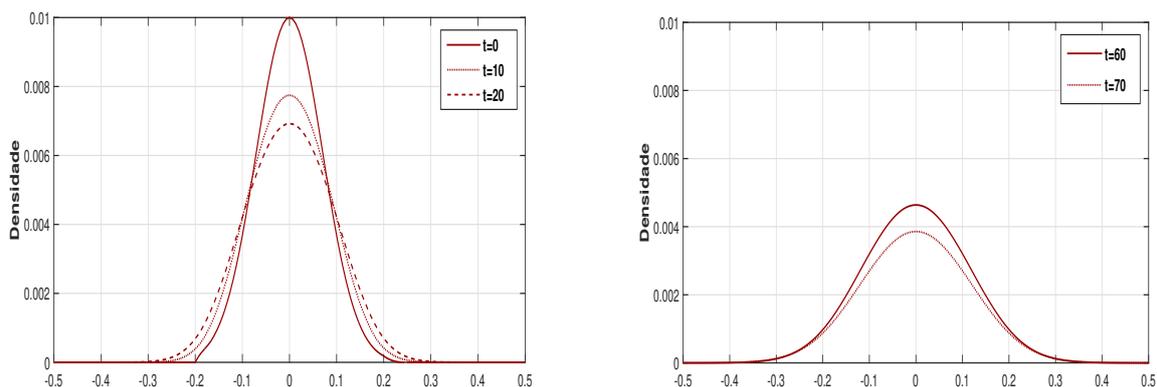


Figura 26: Simulação numérica do sistema (22), considerando o efeito haptotático ( $\chi_n = 0,002$ ) com  $\varepsilon = 0,01$ . Os gráficos mostram que o efeito haptotático evitou o desenvolvimento do tumor.

#### 4.2.2 Comentários da dinâmica espacial

Nas simulações numéricas espaciais determinamos a velocidade de invasão do tumor em função dos parâmetros do modelo. Tomando o ponto de referência o tamanho do tumor inicial, onde o tamanho indica a extensão transversal no tumor em seu ponto de maior largura, em nosso caso 2cm.

Obtivemos, na Figura 14, quando não foi considerado os efeitos da haptotaxia ( $\chi_n = 0$ ) e da remodelação ( $\mu_2 = 0$ ), a formação da frente de onda, obtendo sua velocidade  $\bar{v} = 0,127\text{cm/ano}$ . Considerando o efeito da haptotaxia com dois valores distintos,  $\chi_n = 0,0005$  e  $\chi_n = 0,002$ , observamos uma variação no perfil da frente de onda, mais suave no caso de  $\chi_n = 0,0005$  e mais notório quando consideramos  $\chi_n = 0,002$  (mostrado na Figura 16), mas manteve o comportamento de onda viajante.

Ao considerar a remodelação de MEC,  $\mu_2 = 0,5$ , podemos observar na Figura 15 que em contraste com a Figura 17 as velocidades foram reduzidas com maior impacto quando o coeficiente  $\chi_n = 0,002$ , mostramos na Tabelas 4 e 5 algumas velocidades da onda para distintos valores de  $\chi_n$ .

Nos gráficos referentes às competições distintas, Figuras 19 e 20, observamos que o parâmetro  $\theta_1$  não tem influência no processo de dispersão, mas sim na aglomeração celular.

Quando o parâmetro  $\theta_2$  for maior que 1 representa uma densidade da MEC baixa, isto

é, há poucas moléculas, e portanto, é mais rápida sua degradação. O fato de ter baixa densidade da EDM repercute no efeito da haptotaxia sobre ela mesma, ou seja, que por ter baixa densidade vai ter pouco efeito atraente da MEC sobre as células tumorais, o qual é exibido na Figura 22 (quando  $\chi_n = 0,002$ ) expressado na redução da velocidade. Aquele efeito não é apresentado quando  $\theta_2 < 1$ , pois representa um cenário favorável para a MEC, amortizando o efeito haptotático.

