

UNIVERSIDADE FEDERAL DO ABC
PÓS-GRADUAÇÃO EM MATEMÁTICA



JULIO CÉSAR NUÑEZ VILLA

Modelagem matemática da propagação do câncer

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

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

Santo André
Junho, 2015



Universidade Federal do ABC

POS-GRADUAÇÃO EM MATEMÁTICA

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Julio César Nuñez Villa

Modelagem matemática da propagação do câncer

Orientador: Prof. Dr. Norberto Anibal Maidana

ESTE EXEMPLAR CORRESPONDE À VERSÃO FINAL DA DISSERTAÇÃO.

CORRIGIDA DE ACORDO COM AS OBSERVAÇÕES LEVANTADAS PELA BANCA.

Comissão Julgadora:

- Prof. Dr. Norberto Anibal Maidana - UFABC
- Prof. Dr. Cristian Favio Coletti - UFABC
- Prof. Dr. Paulo Fernando de Arruda Mancera - UNESP

Santo André, 2015

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 matemática da propagação do câncer / Julio César
Nuñez Villa — Universidade Federal do ABC, 2015.

59 fls. : il.

Orientador: Norberto Anibal Maidana

Dissertação (Mestrado) — Universidade Federal do ABC, Programa
de Pós-Graduação em Matemática, Santo André, 2015.

1. Modelagem matemática. 2. Biomatemática. I. Anibal
Maidana, Norberto. II. Programa de Pós-Graduação em Matemática,
2015. III. Título.



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
Fundação Universidade Federal do ABC
Programa de Pós-Graduação em Matemática Aplicada
Rua Abolição, s/nº – Vila São Pedro – Santo André – SP
CEP 09210-180 · 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 Dissertação de Mestrado do candidato Julio Cesar Nuñez Villa, realizada em 9 de março de 2015:

Prof.(a) Dr.(a) **Norberto Anibal Maidana** (UFABC) – Presidente

Prof.(a) Dr.(a) **Cristian Favio Coletti** (UFABC) – Membro Titular

Prof.(a) Dr.(a) **Paulo Fernando de Arruda Mancera** (UNESP) – Membro Titular

Prof.(a) Dr.(a) **Rafael Ribeiro Dias Vilela de Oliveira** (UFABC) – Membro Suplente

Prof.(a) Dr.(a) **Lucy Tiemi Takahashi** (UFJF) – Membro Suplente

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, 04 de Junho de 2015.

Assinatura do autor: 

Assinatura do orientador: 

DEDICATÓRIA

À minha mãe.

AGRADECIMENTOS

À minha família, pela alegria e apoio recebido em cada momento.

Ao meu orientador, o professor Dr. Norberto Maidana pela paciência, pelos ensinamentos sobre biomatemática e por ser um dos artífices deste trabalho.

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

RESUMO

Neste trabalho propomos um modelo matemático para estudar a proliferação e a propagação tumoral no tecido hospedeiro. Modelamos o processo mediante um sistema de três equações diferenciais, descrevendo a interação entre as células tumorais, a matriz extracelular e as enzimas degradadoras da matriz extracelular. Inicialmente, descrevemos a produção (ou a ativação) das enzimas de degradação pelas células cancerígenas, 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, considerando também a resposta migratória das células tumorais à matriz extracelular, haptotaxia. Fazemos um estudo da dinâmica temporal mediante seus pontos de equilíbrio e a estabilidade, obtendo uma classificação qualitativa.

Simulações numéricas são analisadas e interpretadas biologicamente. Nas simulações espaciais, em dimensão um, obtemos a formação de uma frente de onda, para a qual analisamos a velocidade, as mudanças de velocidades em alguns cenários e as implicações biológicas destas variações.

Palavras-chave: Modelagem matemática, células tumorais, matriz extracelular, enzimas degradadoras da matriz extracelular, invasão, haptotaxia.

ABSTRACT

In this work, we propose a mathematical model to study the proliferation and tumor spread in a host tissue. We model the process using three differential equations, describing the interaction between tumor cells, the extracellular matrix and the degrading enzymes of the extracellular matrix. At first, we describe the production (or activation) of degradative enzymes by the cancer cells as well as its decay, the degradation and remodeling of the extracellular matrix and cell growth. Then, in the spatial model, we consider the dispersion by diffusion of tumor cells and of the degradative enzymes, as well as the migratory response of tumor cells to the extracellular matrix, haptotaxis. We make a study of the temporal dynamics through their points of equilibrium and the stability, obtaining a qualitative classification.

We show numerical simulations, in dimension one, being analyzed and interpreted biologically. In the spatial simulation, in one dimension, we obtain a wavefront, which we analyze the speed, the variations of the speed considering some scenarios and the implications of these changes.

Keywords: Mathematical modeling, tumor cells, extracellular matrix, extracellular matrix degrading enzymes, invasion, haptotaxis.

CONTEÚDO

Lista de figuras	1
1 CONCEITOS BIOLÓGICOS	5
1.1 Introdução	5
1.2 O câncer	6
1.3 Células tumorais	7
1.4 A matriz extracelular	8
1.5 Enzimas degradadoras da matriz extracelular	9
1.6 A angiogênese e a metástase	10
2 MODELAGEM	11
2.1 Modelo geral para crescimento de tumores	11
2.2 Análise de modelos já propostos por outros autores	13
2.2.1 Modelo sem remodelação da matriz extracelular	13
2.2.2 Modelo com remodelação da matriz extracelular	16
2.2.3 Remodelação da ECM e com produção linear das MDE	18
2.3 Modelo Com Competições Diferentes	20
2.4 Comentários do capítulo	28
3 SIMULAÇÕES	30
3.1 O modelo com competições diferentes	33
3.2 Separatriz	35
3.3 Comentários do capítulo	37
4 MODELAGEM ESPACIAL	38
4.1 O modelo espacial	39
4.2 Simulações	42
5 CONCLUSÕES	50
A APÊNDICE	52

Conteúdo

A.1	Teorema de Hartman-Grobman	52
A.2	Cr�terio de Routh Hurwitz	54
	Referência Bibliográfica	55

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1 As linhas azuis mostram o crescimento das células mediante o tipo logístico generalizado, tendo como referência os dados em [28] com a taxa de crescimento $b = 1,3$, e as linhas vermelhas mostram o crescimento mediante a função $F(\bar{n}, \bar{f})$ com parâmetros da Tabela 1, com $\theta_1 = 0,9$, $\omega = 0,05$ e variando μ_1 com os valores indicados. 12
- Figura 2 Os dois gráficos representam a região positivamente invariante Ω_1 . O gráfico da direita mostra a região com suas direções nos planos $n = 0$, $m = 0$, $m = 1, f = 0$ e $n + f = 1$. 15
- Figura 3 Os dois gráficos representam a região positivamente invariante Ω_4 . O gráfico da esquerda é o caso no qual $\theta_2 > 1$ e o gráfico da direita quando $\theta_2 < 1$. 22
- Figura 4 O gráfico da esquerda é o caso (i), na situação em que há três pontos de equilíbrio. O gráfico da direita mostra o caso (ii), no qual apenas dois pontos são obtidos. 24
- Figura 5 O gráfico da esquerda é o caso que $a = 0$ e $b = 0$. Nesse caso, temos apenas dois pontos de equilíbrio. O gráfico da direita mostra o caso (v), em que não há região invariante. 24
- Figura 6 Dinâmica do sistema em relação aos valores a e b . 29
- Figura 7 Parâmetros utilizados no modelo de Gerish, considerado sem proliferação das células tumorais ($\mu_1 = 0$), sem remodelação da ECM ($\mu_2 = 0$) e sem produção MDE ($\omega = 0$). Os demais parâmetros foram tomados da Tabela 1. Note-se que a densidade do tumor permanece constante. 31
- Figura 8 Parâmetros utilizados no trabalho de Enderling, no qual é considerada a reprodução das células tumorais ($\mu_1 \neq 0$), mas sem considerar a remodelação da ECM ($\mu_2 = 0$), nem a degradação das MDE ($\omega = 0$). Os demais parâmetros são dados na Tabela 1. 32

- Figura 9 Consideramos nesta simulação, $\theta_2 = 0,92$ e variamos θ_1 tomando os valores 0,9 (linha sólida), 0,5 (linha tracejada) e 0,1 (linha pontilhada). As linhas azuis representam a densidade da ECM e as linhas vermelhas as células tumorais. Os demais parâmetros são dados na Tabela 1. 33
- Figura 10 Considerando $\theta_1 = 0,9$ e variando θ_2 com os valores 0,92 (linha sólida), 0,5 (linha tracejada) e 0,1 (linha pontilhada). Os outros parâmetros são dados na Tabela 1. 34
- Figura 11 Considerando $\theta_1 = 0,9$ e variando θ_2 com os valores 5 (linha sólida), 1 (linha tracejada) e 0,2 (linha pontilhada). Os outros parâmetros são dados na Tabela 1. 35
- Figura 12 Trajetórias do sistema (10) 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 $\theta_1 = 0,92$. 36
- Figura 13 As linhas tracejadas mostram as trajetórias das células tumorais e da ECM 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. 36
- Figura 14 As células tumorais, a ECM e as MDE estão representadas pelas linhas amarela, azul e verde, respectivamente. 43
- Figura 15 Os gráficos mostram, em quatro tempos distintos, a densidade das células tumorais, da ECM e das MDE, representadas pelas linhas amarela, azul e verde, respectivamente. Considerando $D_n = 0,0001$, $D_m = 0,0005$, $\chi_n = 0$, sem remodelação da ECM e com proliferação das células tumorais. 44
- Figura 16 Os parâmetros utilizados são os mesmos da Figura 15, mas tomando dois valores distintos para a haptotaxia, χ_n . 45
- Figura 17 Os dois gráficos mostram as simulações feitas na Figura 16, quando $t = 30$, mas agora com $\mu_2 = 0,5$, isto é, considerando a remodelação da ECM. 46

Figura 18 Os dois gráficos mostram, no tempo $t = 30$ com $\theta_2 = 1$, os efeitos do parâmetro θ_1 . No gráfico da esquerda é considerado $\theta_1 = 0,1$ e, no da direita, quando $\theta_1 = 0,9$. 47

Figura 19 Os dois gráficos mostram, no tempo $t = 30$ com $\theta_1 = 1$, os efeitos do parâmetro θ_2 . No gráfico da esquerda é considerado $\theta_2 = 2$ e, no da direita, $\theta_2 = 0,5$. 48

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Parâmetros usados na simulação numérica do modelo.	30
----------	--	----

1

CONCEITOS BIOLÓGICOS

1.1 INTRODUÇÃO

O câncer é a segunda principal causa de morte nos países das Américas, sendo os cânceres de pulmão, próstata e mama os de maior índice de mortalidade [1].

Segundo a OMS há mais de 14 milhões de pessoas no mundo com câncer e prevê que o número de casos de câncer será mais de 27 milhões em 2030 com 17 milhões de mortes. O número estimado no Brasil para 2014/2015 é de aproximadamente 576 mil novos casos de câncer diagnosticados [2].

Embora, de acordo com a OMS, pelos menos 40% das mortes provocadas pelo câncer pudessem ser evitadas, o ritmo de vida atual, carregado pelo stress 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 metastático, a leucemia aguda ou os linfomas infantis, que mesmo 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.

Um recurso para poder melhorar a situação é estudar a formação e a evolução do câncer, como também ter um controle para combatê-lo. Nesse sentido, os modelos matemáticos são uma ferramenta útil para o estudo.

Na literatura existem modelos matemáticos que tentam descrever processos que ocorrem durante o desenvolvimento do câncer. Alguns destes descrevem a resposta do sistema imune à presença do tumor, o controle do crescimento tumoral, a inibição da angiogênese, entre outros [9, 10, 11, 12].