E quando  $\theta_2 = 1$  e  $\theta_1 = 1$  a Figura 18 mostra seu efeito na velocidade da onda tumoral o qual é aproximado de maneira certa mediante as funções  $f(x) = 4\sqrt{x+0,0006}$  (quando  $\mu_2=0$ ) e função  $f(x) = 4,6\sqrt{x+0,0006}$  (quando  $\mu_2 = 0,5$ ), sendo  $x = \chi_n$  o coeficiente da haptotaxia.

Quando analisamos a biestabilidade notamos que os mecanismos de migração, difusão e haptotaxia, tem um papel importante, pois geram a dispersão necessária das células tumorais para que o organismos possa combater o desenvolvimento do tumor.



# 5

## MODELAGEM MATEMÁTICA ESTOCÁSTICA

### 5.1 MODELO ESTOCÁSTICO DEPENDENTE DA DENSIDADE

Nesta seção consideramos uma população de células tumorais cujo tamanho máximo é dado por um parâmetro  $N \in \mathbb{N}$ . Isto é, o máximo número de células tumorais que pode haver em uma região especial dada  $\Delta_N$ . Por exemplo, dada a morfologia das células tumorais, em  $1\text{cm}^3$  pode haver, em geral, de  $10^7$  a  $10^9$  células tumorais. Estabelecemos as variáveis que determinam a interação das células tumorais com seu entorno (MEC) de nosso estudo. Essas variáveis são:

$\bar{n}_t =$  o número de células tumorais no tempo  $t$  em  $\Delta_N$ ,

$\bar{f}_t =$  o número de macromoléculas da MEC no tempo  $t$  em  $\Delta_N$ ,

$\bar{m}_t =$  o número de enzimas produzidas ou ativadas no tempo  $t$  em  $\Delta_N$ .

Com o fim de estudar um modelo de população dependente da densidade vamos modificar as representações em relação a população total  $N$ . Levamos em conta as seguintes considerações:

- O crescimento do tumor é invasivo, isto é, que as células tumorais crescem em espaços preexistentes e que também podem criar novos espaços, através da degradação matriz extracelular. Além do que no seu crescimento não respeite sinais do exterior, outras células ou a MEC, proporcionando assim uma aglomeração maior, ou seja, obtêm um maior número de células em uma unidade de volume.
- Os espaços ocupados inicialmente pelas macromoléculas da MEC a medida que o tumor se desenvolve serão ocupados pelas células tumorais. E o número de macromoléculas que ocupavam certo espaço pode ser expressado em relação de um número de células tumorais que podem ocupar esse espaço.

- As concentrações das enzimas não experimentam competição por espaço com as células tumorais. Mas o espaço que elas ocupam pode ser expressado em relação de um número de células tumorais que podem ocupar esse espaço.

Desta forma, assumimos as seguintes relações:

$f^* \equiv$  o máximo número de macromoléculas em  $\Delta_N$  (quando  $n_T = 0$ )  $\cong r_1 N$  células com  $r_1 < 1$  e

$m^* \equiv$  o máximo número de enzimas em  $\Delta_N$  (quando  $n_T = N$ )  $\cong r_2 N$  células com  $r_2 < 1$ .

Notando desta forma que podemos expressar os números das macromoléculas e enzimas mediante algum número de células tumorais. Tendo em conta que, em geral, os números máximos tanto das macromoléculas como das enzimas em uma determinada região é uma fração do número de células tumorais que podem ocupar essa região (ver [13]).

Podemos definir assim a variável  $\tilde{f}_t = \frac{\bar{f}_t}{\tilde{r}_1}$ , representando o número de células tumorais no tempo  $t$  no espaço correspondente à MEC, sendo  $\tilde{r}_1 = \frac{\text{número de macromoléculas}}{\text{número de células}}$

Iremos assumir que  $\tilde{f}(0) = \frac{\bar{f}(0)}{\tilde{r}_1} \in \mathbb{N}$  para a boa definição do processo.

Definimos também a variável  $\tilde{m}_t = \frac{\bar{m}_t}{\tilde{r}_2}$ , representando o número de células tumorais no tempo  $t$  no espaço correspondente à enzimas, sendo  $\tilde{r}_2 = \frac{\text{número de enzimas}}{\text{número de células}}$

Iremos assumir que  $\tilde{m}(0) = \frac{\bar{m}(0)}{\tilde{r}_2} \in \mathbb{N}$  para a boa definição do processo.