O estudo matemático que apresentaremos está motivado pelo fenômeno observado no crescimento e propagação do tumor e sua interação com seu meio.

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 cancerígena. Por outro lado, as células interagem com seu espaço extracelular, a Matriz Extracelular (ECM), que é importante na angiogênese (formação de novos vasos sanguíneos a partir de vasos pré existentes), processo fundamental para a disseminação celular, a metástase, na qual as células tumorais modificam a ECM de tal modo que facilitam a migração das células malignas mediante as enzimas degradadoras da matriz extracelular (MDE). Estes conceitos serão expostos neste capítulo.

1.2 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].

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 subjacente.

As neoplasias malignas são invasivas, provocando destruição dos tecidos adjacentes.

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.

Um tumor sólido é uma massa anormal de tecido que, normalmente, não contém cistos ou áreas líquidas, por exemplo o câncer de mama e o melanoma. Neoplasias hematoló-

gicas 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 usualmete leva a uma abordagem diferente para o diagnóstico e o tratamento: elas são tratadas mais por especialistas em hematologia do que por oncologistas. As neoplasias hematológicas também podem ser referidas como tumores líquidos.

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

- 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 cancerígenas nos nódulos linfáticos na área de início, mas não para outras partes do corpo. Seu tamaho é maior que 5cm.
- Estágio 4: Se espalhou para outros órgãos ou partes do corpo. Também pode ser chamado de câncer avançado ou metastático.

1.3 CÉLULAS TUMORAIS

As principais propriedades das células cancerígenas 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 têm 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". As chances de metástases são menores em casos de células bem diferenciadas. 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 angiostatina e endostatina, que inibem o crescimento das células endoteliais [15].

1.4 A MATRIZ EXTRACELULAR

O espaço entre as células é ocupado pela ECM, secretada pelas próprias células. A ECM representa o conteúdo extracelular dos tecidos, sobre ela repousam as células, mas a função da matriz extracelular além de sustentá-las também é emitir sinais moleculares, controlando a arquitetura tissular, a adesão, a migração, a proliferação e diferenciação celular [16].

Os 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.

Os fibroblastos, células presentes em diferentes tipos de tecidos conectivos, e as células epiteliais geram o colágeno, o maior componente estrutural da ECM. A lâmina basal é

uma fina matriz extracelular que serve como suporte para células epiteliais, endoteliais e musculares, também serve como barreira contra a invasão de tecidos por células cancerosas errantes [14]. Ela representa a primeira estrutura a ser degradada durante o processo de invasão das células epiteliais neoplásicas [17].

1.5 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 ECM, em especial produzem a família MMP (metaloproteinases da ECM). As MMP são proteases que podem alterar as uniões célula-ECM 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: colagenasas, gelatinasas, estromelinas e metaloproteases de membrana e existem também outras (macrófagos metaloelastases) [16]. Mas nem todas as MMP são favoráveis para desenvolvimento do câncer. A MMP-8 tem função protetora, alertando o sistema imunológico sobre a localização do tumor e assim atacá-lo [19].

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

As enzimas sofrem desdobramento 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].

1.6 A ANGIOGÊNESE E A METÁSTASE

A angiogênese é o processo no qual as células tumorais estimulam a 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 desta neovascularização patológica é chamada angiogênese tumoral.

É um dos processos mais importantes no desenvolvimento do câncer, pois o crescimento tumoral invasivo e metástase não ocorrem sem angiogênese [17].

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 VEGFs. Também a degradação da ECM é fundamental para a angiogênese [20].

A metástase é o processo de propagação no qual as células tumorais migram a partir de locais primários para outras partes do corpo. 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.

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

2 | MODELAGEM

2.1 MODELO GERAL PARA CRESCIMENTO DE TUMORES

A dinâmica do crescimento de tumores baseia-se na interação entre as células tumorais e o espaço onde elas atuam. Baseamo-nos em modelos estudados por Gerish [24], Ederling [29] e Anderson [30], e modelamos a dinâmica por meio de três equações diferenciais ordinárias, simulando assim a interação entre as células tumorais, a matriz extracelular (ECM) e as enzimas degradadoras da matriz extracelular (MDE), denotados, respectivamente, por \bar{n} , \bar{f} e \bar{m} , onde se analisa a dinâmica da densidade/concentração destes. Então,

$$\begin{aligned}\frac{d\bar{n}}{dt} &= F(\bar{n}, \bar{f}), \\ \frac{d\bar{f}}{dt} &= L(\bar{m}, \bar{f}) + P(\bar{n}, \bar{f}), \\ \frac{d\bar{m}}{dt} &= G(\bar{n}, \bar{m}) + H(\bar{f}, \bar{m}),\end{aligned}\tag{1}$$

sendo que:

$F(\bar{n}, \bar{f})$ modela o crescimento das células tumorais, $L(\bar{m}, \bar{f})$ modela a degradação da ECM, $P(\bar{n}, \bar{f})$ remodelação da ECM, $G(\bar{n}, \bar{m})$ produção ou activação das MDE, e $H(\bar{f}, \bar{m})$ modela a inibição ou decaimento da MDE.

O crescimento dos tumores sólidos apresenta uma propriedade importante, 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]. Estudos mostram que o crescimento Gompertziano ($\frac{d\bar{n}}{dt} = \bar{b}\bar{n} \ln\left(\frac{\bar{n}}{k}\right)$) 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, $\frac{d\bar{n}}{dt} = \bar{b}\bar{n}\left(1 - \left(\frac{\bar{n}}{k}\right)^r\right)$. Sugerindo os valores ótimos de r próximos de 0,25 na simulação.

Neste trabalho, consideraremos um crescimento tipo logístico com $r = 1$. Considerando também a competição com a ECM, ou seja, o efeito de amortecimento por parte da ECM [24, 29].

$$F(\bar{n}, \bar{f}) = \bar{\mu}_1 \bar{n} (1 - \bar{\beta}_1 \bar{n} - \bar{\beta}_2 \bar{f}),$$

sendo os coeficientes $\bar{\beta}_1, \bar{\beta}_2$ as frações de um volume unitário que ocupam as células cancerígenas (em unidades de densidade) e a ECM (em unidades de densidade), onde o espaço total é tomado como 1 e assim $0 \leq \bar{\beta}_1 \bar{n} + \bar{\beta}_2 \bar{f} \leq 1$. Note que o espaço ocupado por MDE está sendo desconsiderado ou incluído no espaço ocupado pela ECM.

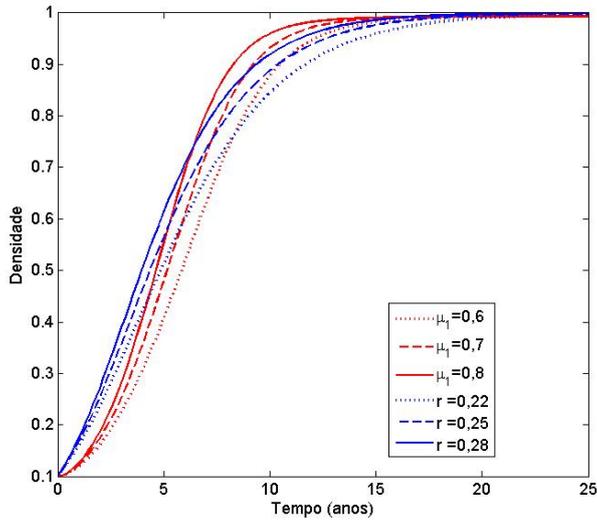


Figura 1: As linhas azuis mostram o crescimento das células mediante o tipo logístico generalizado, tendo como referência os dados em [28] com a taxa de crescimento $b = 1,3$, e as linhas vermelhas mostram o crescimento mediante a função $F(\bar{n}, \bar{f})$ com parâmetros da Tabela 1, com $\theta_1 = 0,9$, $\omega = 0,05$ e variando μ_1 com os valores indicados.

Na figura 1 podemos notar que as faixas entre as linhas azuis e vermelhas não são muito distantes, quando r assume valores de 0,22 a 0,98, sendo r um valor que descreve a amortização do crescimento das células tumorais. Também tomamos os valores para μ_1 na faixa de 0,6 a 0,8, sendo estes valores os mais utilizados neste trabalho, como também nos artigos de referência [24, 29, 30].

2.2 ANÁLISE DE MODELOS JÁ PROPOSTOS POR OUTROS AUTORES

2.2.1 Modelo sem remodelação da matriz extracelular

Nos modelos que se seguem, consideramos o crescimento das células tumorais conforme apresentado no início do capítulo, isto é:

$$F(\bar{n}, \bar{f}) = \bar{\mu}_1 \bar{n} (1 - \bar{\beta}_1 \bar{n} - \bar{\beta}_2 \bar{f}).$$

Neste caso, não consideramos nenhum tipo de remodelação, isto é, quando $P(\bar{n}, \bar{f}) = 0$. As macromoléculas da ECM são degradadas pelas MDE, por exemplo, as MMP são proteases essenciais na degradação e remodelação de todos os componentes estruturais da ECM [18, 21, 22, 23].

O mecanismo de atuação da enzima 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. Assumimos que as MDE degradam a ECM por contacto, considerando:

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

Como já foi mencionado, as células cancerígenas são as que induzem a degradação da ECM mediante a secreção das MDE [18, 23]. Portanto, a produção das enzimas seria $\bar{\xi} \bar{n}$. Consideramos um crescimento limitado pela capacidade de suporte das próprias enzimas, teríamos um crescimento tipo logístico, sendo do tipo:

$$G(\bar{n}, \bar{m}) = \bar{\xi} \bar{n} (1 - \bar{\epsilon} \bar{m}).$$

As MDE também passam por alguma forma de decomposição ou inibição (passiva ou ativa), podendo atuar inibidores de enzimas como os TIMP ou uma desnaturação. Assumindo uma inibição natural dada por um decaimento exponencial, consideramos:

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

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

$$\begin{aligned} \frac{d\bar{n}}{dt} &= \bar{\mu}_1\bar{n}(1 - \bar{\beta}_1\bar{n} - \bar{\beta}_2\bar{f}), \\ \frac{d\bar{f}}{dt} &= -\bar{\delta}\bar{m}\bar{f}, \\ \frac{d\bar{m}}{dt} &= \bar{\zeta}\bar{n}(1 - \bar{\epsilon}\bar{m}) - \omega\bar{m}. \end{aligned} \quad (2)$$

A taxa de proliferação das células cancerígenas é denotado por $\bar{\mu}_1$, a taxa de degradação da ECM por $\bar{\delta}$, a taxa de decaimento das ECM por $\bar{\omega}$, a taxa de produção das MDE por $\bar{\zeta}$ e a capacidade de suporte das MDE por $\bar{\epsilon}$.

Normalizamos o sistema considerando a mudança de variáveis:

$$n = \bar{\beta}_1\bar{n}, \quad f = \bar{\beta}_2\bar{f}, \quad m = \bar{\epsilon}\bar{m}, \quad \delta = \frac{\bar{\delta}}{\bar{\epsilon}}, \quad \zeta = \frac{\bar{\zeta}\bar{\epsilon}}{\bar{\beta}_1}.$$

O modelo normalizado é o seguinte:

$$\begin{aligned} \frac{dn}{dt} &= \mu_1n(1 - n - f), \\ \frac{df}{dt} &= -\delta mf, \\ \frac{dm}{dt} &= \zeta n(1 - m) - \omega m. \end{aligned} \quad (3)$$

Sendo a região positivamente invariante do sistema (3):

$$\Omega_1 = \{(n, f, m) \in \mathbb{R}^3 : 0 \leq n, 0 \leq f, 0 \leq m \leq 1, 0 \leq n + f \leq 1\}.$$

Vamos verificar a invariância da região mediante as desigualdades mostradas a seguir:

$$\left. \frac{dn}{dt} \right|_{n=0} = 0, \quad \left. \frac{df}{dt} \right|_{f=0} = 0,$$

portanto, estas duas igualdades implicam que as trajetórias que passam pelo plano $n = 0$ ou $f = 0$ permanecem em aqueles planos.

$$\left. \frac{dm}{dt} \right|_{m=0} = \zeta n \geq 0, \quad \left. \frac{dm}{dt} \right|_{m=1} = -\omega < 0,$$

então, as trajetórias que passam pelo plano $m = 0$ permanecem no plano $m = 0$ quando

$n = 0$ ou tem direção positiva, em relação ao plano $m = 0$, se $n \neq 0$. As trajetórias que passam por o plano $m = 1$ têm direção negativa em relação ao mesmo plano.

$$\left. \frac{d(n+f)}{dt} \right|_{n+f=1} = -\delta m f \leq 0,$$

assim, se as trajetórias pasam pelo plano $n+f=1$ permanecem nesse plano quando $m=0$ ou $f=0$. No outro caso têm direção negativa em relação ao plano $n+f=1$.

Obtemos assim, que a região Ω_1 é positivamente invariante, isto é, para toda solução do sistema (3), φ , temos que $\varphi(t) \in \Omega_1$ para todo $t \geq t_0$, se a condição inicial $x_0 \in \Omega_1$ com $\varphi(t_0) = x_0$.

A região Ω_1 , com suas respectivas direções, é apresentada na Figura 2.

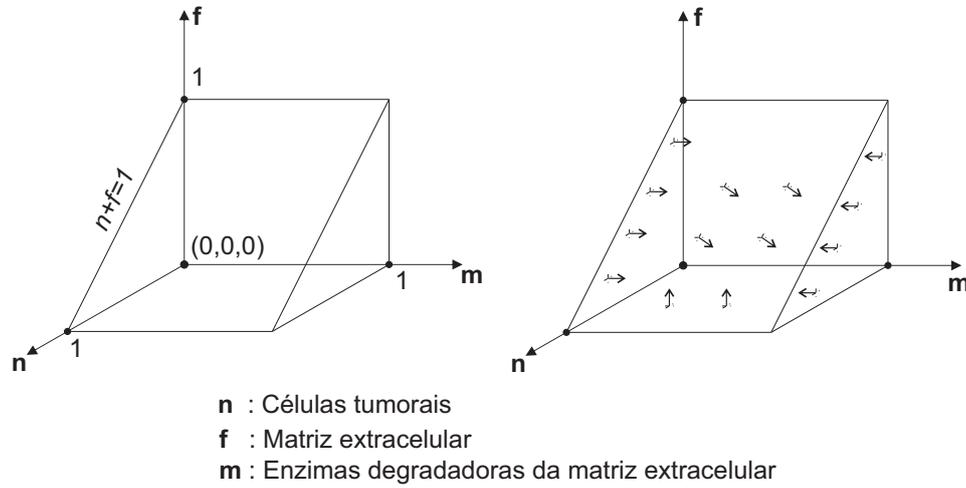


Figura 2: Os dois gráficos representam a região positivamente invariante Ω_1 . O gráfico da direita mostra a região com suas direções nos planos $n = 0$, $m = 0$, $m = 1$, $f = 0$ e $n + f = 1$.

Analizemos, agora, a estabilidade local. Para isso, obtemos pontos críticos que são dados pelas soluções do sistema (4).

$$\begin{aligned} \mu_1 n(1 - n - f) &= 0, \\ -\delta m f &= 0, \\ \xi n(1 - m) - \omega m &= 0. \end{aligned} \tag{4}$$

Obtendo os pontos críticos $(n, f, m) = (1, 0, \frac{\xi}{\xi + \omega})$ e $(n, f, m) = (0, f_0, 0)$, com $0 \leq f_0 \leq 1$.

A matriz jacobiana é:

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

Substituindo no ponto $(n, f, m) = (0, f_0, 0)$:

$$J(0, f_0, 0) = \begin{bmatrix} \mu_1(1 - f_0) & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -\delta f_0 \\ \xi & 0 & -\omega \end{bmatrix}.$$

Notemos que o ponto $(f, n, m) = (0, f_0, 0)$ não é um ponto de equilíbrio hiperbólico.

Desta forma, segundo o teorema de Hartman-Grobman (ver Apêndice), não é possível analisar a estabilidade através do sistema linearizado em torno do ponto de equilíbrio. Mas podemos fazer outra análise considerando $\varphi = (\varphi_1, \varphi_2, \varphi_3)$ a solução do sistema (3) e o ponto $\bar{x} = (x_1, x_2, x_3)$ suficientemente próximo do ponto $(0, f_0, 0)$, no interior da região invariante.

Observamos que $\varphi(t, \bar{x})$ em algum momento vai sair da vizinhança que contém o ponto \bar{x} , pois φ_1 cresce $\left(\frac{d\varphi_1(t)}{dt} = \mu_1\varphi_1(t)(1 - \varphi_1(t) - \varphi_2(t)) > 0\right)$ quando $x_1 = \varphi_1(0, \bar{x}) > 0$ e φ_2 decresce ou permanece constante $\left(\frac{d\varphi_2(t)}{dt} \leq 0\right)$. Portanto, o ponto é instável.

No ponto $\left(1, 0, \frac{\xi}{\xi + \omega}\right)$, a matriz jacobiana é dada por:

$$J\left(1, 0, \frac{\xi}{\xi + \omega}\right) = \begin{bmatrix} -\mu_1 & -\mu_1 & 0 \\ 0 & -\delta \frac{\xi}{\xi + \omega} & 0 \\ \xi\left(1 - \frac{\xi}{\xi + \omega}\right) & 0 & -\xi - \omega \end{bmatrix}.$$

O ponto é localmente estável, pois seus autovalores são sempre negativos, $\lambda_1 = -\mu_1$, $\lambda_2 = -\delta \frac{\xi}{\xi + \omega}$, $\lambda_3 = -\xi - \omega$. A estabilidade resulta quando se degrada a ECM e a densidade da célula cancerígena atinge seu limite no espaço.

2.2.2 Modelo com remodelação da matriz extracelular

A ECM é secretada pelas próprias células que está sustentando, por exemplo, os fibroblastos, que são células presentes em diferentes tipos de tecidos conectivos e

produzem o colágeno, componente estrutural da ECM [14, 16].

Agora, consideramos a regeneração da ECM, assumindo a remodelação proporcional ao espaço disponível e sendo limitada pela competição intra e interespecífica, com uma taxa de proliferação $\bar{\mu}_2$, considerando:

$$P(\bar{n}, \bar{f}) = \bar{\mu}_2(1 - \bar{\beta}_1\bar{n} - \bar{\beta}_2\bar{f}).$$

Assim, a dinâmica da ECM é:

$$\frac{d\bar{f}}{dt} = -\bar{\delta}\bar{m}\bar{f} + \bar{\mu}_2(1 - \bar{\beta}_1\bar{n} - \bar{\beta}_2\bar{f}).$$

Basados nas considerações feitas anteriormente, o modelo que descreve a dinâmica temporal é dado pelo seguinte sistema de equações:

$$\begin{aligned} \frac{d\bar{n}}{dt} &= \bar{\mu}_1\bar{n}(1 - \bar{\beta}_1\bar{n} - \bar{\beta}_2\bar{f}), \\ \frac{d\bar{f}}{dt} &= -\bar{\delta}\bar{m}\bar{f} + \bar{\mu}_2(1 - \bar{\beta}_1\bar{n} - \bar{\beta}_2\bar{f}), \\ \frac{d\bar{m}}{dt} &= \bar{\zeta}\bar{n}(1 - \bar{\epsilon}\bar{m}) - \omega\bar{m}. \end{aligned} \quad (5)$$

Normalizamos o modelo considerando:

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

O modelo normalizado é:

$$\begin{aligned} \frac{dn}{dt} &= \mu_1n(1 - n - f), \\ \frac{df}{dt} &= -\delta mf + \mu_2(1 - n - f), \\ \frac{dm}{dt} &= \zeta n(1 - m) - \omega m. \end{aligned} \quad (6)$$

Sendo a região positivamente invariante do sistema (6), a mesma que a região do sistema (3):

$$\Omega_2 = \{(n, f, m) \in \mathbb{R}^3 : 0 \leq n, 0 \leq f, 0 \leq m \leq 1, 0 \leq n + f \leq 1\}.$$

A verificação da invariança da região é feita de maneira análoga ao que foi feito no sistema (3).

Os pontos críticos, obtidos da mesma forma que na subseção 3.2.1, são $(n, f, m) = (0, 1, 0)$ e $(n, f, m) = \left(1, 0, \frac{\zeta}{\zeta + \omega}\right)$. A matriz jacobiana correspondente é:

$$J = \begin{bmatrix} \mu_1(1 - n - f) - \mu_1n & -\mu_1n & 0 \\ -\mu_2 & -\mu_2 - \delta m & -\delta f \\ \zeta(1 - m) & 0 & -\zeta n - \omega \end{bmatrix}.$$

Substituindo no ponto $(n, f, m) = (0, 1, 0)$ temos:

$$J(0, 1, 0) = \begin{bmatrix} 0 & 0 & 0 \\ -\mu_2 & -\mu_2 & -\delta \\ \xi & 0 & -\omega \end{bmatrix}.$$

Cujos autovalores são $\lambda_1 = 0$, $\lambda_2 = -\mu_2$ e $\lambda_3 = -\omega$. Portanto, não é possível analisar a estabilidade através do método de linearização.

Fazendo uma análise semelhante a do sistema (3), tomando $\bar{x} = (x_1, x_2, x_3)$ com $x_1 > 0$ e $x_2 < 1$ suficientemente próximo do ponto $(0, 1, 0)$, tem-se que $\varphi(t, \bar{x})$, em algum momento vai sair da vizinhança que contém o ponto \bar{x} , já que φ_1 cresce sempre que o valor inicial esteja na região invariante. Portanto, o ponto $(0, 1, 0)$ é localmente instável.

No ponto $\left(1, 0, \frac{\xi}{\xi + \omega}\right)$ a matriz jacobiana é dada por:

$$J\left(1, 0, \frac{\xi}{\xi + \omega}\right) = \begin{bmatrix} -\mu_1 & -\mu_1 & 0 \\ -\mu_2 & -\mu_2 - \delta \frac{\xi}{\xi + \omega} & 0 \\ \xi(1 - \frac{\xi}{\xi + \omega}) & 0 & -\xi - \omega \end{bmatrix}$$

Sendo seus autovalores:

$$\lambda_1 = -(\omega + \xi),$$

$$\lambda_2 = \frac{-\left(\delta \frac{\xi}{\xi + \omega} + \mu_2 + \mu_1\right) + \sqrt{\left(\delta \frac{\xi}{\xi + \omega} + \mu_1 + \mu_2\right)^2 - 4\mu_1 \delta \frac{\xi}{\xi + \omega}}}{2},$$

$$\lambda_3 = \frac{-\left(\delta \frac{\xi}{\xi + \omega} + \mu_2 + \mu_1\right) - \sqrt{\left(\delta \frac{\xi}{\xi + \omega} + \mu_1 + \mu_2\right)^2 - 4\mu_1 \delta \frac{\xi}{\xi + \omega}}}{2}.$$

Os quais são números reais negativos, pois $\left(\delta \frac{\xi}{\xi + \omega} + \mu_1 + \mu_2\right)^2 - 4\mu_1 \delta \frac{\xi}{\xi + \omega} > 0$ (o valor dentro da raiz quadrada). Portanto, o ponto é localmente estável.