Para continuar com as variáveis habituais colocamos  $\bar{\varphi}_t = \bar{f}_t$  e  $\bar{\psi}_t = \bar{m}_t$ .

Desta forma, dado  $N \in \mathbb{N}$ , podemos definir um processo de Markov  $X^N(t) = (\bar{n}_t, \bar{f}_t, \bar{m}_t)$  com espaço de estados  $\Gamma_1 = \{(a, b, c) \in \mathbb{N}^3 : a \leq N + d \text{ tal que } N + d \leq \frac{N}{\beta_1} \leq N + d + 1, b \leq s \text{ tal que } s \leq \frac{r_1 N}{\theta_2} \leq s + 1 \text{ e } c \leq r_2 N\}$  com as seguintes probabilidades de transição, isto é, dado o estado  $v \in \Gamma_1$  do processo  $X^N$  no tempo  $t$  a probabilidade de uma mudança de estado para  $u \neq v$  no tempo  $t + \Delta t$  são dados respectivamente por:

$$\begin{aligned}
P\{X^N(t + \Delta t) = (i + 1, j, l) \mid X^N(t) = (i, j, l)\} &= q_1(\bar{n}_t, \bar{f}_t, \bar{m}_t)\Delta t + O(\Delta t), \\
P\{X^N(t + \Delta t) = (i - 1, j, l) \mid X^N(t) = (i, j, l)\} &= q_2(\bar{n}_t, \bar{f}_t, \bar{m}_t)\Delta t + O(\Delta t), \\
P\{X^N(t + \Delta t) = (i, j + 1, l) \mid X^N(t) = (i, j, l)\} &= q_3(\bar{n}_t, \bar{f}_t, \bar{m}_t)\Delta t + O(\Delta t), \\
P\{X^N(t + \Delta t) = (i, j - 1, l) \mid X^N(t) = (i, j, l)\} &= q_4(\bar{n}_t, \bar{f}_t, \bar{m}_t)\Delta t + O(\Delta t), \\
P\{X^N(t + \Delta t) = (i, j, l + 1) \mid X^N(t) = (i, j, l)\} &= q_5(\bar{n}_t, \bar{f}_t, \bar{m}_t)\Delta t + O(\Delta t), \\
P\{X^N(t + \Delta t) = (i, j, l - 1) \mid X^N(t) = (i, j, l)\} &= q_6(\bar{n}_t, \bar{f}_t, \bar{m}_t)\Delta t + O(\Delta t),
\end{aligned} \tag{24}$$

sendo  $q_r(\bar{n}_t, \bar{f}_t, \bar{m}_t) \geq 0$ , para  $r = 1, 2, 3, 4, 5, 6$ ; e  $\lim_{t \rightarrow \infty} \frac{O(\Delta t)}{\Delta t} = 0$ .

As funções  $q_r$  são chamadas taxas de transição instantâneas (ou saltos) de um estado para outro. Por exemplo,  $q_1$  é chamada taxa de transição instantânea do estado  $(i, j, l)$  ao estado  $(i + 1, j, l)$ . A seguir descrevemos cada uma das taxas de transição instantâneas.

Consideramos que as células tumorais apresentam um crescimento tipo logístico

$$q_1\{(\bar{n}_t, \bar{f}_t, \bar{m}_t) \rightarrow (\bar{n}_t + 1, \bar{f}_t, \bar{m}_t)\} = \mu_1 \bar{n}_t \left(1 - \beta_1 \frac{\bar{n}_t}{N}\right),$$

com  $q_1\{(N + d, \bar{f}_t, \bar{m}_t) \rightarrow (N + d + 1, \bar{f}_t, \bar{m}_t)\} = 0$ ,

sendo  $\mu_1$  a taxa de nascimento das células tumorais,  $N$  a sua capacidade de suporte inicial e  $\beta_1$  é o coeficiente da competição tumor/tumor.

As células tumorais têm seu efeito amortizador (competição) no crescimento por parte da MEC,

$$q_2\{(\bar{n}_t, \bar{f}_t, \bar{m}_t) \rightarrow (\bar{n}_t - 1, \bar{f}_t, \bar{m}_t)\} = \mu_1 \bar{n}_t \left(\beta_2 \frac{\bar{f}_t}{N}\right),$$

sendo  $\beta_2$  o coeficiente da competição tumor/MEC.

Assumimos que a remodelação da MEC seja proporcional ao tamanho da população e limitado pela sua capacidade de suporte,

$$q_3\{(\bar{n}_t, \bar{f}_t, \bar{m}_t) \rightarrow (\bar{n}_t, \bar{f}_t + 1, \bar{m}_t)\} = \mu_2 N \left(1 - \theta_2 \frac{\bar{f}_t}{N}\right),$$

com  $q_3\{(\bar{n}_t, s, \bar{m}_t) \rightarrow (\bar{n}_t, s + 1, \bar{m}_t)\} = 0$ ,

sendo  $\mu_2$  o coeficiente de remodelação e  $\theta_2$  o coeficiente da competição MEC/MEC.

Na degradação da MEC é considerado o efeito da degradação por parte das enzimas,

$$q_4\{(\bar{n}_t, \bar{f}_t, \bar{m}_t) \rightarrow (\bar{n}_t, \bar{f}_t - 1, \bar{m}_t)\} = \delta \bar{m}_t \frac{\bar{f}_t}{N},$$

sendo  $\delta$  o coeficiente de degradação.

Na produção ou ativação das enzimas consideramos um crescimento logístico,

$$q_5\{(\bar{n}_t, \bar{f}_t, \bar{m}_t) \rightarrow (\bar{n}_t, \bar{f}_t, \bar{m}_t + 1)\} = \zeta \bar{n}_t \left(1 - \frac{\bar{m}_t}{N}\right),$$

sendo  $\zeta$  a taxa de produção ou ativação das enzimas.

Na degradação ou inibição é considerada proporcional às próprias enzimas,

$$q_6\{(\bar{n}_t, \bar{f}_t, \bar{m}_t) \rightarrow (\bar{n}_t, \bar{f}_t, \bar{m}_t - 1)\} = \omega \bar{m}_t,$$

sendo  $\omega$  o coeficiente de inibição das enzimas.

Reescalamos o processo  $\frac{X^N(t)}{N} = \left(\frac{\bar{n}_t}{N}, \frac{\bar{f}_t}{N}, \frac{\bar{m}_t}{N}\right) = Y^N(t) = (n_t, f_t, m_t)$ , obtendo um processo com espaço de estado  $\Gamma_2 = \{(a, b, c) \in \mathbb{Z}_+^3 : (aN, bN, cN) \in \mathbb{N}^3, a \leq 1 + \frac{d}{N} \text{ tal que } 1 + \frac{d}{N} \leq \frac{1}{\beta_1} \leq 1 + \frac{d+1}{N} \text{ e } b \leq 1 + \frac{s}{N} \text{ tal que } 1 + \frac{s}{N} \leq \frac{1}{\theta_2} \leq 1 + \frac{s+1}{N}\}$  com taxas de transição,

$$\begin{aligned}
q_1\{(n_t, f_t, m_t) \rightarrow (n_t + \frac{1}{N}, f_t, m_t)\} &= N\mu_1 n_t(1 - \beta_1 n_t), \\
q_2\{(n_t, f_t, m_t) \rightarrow (n_t - \frac{1}{N}, f_t, m_t)\} &= N\mu_1 n_t \beta_2 f_t, \\
q_3\{(n_t, f_t, m_t) \rightarrow (n_t, f_t + \frac{1}{N}, m_t)\} &= N\mu_2(1 - \theta_2 f_t), \\
q_4\{(n_t, f_t, m_t) \rightarrow (n_t, f_t - \frac{1}{N}, m_t)\} &= N\delta m_t f_t, \\
q_5\{(n_t, f_t, m_t) \rightarrow (n_t, f_t, m_t + \frac{1}{N})\} &= N\zeta n_t(1 - m_t), \\
q_6\{(n_t, f_t, m_t) \rightarrow (n_t, f_t, m_t - \frac{1}{N})\} &= N\omega m_t,
\end{aligned} \tag{25}$$