2.2.3 Remodelação da ECM e com produção linear das MDE

Agora assumindo que as MDE são liberadas a uma taxa constante $\bar{\xi}$ pelas células cancerígenas \bar{n} , isto é, que há uma relação linear constante entre a densidade das células tumorais e o nível das MDE, sem qualquer efeito limitativo [24, 30], isto é:

$$G(\bar{n}, \bar{m}) = \bar{\xi} \bar{n}.$$

O modelo é o seguinte:

$$\begin{aligned}\frac{d\bar{n}}{dt} &= \bar{\mu}_1\bar{n}(1 - \bar{\beta}_1\bar{n} - \bar{\beta}_2\bar{f}), \\ \frac{d\bar{f}}{dt} &= -\bar{\delta}\bar{m}\bar{f} + \bar{\mu}_2(1 - \bar{\beta}_1\bar{n} - \bar{\beta}_2\bar{f}), \\ \frac{d\bar{m}}{dt} &= \bar{\zeta}\bar{n} - \omega\bar{m}.\end{aligned}\tag{7}$$

Normalizamos o modelo considerando:

$$n = \bar{\beta}_1\bar{n}, f = \bar{\beta}_2\bar{f}, m = \bar{m}, \delta = \frac{\bar{\delta}}{\bar{e}}, \zeta = \frac{\bar{\zeta}}{\bar{\beta}_1}, \mu_1 = \bar{\mu}_1, \mu_2 = \bar{\mu}_2\bar{\beta}_2.$$

Obtemos o modelo normalizado:

$$\begin{aligned}\frac{dn}{dt} &= \mu_1n(1 - n - f), \\ \frac{df}{dt} &= -\delta mf + \mu_2(1 - n - f), \\ \frac{dm}{dt} &= \zeta n - \omega m.\end{aligned}\tag{8}$$

Sendo a região positivamente invariante do sistema (8):

$$\Omega_3 = \{(n, f, m) \in \mathbb{R}^3 : 0 \leq n, 0 \leq f, 0 \leq m \leq \frac{\zeta}{\omega}, 0 \leq n + f \leq 1\}.$$

A verificação da invariância da região é feita de maneira análoga ao que foi feito no sistema (3).

Os pontos críticos, os quais são obtidos da mesma forma que na subsecção 3.2.1, são

$$(n, f, m) = (0, 1, 0) \text{ e } (n, f, m) = \left(1, 0, \frac{\zeta}{\omega}\right).$$

A matriz jacobiana correspondente é:

$$J = \begin{bmatrix} \mu_1(1 - n - f) - \mu_1n & -\mu_1n & 0 \\ -\mu_2 & -\mu_2 - \delta m & -\delta f \\ \zeta & 0 & -\omega \end{bmatrix}.$$

No ponto $(0, 1, 0)$ temos:

$$J(0, 1, 0) = \begin{bmatrix} 0 & 0 & 0 \\ -\mu_2 & -\mu_2 & -\delta \\ \zeta & 0 & -\omega \end{bmatrix}.$$

Logo os autovalores são $\lambda_1 = 0$, $\lambda_2 = -\mu_2$ e $\lambda_3 = -\omega$. Fazendo uma análise análoga ao modelo da seção anterior, obtemos que o ponto $(0, 1, 0)$ é localmente instável.

No ponto $(1, 0, \frac{\bar{\xi}}{\omega})$ a matriz jacobiana é dada por:

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

Sendo seus autovalores:

$$\begin{aligned} \lambda_1 &= -\omega, \\ \lambda_2 &= \frac{-\left(\delta \frac{\bar{\xi}}{\omega} + \mu_2 + \mu_1\right) + \sqrt{\left(\delta \frac{\bar{\xi}}{\omega} + \mu_1 + \mu_2\right)^2 - 4\mu_1 \delta \frac{\bar{\xi}}{\omega}}}{2}, \\ \lambda_3 &= \frac{-\left(\delta \frac{\bar{\xi}}{\omega} + \mu_2 + \mu_1\right) - \sqrt{\left(\delta \frac{\bar{\xi}}{\omega} + \mu_1 + \mu_2\right)^2 - 4\mu_1 \delta \frac{\bar{\xi}}{\omega}}}{2}. \end{aligned}$$

Os quais são reais negativos, pois $\left(\delta \frac{\bar{\xi}}{\omega} + \mu_1 + \mu_2\right)^2 - 4\mu_1 \delta \frac{\bar{\xi}}{\omega} > 0$ (o valor dentro da raiz quadrada). Portanto, o ponto $(1, 0, \frac{\bar{\xi}}{\omega})$ é localmente estável.

2.3 MODELO COM COMPETIÇÕES DIFERENTES

Propomos nesta seção um modelo que considera outro crescimento da remodelação da ECM, já que pode ser distinta a competição entre as células tumorais e a ECM como considerado no modelo de Anderson et al. [30]. Isso pode favorecer o crescimento das células tumorais ou da regeneração da ECM, ou seja, estamos considerando aqui que a competição inter e intraespecífica podem ser diferentes, mas tendo como condição $0 \leq \bar{\theta}_1 \bar{n} + \bar{\theta}_2 \bar{f}$ e assim resulta:

$$P(\bar{n}, \bar{f}) = \bar{\mu}_2(1 - \bar{\theta}_1 \bar{n} - \bar{\theta}_2 \bar{f}).$$

O modelo é o seguinte:

$$\begin{aligned} \frac{d\bar{n}}{dt} &= \bar{\mu}_1 \bar{n}(1 - \bar{\beta}_1 \bar{n} - \bar{\beta}_2 \bar{f}), \\ \frac{d\bar{f}}{dt} &= -\bar{\delta} \bar{m} \bar{f} + \bar{\mu}_2(1 - \bar{\theta}_1 \bar{n} - \bar{\theta}_2 \bar{f}), \\ \frac{d\bar{m}}{dt} &= \bar{\xi} \bar{n}(1 - \bar{\epsilon} \bar{m}) - \omega \bar{m}. \end{aligned} \tag{9}$$

Para normalizar o sistema consideramos:

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

Obtemos o modelo normalizado:

$$\begin{aligned}\frac{dn}{dt} &= \mu_1 n(1 - n - f), \\ \frac{df}{dt} &= -\delta m f + \mu_2(1 - \theta_1 n - \theta_2 f), \\ \frac{dm}{dt} &= \xi n(1 - m) - \omega m.\end{aligned}\tag{10}$$

Sendo a região positivamente invariante do sistema (10):

$$\Omega_4 = \{(n, f, m) \in \mathbb{R}^3 : 0 \leq n, 0 \leq f, 0 \leq m \leq 1, 0 \leq n + f \leq 1 \vee 0 \leq \theta_1 n + \theta_2 f \leq 1 \text{ com } \theta_1 \leq 1\}.$$

Vamos verificar a invariância da região mediante as desigualdades mostradas a seguir:

$$\left. \frac{dn}{dt} \right|_{n=0} = 0, \quad \left. \frac{df}{dt} \right|_{f=0} = \mu_2(1 - \theta_1 n) \geq 0,$$

portanto, as trajetórias que passam pelo plano $n = 0$ permanecem nesse plano. E as trajetórias que passam pelo plano $f = 0$, quando $n = \frac{1}{\theta_1}$, permanecem nesse plano ou

no outro caso, se $n < \frac{1}{\theta_1}$, têm direção positiva em relação ao plano $f = 0$.

$$\left. \frac{dm}{dt} \right|_{m=0} = \xi n \geq 0, \quad \left. \frac{dm}{dt} \right|_{m=1} = -\omega < 0,$$

assim, se as trajetórias passam pelo plano $m = 0$, então as trajetórias permanecem nesse plano se $n = 0$, no outro caso têm direção positiva em relação ao plano $m = 0$. Quando as trajetórias passam pelo plano $m = 1$, as trajetórias têm direção negativa em relação ao mesmo plano.

Quando analisamos o comportamento das trajetórias nos planos $n + f = 1$ e $\theta_1 n + \theta_2 f = 1$ temos duas possibilidades:

Quando $\theta_2 > 1$, caso no qual analisamos os dois planos, $n + f = 1$ e $\theta_1 n + \theta_2 f = 1$.

$$\left. \frac{d(n+f)}{dt} \right|_{n+f=1} = -\delta m f + \mu_2(1 - \theta_1 n - \theta_2 f) \leq 0, \text{ quando } n \times f \in [0, \frac{1 - \theta_2}{\theta_1 - \theta_2}] \times [\frac{\theta_1 - 1}{\theta_1 - \theta_2}, 1],$$

pois $1 - \theta_1 n - \theta_2 f \leq 0$, se $n \times f \in [0, \frac{1 - \theta_2}{\theta_1 - \theta_2}] \times [\frac{\theta_1 - 1}{\theta_1 - \theta_2}, 1]$.

$$\text{E } \left. \frac{d(\theta_1 n + \theta_2 f)}{dt} \right|_{\theta_1 n + \theta_2 f = 1} = \theta_1 \mu_1 n(1 - n - f) - \theta_2 \delta m f \leq 0,$$

quando $n \times f \in [\frac{1 - \theta_2}{\theta_1 - \theta_2}, \frac{1}{\theta_1}] \times [0, \frac{\theta_1 - 1}{\theta_1 - \theta_2}]$, já que neste caso $1 - n - f \leq 0$.

Obtemos assim que as trajetórias que passam pelo plano $n + f = 1$ (resp. $\theta_1 n + \theta_2 f = 1$), quando $n \times f \in [0, \frac{1 - \theta_2}{\theta_1 - \theta_2}] \times [\frac{\theta_1 - 1}{\theta_1 - \theta_2}, 1]$ (resp. $n \times f \in [\frac{1 - \theta_2}{\theta_1 - \theta_2}, \frac{1}{\theta_1}] \times [0, \frac{\theta_1 - 1}{\theta_1 - \theta_2}]$), permanecem nessa parte do plano ou têm direção negativa em relação ao mesmo plano.

Quando $\theta_2 \leq 1$, no qual não consideramos mais $0 \leq n + f \leq 1$. Sendo assim, obtemos:

$$\left. \frac{d(\theta_1 n + \theta_2 f)}{dt} \right|_{\theta_1 n + \theta_2 f = 1} = \theta_1 \mu_1 n (1 - n - f) - \theta_2 \delta m f \leq 0,$$

 pois se $\theta_1 n + \theta_2 f = 1$, então $1 - n - f \leq 0 \quad \forall (n, f, m) \in \Omega_4$.

Neste caso obtemos que as trajetórias que passam pelo plano $\theta_1 n + \theta_2 f = 1$, têm direção negativa em relação ao mesmo plano ou permanecem nesse plano.

Portanto, verificamos que a região Ω_4 é positivamente invariante. As duas possibilidades da região Ω_4 são apresentadas na Figura 3.

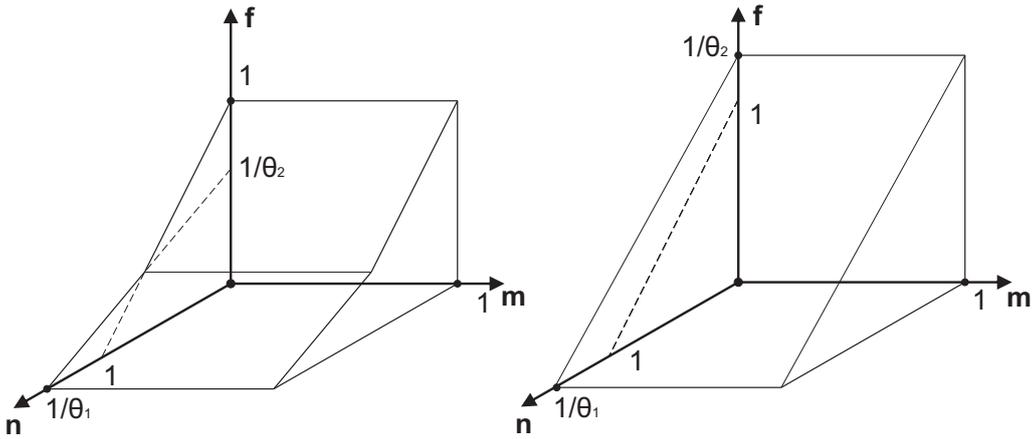


Figura 3: Os dois gráficos representam a região positivamente invariante Ω_4 . O gráfico da esquerda é o caso no qual $\theta_2 > 1$ e o gráfico da direita quando $\theta_2 < 1$.