onde  $q_1\{(1 + \frac{d}{N}, f_t, m_t) \rightarrow (1 + \frac{d+1}{N}, f_t, m_t)\} = 0$ , e  $q_3\{n_t, 1 + \frac{s}{N}, m_t) \rightarrow (n_t, 1 + \frac{s+1}{N}, m_t)\} = 0$ .

Das taxas de transições (25) para  $\Delta t$  pequeno segue que

$$\begin{aligned}
E(n_{t+\Delta t} | \mathbb{F}_t) &= n_t + \mu_1 n_t(1 - \beta_1 n_t)\Delta t - \mu_1 n_t \beta_2 f_t \Delta t + o(\Delta t), \\
E(s_{t+\Delta t} | \mathbb{F}_t) &= s_t + \mu_2(1 - \theta_2 f_t)\Delta t - (\delta m_t f_t)\Delta t + o(\Delta t), \\
E(m_{t+\Delta t} | \mathbb{F}_t) &= m_t + \zeta n_t(1 - m_t)\Delta t - \omega m_t \Delta t + o(\Delta t),
\end{aligned} \tag{26}$$

sendo  $\mathbb{F}_t$  a filtração que contem os evento até o tempo  $t$ . Quando  $\Delta t \rightarrow 0$  o sistema pode ser aproximado pela EDO,

$$\begin{aligned}
\frac{dn}{dt} &= \mu_1 n(1 - \beta_1 n - \beta_2 f), \\
\frac{df}{dt} &= -\delta m f + \mu_2(1 - \theta_2 f), \\
\frac{dm}{dt} &= \zeta n(1 - m) - \omega m.
\end{aligned} \tag{27}$$

A análise deste sistema de equações será realizada posteriormente. A seguir introduzimos alguns conceitos para poder enunciar o teorema 5.1.2 o qual afirma que uma versão de nosso sistema (definido pelas taxas (25)) converge para a EDO (27) quando o

número da população  $N$  aumenta.

Dado um processo de Markov  $(X_t)_{t \geq 0}$ , a sequência de tempos de saltos é denotada por  $\tau_0 = 0 < \tau_1 < \tau_2 < \dots \leq \infty$  sendo, para cada  $n \in \mathbb{N}$ ,  $\tau_{n+1} = \inf\{t \geq \tau_n : X_t \neq X_{\tau_n}\}$  e  $\tau_\infty = \lim_{n \rightarrow \infty} \tau_n$ .

Seja  $E$  a compactificação por um ponto (Alexandrov) do espaço dos inteiros  $d$ -dimensionais  $\mathbb{Z}^d$ , isto é  $E = \mathbb{Z}^d \cup \{\Delta\}$ . Seja  $\gamma_l : \mathbb{Z}^d \rightarrow [0, \infty)$ ,  $l \in \mathbb{Z}$  com  $\sum_l \gamma_l(k) < \infty$  para cada  $k \in \mathbb{Z}^d$ .

Sejam  $Y_l, l \in \mathbb{Z}^d$ , processos de Poisson independentes,  $X(0)$  não aleatório e suponha que  $X$  satisfaça

$$X(t) = X(0) + \sum_l l Y_l \left( \int_0^t \gamma_l(X(s)) ds \right), \quad t < \tau_\infty, \quad (28)$$

e

$$X(t) = \{\Delta\}, \quad t \geq \tau_\infty \quad (29)$$

sendo  $\tau_\infty = \inf\{t : X(t^-) = \Delta\}$ .

**Teorema 5.1.1.** *Dado  $X(0)$ , a solução de (28) e (29) é única.*

*Demonstração.* Ver [80]. □

Assumimos que  $\gamma_l, l \in \mathbb{Z}^d$ , é definido em  $G \subset \mathbb{R}^d$ . Se definimos  $E_N = E \cap \{N^{-1}k : k \in \mathbb{Z}^d\}$  observe que se  $x \in E_N$  e  $\gamma_l(x) > 0$  então  $x + N^{-1}l \in E_N$ .

Uma família dependente da densidade correspondente às taxas  $\gamma_l$  é uma sequência  $\{X_N\}$  de processos de Markov de saltos tal que cada  $X_N$  tem espaço de estados  $E_N$  e taxas de transição

$$q_{x,y}^N = N \gamma_{N(y-x)}(x), \quad x, y \in E_N. \quad (30)$$

Dito isto, podemos definir nossa família dependente da densidade  $\{Y^N\}$  de processos de Markov de saltos com espaço de estados  $\Gamma_2 \subset E_N$  e mediante as taxas definidas em (25).

Do Teorema 5.1.1, o processo de Markov  $Y^N$  com taxas de transição  $q_{k,k+l}^N = N \gamma_l$ , com  $k, l \in \Gamma_2$  definidas em (25) satisfaz, para  $t < \tau_\infty$ ,

$$Y^N(t) = Y^N(0) + \sum_l l N^{-1} P_l \left( N \int_0^t \gamma_l(Y^N(s)) ds \right), \quad (31)$$

sendo  $P_l$  processos de Poisson estandar independentes.

Agora fazemos  $p_l(\cdot) = N^{-1}P_l(N\cdot)$ ,  $Y^N(t) = (n_t, f_t, m_t)$ . A equação (31) pode ser expressado da seguinte forma

$$\begin{aligned} n_t &= n_0 + p_{e_1} \left( \int_0^t \mu_1 n_s (1 - \beta_1 n_s) ds \right) - p_{-e_1} \left( \int_0^t \mu_1 n_s (\beta_2 f_s) ds \right), \\ f_t &= f_0 + p_{e_2} \left( \int_0^t \mu_2 (1 - \theta_2 f_s) ds \right) - p_{-e_2} \left( \int_0^t \delta m_s f_s ds \right), \\ m_t &= m_0 + p_{e_3} \left( \int_0^t \zeta n_s (1 - m_s) ds \right) - p_{-e_3} \left( \int_0^t \omega m_s ds \right). \end{aligned} \quad (32)$$

**Teorema 5.1.2.** *Sejam  $T > 0$ ,  $\bar{X}(t)$  a solução de (27) para  $[0, T]$  com condição inicial  $\bar{X}(0)$  e  $Y(t) = Y^N(t)$  o processo de Markov satisfazendo (32) para  $T < \tau_\infty$ . Se  $\lim_{N \rightarrow \infty} Y^N(0) = \bar{X}(0)$ , então*

$$\lim_{N \rightarrow \infty} \sup_{t \leq T} \|Y(t) - \bar{X}(t)\| = 0, \quad q.c. \quad (33)$$

*Demonstração.* Se definimos  $F(x) = \sum_l l \gamma_l(x)$ , a equação (31) pode ser expressada como

$$Y^N(t) = Y^N(0) + \sum_l l \bar{p} \left( \int_0^t \gamma_l(Y^N(s)) ds \right) + \int_0^t F(Y^N(s)) ds,$$

sendo  $\bar{p}_l(u) = p_l(u) - u$ .

Se  $\bar{X}(t)$  é a solução de (27), então satisfaz  $\hat{X}(t) = \hat{X}(0) + \int_0^t F(\hat{X}(s)) ds$ . Portanto

$$\|Y(t) - \bar{X}(t)\| \leq \|Y(0) - \bar{X}(0)\| + \left\| \sum_l l \bar{p} \left( \int_0^t \gamma_l(Y(s)) ds \right) \right\| + \left\| \int_0^t (F(Y(s)) - F(\bar{X}(s))) ds \right\|. \quad (34)$$

Desta forma obteríamos que o limite (33) vai para zero quando cada um das três desigualdades convergem para zero. Vejamos inicialmente que a segunda desigualdade vai para zero.