Quando $\theta_1 > 1$, tem-se um caso prejudicial para a ECM uma vez que obtemos valores negativos para a mesma, o que não teria sentido biológico. Sendo assim, Ω_4 seria uma região biologicamente inviável.

Procurando os pontos críticos, igualando as equações do sistema (10) a zero, obtemos o ponto trivial $(n, f, m) = \left(0, \frac{1}{\theta_2}, 0\right)$. Os outros pontos críticos se obtém da equação:

$$E(n) = \tilde{a}n^2 + \tilde{b}n + \tilde{c}, \tag{11}$$

sendo:

$$\tilde{a} = \zeta(\theta_2 - \theta_1) + \chi,$$

$$\tilde{b} = \zeta(1 - \theta_2) + \omega(\theta_2 - \theta_1) - \chi,$$

$$\tilde{c} = \omega(1 - \theta_2).$$

Dependendo de suas raízes positivas, podem existir no máximo três pontos críticos no sistema (10). Agora, se colocamos como n_- e n_+ as raízes da equação (11), temos

(n_-, f_-, m_-) e (n_+, f_+, m_+) os possíveis pontos críticos, que satisfazem as seguintes relações:

$$f_{\pm} = 1 - n_{\pm} \text{ e } m_{\pm} = \frac{\xi n_{\pm}}{\xi n_{\pm} + \omega}.$$

Note que, para que exista f_{\pm} na região positiva, é necessário que $n_{\pm} \leq 1$, o que garantiremos mais adiante.

Para simplificar a análise consideremos agora:

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

Temos 5 casos a serem considerados:

- i) Se $a \geq 0, b > 0$. Analisamos o discriminante Δ da equação quadrática (11) gerada quando $E(n) = 0$. 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 χ_- e χ_+ as raízes da equação $\Delta = 0$ e tendo a χ como variável.

Como queremos soluções positivas devemos ter $\tilde{b} < 0$, isto é, $\xi b + \omega a < \chi$. Já que $\chi_- \leq \xi b + \omega a \leq \chi_+$ resulta que a equação (11) tem dois valores n_- e n_+ se $\chi_+ \leq \chi$. Consequentemente, obtemos mais dois pontos de equilíbrio (n_-, f_-, m_-) e (n_+, f_+, m_+) .

- ii) Se $a > 0, b < 0$. Assim temos $\tilde{a} > 0$ e $\tilde{c} < 0$, logo que $n_- < 0 < n_+$, o que nos dá o ponto de equilíbrio (n_+, f_+, m_+) .

- iii) Se $a < 0, b > 0$. Se $\tilde{a} < 0$ não temos mais um ponto de equilíbrio.

Agora se $\tilde{a} > 0$, quer dizer, se $\frac{\chi}{\xi} > -a$ sempre se obtém $\Delta > 0$, mas como desejamos obter soluções positivas deve acontecer $\tilde{b} < 0$, isto é, $\frac{\xi b - \chi}{\omega} < -a$. Consequentemente, se $\frac{\xi b - \chi}{\omega} < -a < \frac{\chi}{\xi}$ obtemos os pontos críticos (n_-, f_-, m_-) e (n_+, f_+, m_+) .

- iv) Se $a > 0, b = 0$. Obtemos $n_- = 0$ e $n_+ = \frac{\chi - \omega a}{\xi a + \chi}$ se $\frac{\chi}{\omega} > a$.

Aqui $n_- = 0$ gera ao ponto trivial. Portanto, no máximo, teríamos dois pontos críticos do sistema (10).

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 $b = 0$, logo $\theta_1 > 1$. Quando $a = 0$ e $b = 0$ voltamos ao modelo da subseção 3.2.2 que tem os pontos críticos $(0, 1, 0)$ e $(1, 0, \frac{\xi}{\xi + \omega})$.

Os gráficos das Figuras 4 e 5 exibem alguns dos comportamentos da equação quadrática (11) para diferentes casos.

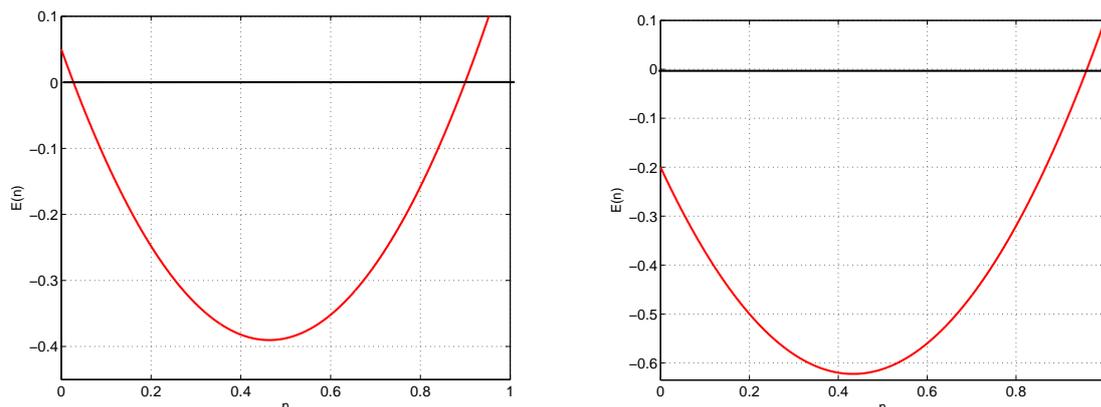


Figura 4: O gráfico da esquerda é o caso (i), na situação em que há três pontos de equilíbrio. O gráfico da direita mostra o caso (ii), no qual apenas dois pontos são obtidos.

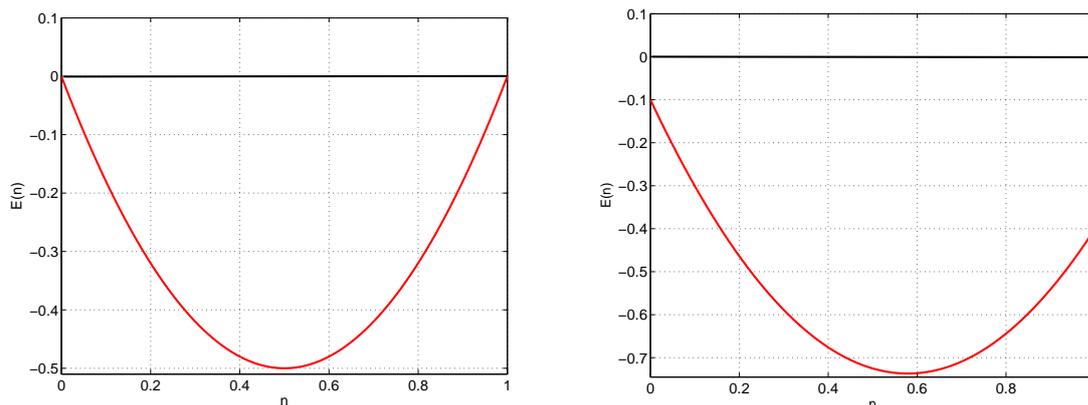


Figura 5: O gráfico da esquerda é o caso que $a = 0$ e $b = 0$. Nesse caso, temos apenas dois pontos de equilíbrio. O gráfico da direita mostra o caso (v), em que não há região invariante.

Na equação (11) temos que $E(1) = (\zeta + \omega)(1 - \theta_1) = (\zeta + \omega)(a + b)$. Dos gráficos mostrados nas Figuras 4 e 5, podemos notar a relevância que a condição $\theta_1 \leq 1$ (ou $a + b \geq 0$) é necessária para obter $E(1) \geq 0$. O que vai garantir que $n_-, n_+ \leq 1$.

Agora vamos fazer a análise de estabilidade local dos pontos de equilíbrio. A matriz jacobiana do sistema (10) é:

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

No ponto $(0, \frac{1}{\theta_2}, 0)$ obtemos:

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

Aqui o ponto é estável quando $1 > \theta_2$ 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:

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

Assim $P(\lambda) = a_1 \lambda^3 + a_2 \lambda^2 + a_3 \lambda + a_4$,

com:

$$a_1 = 1,$$

$$a_2 = \mu_2 \theta_2 + \delta m^* + \mu_1 n^* + \zeta n^* + \omega,$$

$$a_3 = (\zeta n^* + \omega)(\mu_2 \theta_2 + \delta m^* + \mu_1 n^*) + \mu_1 n^* \delta m^* + \mu_1 \mu_2 n^* a,$$

$$a_4 = \mu_1 n^* [(\zeta n^* + \omega) \mu_2 a + \delta(m^*(\zeta n^* + \omega) - \zeta(1 - m^*)f^*)].$$

Para realizar a análise de estabilidade dos pontos críticos utilizamos o critério de Routh–Hurwitz. Se o polinômio mônico cumpre as condições do critério (ver Apêndice), então as raízes têm parte real negativa, o que garante a estabilidade do ponto a considerar.

Neste polinômio temos que $a_1 = 1, a_2 = \mu_2\theta_2 + \delta m^* + \mu_1 n^* + \zeta n^* + \omega > 0$.

Para analisar o sinal de a_4 vamos escrever m^* e f^* em função de n^* , resultando:

$$a_4 = D(n^*)n^*\mu_1,$$

sendo

$$D(n^*) = [\zeta^2\mu_2a + \delta\zeta^2](n^*)^2 + (2\zeta\omega\mu_2a + 2\delta\zeta\omega)n^* + \omega(\omega\mu_2a - \zeta\delta). \quad (12)$$

Se $a > 0$, temos dois casos. Primeiro, quando $a > \frac{\chi}{\omega}$, resulta $D(n^*) > 0$ e consequentemente $a_4 > 0$. Agora, se $a < \frac{\chi}{\omega}$, sempre resulta $\Delta_D > 0$ e devemos ter que $n^* > n_2$ para que $a_4 > 0$, sendo n_1, n_2 as raízes da equação (12) quando $D(n^*) = 0$.

Se $a < 0$, quando $\frac{\chi}{\zeta} > -a$, resulta sempre $\Delta_D > 0$ e obtemos $a_4 > 0$ se $n^* > n_2$.

Quando $\frac{\chi}{\zeta} < -a$, temos que $D(n^*) < 0$, assim $a_4 < 0$.

Neste caso, observamos que se $a_4 < 0$, o polinômio cúbico $P(\lambda)$ tem um autovalor positivo e, portanto, teríamos que o ponto não é estável.

Se $a = 0$ obtemos que $a_4 > 0$ quando $n^* > n_2$.

Agora, devemos analisar quando podemos obter $a_2a_3 - a_4 > 0$.

$$\begin{aligned} a_2a_3 - a_4 &= (\mu_2\theta_2 + \delta m^* + \mu_1 n^* + \zeta n^* + \omega)[(\zeta n^* + \omega)(\mu_2\theta_2 + \delta m^* + \mu_1 n^*) + \mu_1 n^* \delta m^* + \\ &\mu_1 \mu_2 n^* a] - \mu_1 n^* [(\zeta n^* + \omega)\mu_2 a + \delta(m^*(\zeta n^* + \omega) - \zeta(1 - m^*)f^*)] \\ &= (\mu_2 + \delta m^*)(\zeta n^* + \omega)^2 + (\zeta n^* + \omega)(\mu_2 + \delta m^* + \mu_1 n^*) + \delta m^* \mu_1 n^* + \mu_1 \mu_2 n^* a \\ &+ \mu_1 n^* [(\zeta n^* + \omega)^2 + (\zeta n^* + \omega)(\mu_2 + \delta m^* + \mu_1 n^*) + \delta m^* \mu_1 n^* + \mu_1 \mu_2 n^* a] + \mu_1 n^* \delta \zeta (1 - m^*) f^* \delta. \end{aligned}$$

Portanto, se $a \geq 0$ resulta $a_2a_3 - a_4 > 0$.

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

$$\bar{a}^* = \frac{(\zeta n^* + \omega)^2 + (\zeta n^* + \omega)(\mu_2\theta_2 + \delta m^* + \mu_1 n^*) + \delta m^* \mu_1 n^*}{\mu_1 \mu_2 n^*} > -a \text{ para que } a_2a_3 - a_4 > 0.$$

Podemos, assim, determinar a estabilidade dos cinco casos, considerando os seguintes valores:

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

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

$$n_2 = \frac{-(\omega\mu_2a + \delta\omega) + \sqrt{(\omega\mu_2a + \delta\omega)^2 - (\mu_2a + \delta)(\omega\mu_2a - \xi\delta)\omega}}{\xi(\mu_2a + \delta)}.$$

Fazendo o resumo segundo os casos:

i) $a \geq 0, b > 0$. Aqui o ponto $(0, \frac{1}{\theta_2}, 0)$ é 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 duas pontos estáveis.

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

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

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

Ademais temos o ponto estacionario (n_+, f_+, m_+) , que é estável se $a > \frac{\chi}{\omega}$.

Agora, se $a < \frac{\chi}{\omega}$, temos mais duas opções. Quando $n_+ > n_2$ o ponto é estável, mas se $n_+ < n_2$, ele é instável.

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

Se $\frac{\chi}{\xi} < -a$ temos um único ponto de equilíbrio, o trivial.

Se $\frac{\xi b - \chi}{\omega} < -a < \frac{\chi}{\xi}$ temos mais dois pontos de equilíbrio cuja estabilidade é dada pelas seguintes condições:

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

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

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

v) $a \leq 0, b \leq 0$ (exeto no caso de $a = 0, b = 0$). Não há região invariante que seja biologicamente viável.

2.4 COMENTÁRIOS DO CAPÍTULO

Neste capítulo propomos um modelo geral para o crescimento de tumores, que abrange modelos anteriores cujas dinâmicas estudamos nas primeiras seções.

A generalização desses modelos considera a interação entre células tumorais e a matriz extracelular.

O resultado mais importante 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 a competição da ECM com as células tumorais é maior que a competição intraespecífica da ECM, a taxa relativa dessa competição nos dá uma estimativa da severidade do tumor.
- 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).
- Na Figura 6 descrevemos a dinâmica em relação a (a, b) que tem como bifurcação o ponto $(a, b) = (0, 0)$.

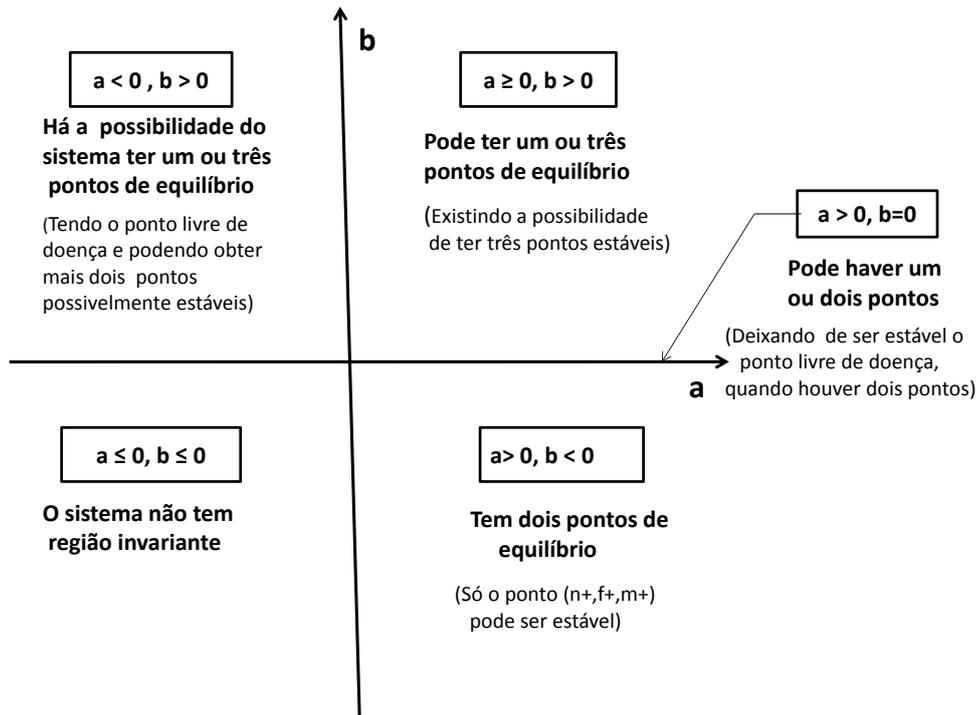


Figura 6: Dinâmica do sistema em relação aos valores a e b .

3 | SIMULAÇÕES

Os seguintes resultados numéricos foram obtidos utilizando o software MATLAB. O sistema de equações foi resolvido através do Método Numérico de Runge-Kutta de ordem 4.

Os resultados apresentados nesta seção são comparados com os obtidos pelos autores mencionados nos artigos [24, 29, 30]. A fim de comparar e contrastar os resultados com modelos matemáticos anteriores, vamos considerar diferentes valores nos parâmetros. Para simplificar, alguns desses parâmetros foram considerados nulos nesses trabalhos [24, 29, 30]. Vamos considerar estes parâmetros não nulos, embora não tenhamos nenhuma maneira, no momento, de se estimar os parâmetros cinéticos δ , ω e ξ , já que estes são muito difíceis de obter experimentalmente. A partir da interpretação dada anteriormente os valores de ω e ξ devem ser menores do que a unidade, considerando o modelo já normalizado, para que a produção de enzimas não seja em escala maior, e também que o decaimento natural não seja maior que a reprodução de enzimas, isto é, assumimos que $\omega \leq \xi < 1$.

Nas seguintes simulações foram utilizados os valores dos parâmetros indicados na Tabela 1, as mudanças dos valores são explicitamente colocadas em cada simulação.

Tabela 1: Parâmetros usados na simulação numérica do modelo.

Parâmetro	Significado	Valor
μ_1	Taxa de proliferação das células cancerígenas	0,75
μ_2	Taxa de renovação da ECM	0,5
δ	Taxa de degradação da ECM	10
θ_1	Relação das competições ECM/tumor e tumor/tumor	1
θ_2	Relação das competições ECM/ECM e ECM/tumor	1
ξ	Taxa de produção das MDE	0,1
ω	Taxa de decaimento das MDE	0,1

Agora analisemos alguns possíveis cenários. Primeiro vamos mostrar dois gráficos utilizando dados dos artigos de Gerish e Enderling, onde eles simplificam o modelo colocando zero em alguns parâmetros. Vejamos primeiro no caso de Gerish et al. [24].

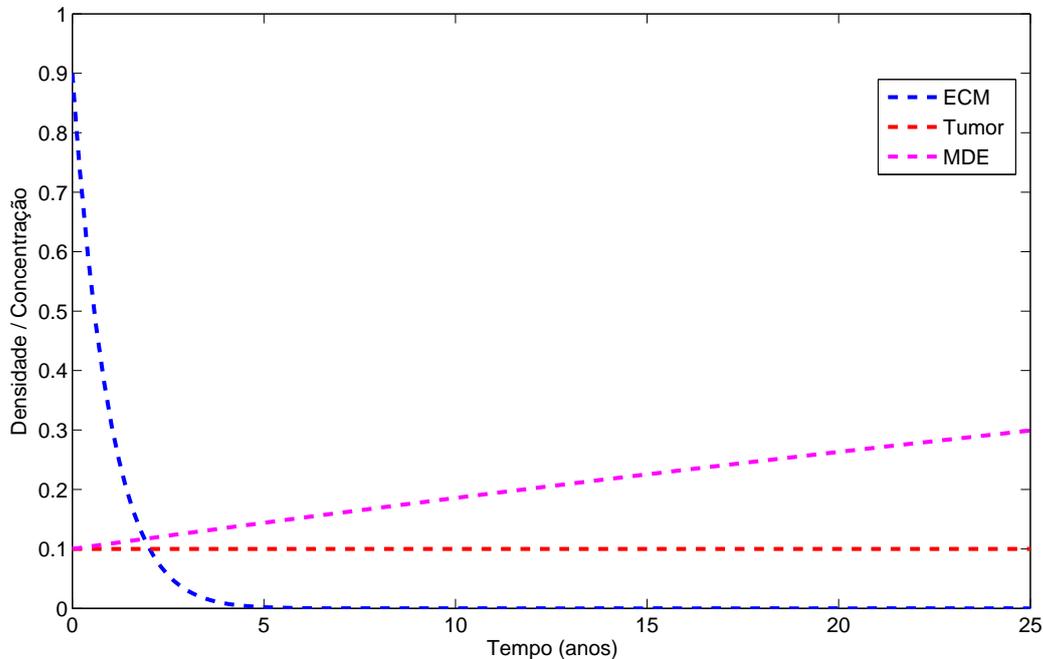


Figura 7: Parâmetros utilizados no modelo de Gerish, considerado sem proliferação das células tumorais ($\mu_1 = 0$), sem remodelação da ECM ($\mu_2 = 0$) e sem produção MDE ($\omega = 0$). Os demais parâmetros foram tomados da Tabela 1. Note-se que a densidade do tumor permanece constante.

Vemos que em Gerish et al. [24], Figura 7, não é considerado o crescimento das células tumorais, nem a remodelação da ECM.

A degradação da ECM e a produção das MDE é considerada, e elas fazem que o decaimento da ECM seja rápido, aproximadamente uns 4,5 anos. As MDE continuarão crescendo até ficar esdrúveis ao atingir o valor 1, sem ter impacto no sistema, pois não temos mais células não tumorais.

Na Figura 8, no caso do Enderling et al. [29], já estamos considerando o crescimento das células tumorais, mas não a remodelação da ECM nem a degradação das MDE, como no caso do Gerish et al. [24]. Este caso é mais próximo da realidade, pois considera $\mu_1 = 0,75$ que é um valor razoável para o crescimento de tumores em mamas.