Seja  $\sigma_n(t) = \left\| \sum_l l \bar{p} \left( \int_0^t \gamma_l(Y(s)) ds \right) \right\|$ , vejamos que

$$\lim_{N \rightarrow \infty} \sup_{t \leq T} \sigma_n(t) = 0. \quad q.c. \quad (35)$$

Da lei forte de grandes números para um processo de Poisson, temos que para  $0 \leq v < \infty$

$$\lim_{N \rightarrow \infty} \sup_{u \leq v} |\bar{p}_l(u)| = 0, \quad q.s. \text{ para } l \in \{e_1, -e_1, e_2, -e_2, e_3, -e_3\} = I_e. \quad (36)$$

Seja  $k_{\beta_l} = \max \{ \mu_1 k_n, \mu_1 \beta_2 k_n k_f, \mu_2, \mu_2 k_m \delta k_f, \zeta k_n, \omega \}$ , obtendo assim  $\int_0^t \gamma_l(Y(s)) ds \leq k_{\beta_l} t$ . Portanto

$$\sup_{\int_0^t \gamma_l(Y(s)) ds \leq k_{\beta_l} T} |\bar{p}_l \left( \int_0^t \gamma_l(Y(s)) ds \right)| \geq \sup_{t \leq T} |\bar{p}_l \left( \int_0^t \gamma_l(Y(s)) ds \right)|, \quad (37)$$

pois  $\{t \leq T\} \subseteq \{ \int_0^t \gamma_l(Y(s)) ds \leq k_{\beta_l} T \}$ .

Sendo assim, de (36), para  $u = \int_0^t \gamma_l(Y(s)) ds$  com  $v = T k_{\beta_l} < \infty$ , resulta que

$$\lim_{N \rightarrow \infty} \sup_{\int_0^t \gamma_l(Y(s)) ds \leq k_{\beta_l} T} |\bar{p}_l \left( \int_0^t \gamma_l(Y(s)) ds \right)| = 0 \quad \text{q.c., para } l \in I_e.$$

Implicando, de (37), que  $\lim_{N \rightarrow \infty} \sup_{t \leq T} |\bar{p}_l \left( \int_0^t \gamma_l(Y(s)) ds \right)| = 0$  q.c., para  $l \in I_e$ ; consequentemente obtemos (35).

Agora mostremos que a função  $F$  satisfaz uma condição de Lipschitz.

$$\|F(Y(t)) - F(\hat{X}(t))\| \leq M \|Y(t) - \hat{X}(t)\|. \quad (38)$$

A equação (38) é satisfeita uma vez provada as seguintes desigualdades,

$$\begin{aligned} |\gamma_{e_1}(Y(t)) - \gamma_{-e_1}(Y(t)) - (\gamma_{e_1}(\hat{X}(t)) - \gamma_{-e_1}(\hat{X}(t)))| &\leq M_1 |s_t - \hat{s}_t|, \\ |\gamma_{e_2}(Y(t)) - \gamma_{-e_2}(Y(t)) - (\gamma_{e_2}(\hat{X}(t)) - \gamma_{-e_2}(\hat{X}(t)))| &\leq M_2 |s_t - \hat{s}_t|, \\ |\gamma_{e_3}(Y(t)) - \gamma_{-e_3}(Y(t)) - (\gamma_{e_3}(\hat{X}(t)) - \gamma_{-e_3}(\hat{X}(t)))| &\leq M_3 |s_t - \hat{s}_t|, \end{aligned}$$

sendo  $|s_t - \hat{s}_t| = \max \{ |n_t - \hat{n}_t|, |f_t - \hat{f}_t|, |m_t - \hat{m}_t| \}$ .