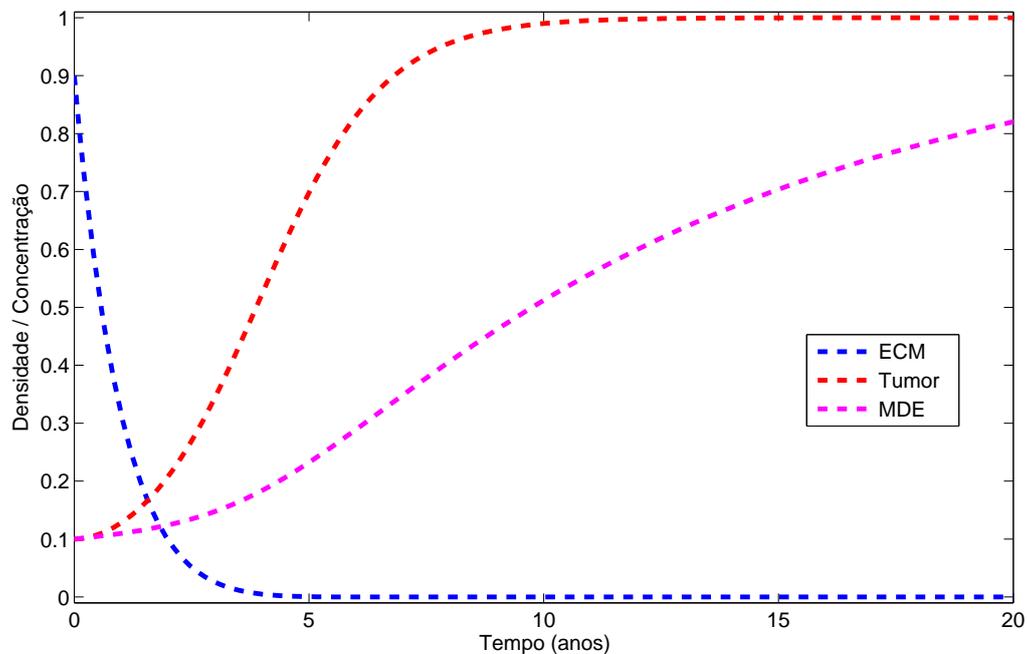


Figura 8: Parâmetros utilizados no trabalho de Enderling, no qual é considerada a reprodução das células tumorais ($\mu_1 \neq 0$), mas sem considerar a remodelação da ECM ($\mu_2 = 0$), nem a degradação das MDE ($\omega = 0$). Os demais parâmetros são dados na Tabela 1.

Podemos observar, na Figura 8, que ao crescer as células tumorais atingem seu limite, mas não tem impacto considerável sobre o decaimento da ECM em comparação com a simulação anterior, já que o crescimento das MDE (o que realmente afeta a ECM) é praticamente o mesmo nos dois primeiros anos, mas depois o crescimento das MDE afeta mais a ECM o que faz que o decaimento seja um pouco mais rápido, mas similar ao caso do Gerish et al. [24].

3.1 O MODELO COM COMPETIÇÕES DIFERENTES

Para o modelo que propomos vamos considerar a remodelação da ECM, já justificada no capítulo 2, colocando um valor distinto de zero para o parâmetro μ_2 . Por outro lado, sabemos que o crescimento das células tumorais é certamente maior quando comparada com a remodelação. Consideramos nos seguintes três gráficos o valor de $\mu_2 = 0,5$, isto é, que o organismo tem uma boa resposta natural. E como já foi comentado no início do capítulo $\omega \leq \zeta$, e neste caso vamos a considerar o valor de 0,1 para ambos.

Com a finalidade de estudar a influência dos parâmetros θ_1 e θ_2 no modelo, vamos variar estes parâmetros nos três gráficos estudados nesta seção.

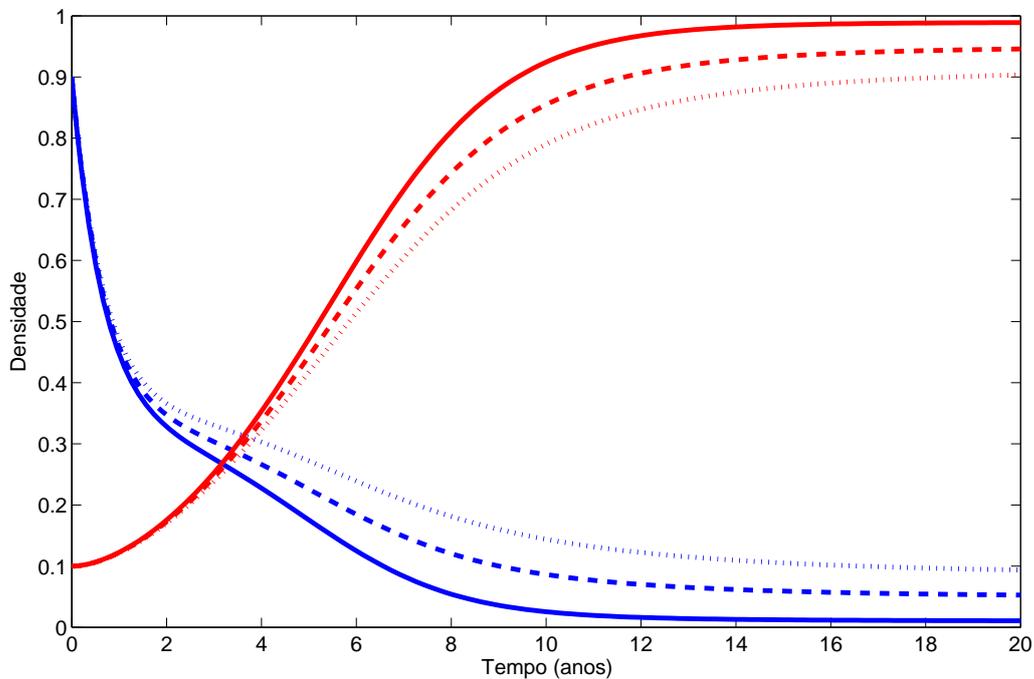


Figura 9: Consideramos nesta simulação, $\theta_2 = 0,92$ e variamos θ_1 tomando os valores 0,9 (linha sólida), 0,5 (linha tracejada) e 0,1 (linha pontilhada). As linhas azuis representam a densidade da ECM e as linhas vermelhas as células tumorais. Os demais parâmetros são dados na Tabela 1.

Na Figura 9 podemos notar que a velocidade de decréscimo da ECM, 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 determi-

nado valor, que é diferente em todos os casos. O parâmetro θ_1 mostra a agressividade que pode ter a doença, ou seja, quanto pode crescer o tumor e também sua velocidade. Tendo em conta os parâmetros considerados na simulação anterior, vamos ver como afeta o parâmetro θ_2 a dinâmica.

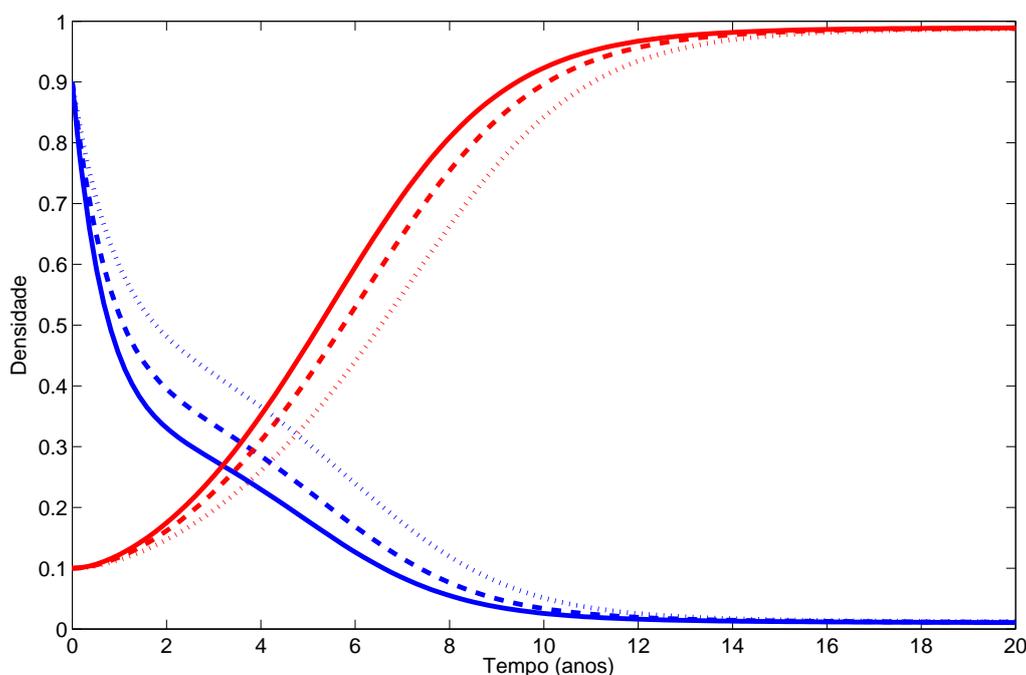


Figura 10: Considerando $\theta_1 = 0,9$ e variando θ_2 com os valores 0,92 (linha sólida), 0,5 (linha tracejada) e 0,1 (linha pontilhada). Os outros parâmetros são dados na Tabela 1.

A velocidade com que decresce a ECM, assim como o crescimento das células tumorais desde um início é bem diferenciada, Figura 10. Nos primeiros anos a doença é prejudicial a medida que θ_2 aumenta. O parâmetro θ_2 faz com que as densidades se alterem, mas não muda o ponto de estabilidade como acontecia com o parâmetro θ_1 .

Agora, quando variamos o parâmetro θ_2 com valores maiores que 1, o decaimento da ECM é mais explícito que nos casos anteriores, Figura 11. A variação do parâmetro não somente fez com que o decaimento seja mais rápido, mas ainda fez que a agressividade do tumor aumente consideravelmente.

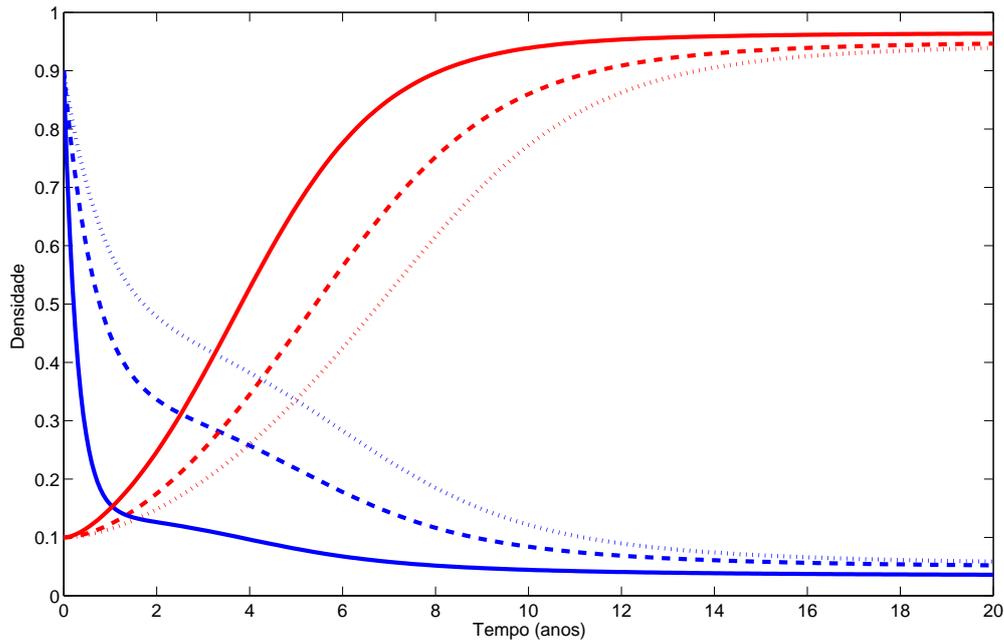


Figura 11: Considerando $\theta_1 = 0,9$ e variando θ_2 com os valores 5 (linha sólida), 1 (linha tracejada) e 0,2 (linha pontilhada). Os outros parâmetros são dados na Tabela 1.

3.2 SEPARATRIZ

Para determinar circunstâncias favoráveis ao controle da doença, apresentamos um dos casos estudados no capítulo anterior, quando há dois pontos de equilíbrio estáveis, sendo um deles o ponto livre de doença.

Na Figura 12 mostramos o caso em que $a > 0$ e $b > 0$ quando há três pontos de equilíbrio, sendo dois deles localmente estáveis. Neste caso existe 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.

Na Figura 13 mostramos duas trajetórias completas que ilustram a situação da Figura 12.