Vejamos a primeira desigualdade, pois o resultado das outras desigualdades é análogo.

$$\begin{aligned} &|\gamma_{e_1}(X(t)) - \gamma_{-e_1}(X(t)) - [\gamma_{e_1}(\hat{X}(t)) - \gamma_{-e_1}(\hat{X}(t))]| = \\ &|\mu_1 n_t (1 - \beta_1 n_t) - \mu_1 n_t (\beta_2 f_t) - (\mu_1 \hat{n}_t (1 - \beta_1 \hat{n}_t) - \mu_1 \hat{n}_t (\beta_2 \hat{f}_t))| = \\ &|\mu_1 (n_t - \hat{n}_t) + \mu_1 \beta_1 (n_t - \hat{n}_t) (n_t + \hat{n}_t) + \mu_1 \beta_2 (n_t f_t - \hat{n}_t \hat{f}_t)| \leq \\ &|\mu_1 (n_t - \hat{n}_t)| + |2k_m \mu_1 \beta_1 (n_t - \hat{n}_t)| + |\mu_1 \beta_2 \frac{2k_n k_f}{l_s} (s_t - \hat{s}_t)| \leq M_1 |s_t - \hat{s}_t|, \end{aligned}$$

sendo  $l_s \leq |s_t - \hat{s}_t|$ ,  $\max \{ 1, \frac{1}{\beta_1} \} = k_m$  e  $\max \{ 1, \frac{1}{\theta_2} \} = k_f$ .

Finalmente, de (38) temos que

$$\|Y(t) - \bar{X}(t)\| \leq \|Y(0) - \bar{X}(0)\| + \sigma_n(t) + \int_0^t M \|Y(s) - \bar{X}(s)\| ds.$$

A desigualdade de Gronwall implica que

$$\|Y(t) - \bar{X}(t)\| \leq (\|Y(0) - \bar{X}(0)\| + \sigma_n(t)) \exp(Mt).$$

Portanto, se  $\lim_{N \rightarrow \infty} Y^N(0) = \bar{X}(0)$  segue de (35), que

$$\lim_{N \rightarrow \infty} \sup_{t \leq T} \|Y(t) - \bar{X}(t)\| = 0. \quad \text{q.c.}$$

□

### 5.1.1 Análise de estabilidade

#### Sistema sem remodelação da MEC

No caso em que o sistema não tenha remodelação da MEC, isto é, quando  $\mu_2 = 0$ .

Fazendo  $\tilde{n} = \beta_1 n$ ,  $\tilde{f} = \beta_2 f$  e  $\tilde{\xi} = \frac{\xi}{\beta_1}$  (e removendo os acentos) o sistema (27) se torna

$$\begin{aligned} \frac{dn}{dt} &= \mu_1 n(1 - n - f), \\ \frac{df}{dt} &= -\delta m f \\ \frac{dm}{dt} &= \xi n(1 - m) - \omega m. \end{aligned} \quad (39)$$

Os pontos críticos são  $(n, f, m) = (1, 0, \frac{\tilde{\xi}}{\tilde{\xi} + \omega})$  e  $(n, f, m) = (0, f_0, 0)$ , com  $0 \leq f_0 \leq 1$

Vamos mostrar que  $(1, 0, \frac{\tilde{\xi}}{\tilde{\xi} + \omega})$  é globalmente estável, isto é, que para qualquer valor inicial do sistema (39)  $(1, 0, \frac{\tilde{\xi}}{\tilde{\xi} + \omega})$  é estável. Isto implica que os pontos críticos  $(0, f_0, 0)$ , com  $0 \leq f_0 \leq 1$  sejam instáveis.

Analisamos a estabilidade na região biologicamente viável

$$\Gamma_1 = \{(n, f, m) \in \mathbb{R}^3 : 0 < n \leq 1, 0 \leq f \leq 1, 0 \leq m \leq 1\}.$$

Mostremos inicialmente que toda solução do sistema (39)  $\varphi(t)$  com condição inicial  $\varphi(t_0) = x_0$  e  $x_0 \in \Gamma_1$  entra, e permanece, em uma região positivamente invariante  $\hat{\Gamma}_1$ .  
Seja

$$\hat{\Gamma}_1 = \{(n, f, m) \in \mathbb{R}^3 : f + n \leq 1, m \leq \frac{\tilde{\xi} n}{\tilde{\xi} n + \omega}\}.$$

Uma vez que

$$\left. \frac{d(n+f)}{dt} \right|_{n+f=1+r} = -\delta m f - \mu_1 n r < 0, \quad \text{para } r > 0,$$