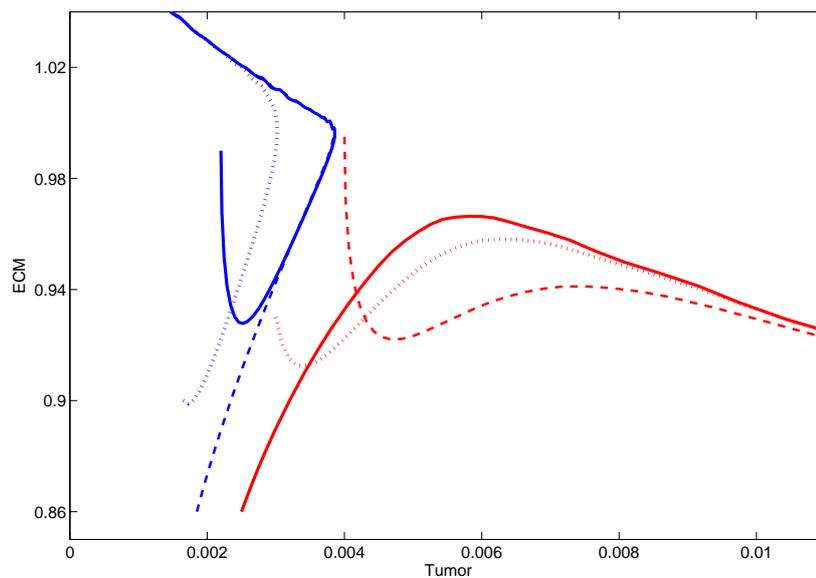


Figura 12: Trajetórias do sistema (10) para diferentes valores iniciais. As linhas azuis estão se dirigindo para o ponto livre de doença $(n, f, m) = (0, 1,08, 0)$ e as linhas vermelhas para o ponto não trivial $(0,9508, 0,04902, 0,4874)$. Os parâmetros são dados pela Tabela 1, com $\theta_1 = 0,5$ e $\theta_1 = 0,92$.

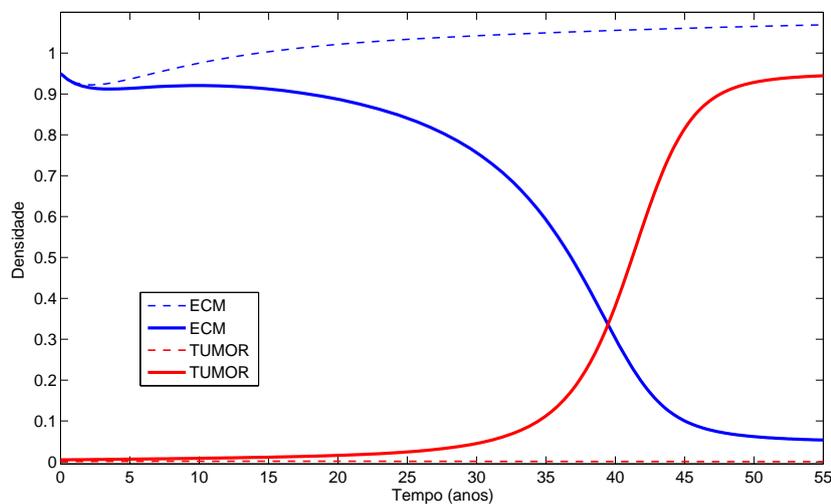


Figura 13: As linhas tracejadas mostram as trajetórias das células tumorais e da ECM dirigindo-se ao ponto livre de doença $(0, 1,08, 0)$, e as linhas sólidas estão se dirigindo para o ponto não trivial $(0,9508, 0,04902, 0,4874)$. As condições iniciais são $(0,001, 0,95, 0,01)$ e $(0,005, 0,95, 0,01)$, respectivamente.

3.3 COMENTÁRIOS DO CAPÍTULO

Nos dois primeiros gráficos do capítulo, Figuras 7 e 8, consideramos as condições assumidas por Gerish et al. [24] e Enderling et al. [29] para estudar as diferenças com os posteriores gráficos deste capítulo, nos quais consideramos a remodelação da ECM e a variação da competição intra (ECM/ECM) e interespecífica (ECM/tumor).

A Figura 9 mostra que o parâmetro θ_1 mede a agressividade do tumor, isso faz com que mude o equilíbrio, dando lugar a coexistência das células tumorais com a ECM. Quando menor for o valor do parâmetro θ_1 torna-se a coexistência mais viável biologicamente. As Figuras 10 e 11 indicam que o parâmetro θ_2 muda as velocidades de crescimento das células e da ECM, mas sem modificar o equilíbrio como no caso de θ_1 quando o valor é menor que 1. Em quanto ao considerar valores de θ_2 maiores que 1 notamos uma pequena variação do ponto de equilíbrio sem relevância biológica. Notamos também as mudanças das velocidades dos crescimentos.

Nos casos, Figuras 9 e 10, que foi considerada a remodelação da ECM, para variações dos parâmetros θ_1 e θ_2 , obtemos uma modificação considerável do comportamento de pelo menos 5 anos na degradação da ECM. No caso do gráfico da Figura 11, quando $\theta_2 = 5$, este comportamento não foi observado.

4

MODELAGEM ESPACIAL

O câncer, quando for maligno, não é somente um processo de crescimento das células tumorais, também é um processo de metástase que permite a invasão e a propagação [14]. A invasão e disseminação metastática de tumores malignos são associados com a locomoção de células tumorais [13, 14, 22].

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. Os mecanismos fundamentais para a disseminação das células são a difusão e o movimento dirigido [40].

A difusão é o movimento aleatório, sem direção definida. Entende-se por difusão o processo pelo qual as moléculas se misturam como um resultado do movimento aleatório que impulsiona a sua energia cinética. 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. O movimento dirigido referido é o movimento que é estimulado, movendo-se em resposta à intensidade e direção de um estímulo [41].

Em geral as células podem detectar seu ambiente e ter uma mobilidade, a qual pode ser dirigida com aproximação ou afastamento de um estímulo o que é chamado taxia; e também alterando sua velocidade de movimento e ou frequência de giro, mas sem ter alguma direção específica, que é chamado kinesis, ou por ambos movimentos [42].

Dependendo da fonte do estímulo as taxias podem ser classificadas, por exemplo, como fototaxia que é o movimento em direção ou contra a luz, a quimiotaxia que é o movimento de um organismo em resposta a sinais químicos, e a haptotaxia que é o movimento dirigido de células tumorais até os gradientes de produtos químicos fixos ou vinculados, isto é, os productos químicos não difusíveis.

A haptotaxia é o movimento tomado neste trabalho, em que o gradiente do quimioatratador expressa-se numa superfície ou ligado a esta, em contraste com a quimiotaxia, em que o gradiente se desenvolve num espaço solúvel. No caso particular das células cancerígenas, elas possuem motilidade direcional que em geral é até um gradiente de

locais de adesão celular ou substrato-ligados à atratores químicos.

Estes gradientes de macromoléculas de adesão estão naturalmente presentes na ECM, tais como a fibronectina, a laminina e o colágeno do tipo IV. Como a ECM é uma mistura complexa destas macromoléculas vinculadas (isto é, que não são difusíveis), é portanto a responsável pela indução de migração transendotelial [16].

Por conseguinte, enquanto que a ECM 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].

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. Referimo-nos ao "movimento térmico", no caso das proteínas, aqueles movimentos incluem, entre outros, as vibrações de enlace e as rotações das cadeias laterais [16].

Desta maneira cada enzima colide aleatoriamente com o substrato por difusão, além de possuir vários tipos de movimentos como as rotações de ligações, dobramentos e liberação de enlaces. Mas o movimento mais importante na sua disseminação é a difusão e, geralmente, não tem movimento dirigido ao substrato. Logo quando eles se encontrar há uma força eletrostática atraindo o substrato em direção a sua região ativa. Assim, a taxa de encontro de moléculas de enzimas com o substrato depende da concentração das moléculas de substrato.

A velocidade de difusão da proteína depende de vários fatores, como a viscosidade da matriz lipídica através do qual a proteína deve viajar e a massa da proteína. Por outro lado, a superfície externa da membrana plasmática contém várias glicoproteínas e polisacáridos extracelulares que podem impedir o movimento de proteínas de membrana integrais para se enroscar no domínio extracelular da proteína [16].

4.1 O MODELO ESPACIAL

Propomos um modelo matemático de espaço-tempo, que como muitas equações diferenciais parciais vêm de um equilíbrio básico ou lei de conservação. Neles se afirma que uma determinada propriedade mensurável de um sistema físico isolado não muda à medida que o sistema evolui.

Neste capítulo vamos considerar a lei de conservação de massa, o que é uma contabilidade do material que entra e sai do sistema. A massa de um sistema fechado de substâncias permanecerá constante, tendo em conta o princípio que a matéria não pode desaparecer ou ser criada.

No sistema vamos considerar três variáveis, que são as mesmas que no modelo temporal. Densidade das células tumorais (denotado por \bar{n}), a concentração das MDE (indicado por \bar{m}) e densidade da ECM (denotado por \bar{f}). Cada uma das três variáveis \bar{n} , \bar{m} , \bar{f} é uma função da variável espacial \bar{x} e do tempo \bar{t} . Da equação de conservação obtemos a seguinte equação matemática:

$$\frac{\partial(\cdot)}{\partial \bar{t}} = \nabla \cdot J_{(\cdot)} + T_{(\cdot)}, \quad (13)$$

sendo $J_{(\cdot)}$ o fluxo de uma variável e $T_{(\cdot)}$ a fonte da variável a considerar. O $J_{(\cdot)}$ denota o vetor do fluxo, o qual proporciona a taxa (líquida) no qual as moléculas atravessam uma unidade de área por unidade de tempo, o fluxo pode ser expresso em $\text{mol m}^{-2} \text{s}^{-1}$. Os fluxos são considerados como em [24, 29, 30].

As fontes utilizadas nesta secção são as mesmas que no caso temporal, secção 3 do capítulo 2.

Então, utilizando os compartimentos antes mencionados e da equação de conservação (13), obtemos:

$$\begin{aligned} \frac{\partial \bar{n}}{\partial \bar{t}} &= \nabla \cdot J_{\bar{n}} + F(\bar{n}, \bar{f}), \\ \frac{\partial \bar{f}}{\partial \bar{t}} &= \nabla \cdot J_{\bar{f}} + L(\bar{m}, \bar{f}) + P(\bar{n}, \bar{f}), \\ \frac{\partial \bar{m}}{\partial \bar{t}} &= \nabla \cdot J_{\bar{m}} + G(\bar{n}, \bar{m}) + H(\bar{f}, \bar{m}). \end{aligned} \quad (14)$$

Para este modelo assumimos, justificado no início deste capítulo, que o movimento das células tumorais é descrita pela motilidade aleatória e pela resposta ao gradiente haptotático da ECM.

Vamos representar a difusão simples com o conceito de difusão fickiana [38], e portanto temos que:

$$J_{dif} = -D_{\bar{n}} \nabla \bar{n},$$

sendo $D_{\bar{n}}$, o coeficiente de difusão celular.

Agora, para incorporar a resposta da haptotaxia, tomamos o fluxo haptotático, que é dado pela seguinte forma matemática [39]:

$$J_{hap} = \chi_{\bar{n}} (\bar{n} \nabla \bar{f}),$$

sendo $\chi_{\bar{n}}$, o coeficiente da haptotaxia.

A proliferação das células tumorais está dada pela função $F(\bar{n}, \bar{f}) = \bar{\mu}_1 \bar{n}(1 - \bar{\beta}_1 \bar{n} - \bar{\beta}_2 \bar{f})$.

Então, a equação que descreve a variação das células tumorais é:

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

A ECM são macromoléculas vinculadas (não difusíveis) e, portanto, assumimos que não tem movimento, isto é, $J_{\bar{f}} = 0$.

Portanto, a dinâmica da ECM é descrita somente pela fonte $L(\bar{m}, \bar{f}) + P(\bar{n}, \bar{f}) = -\bar{\delta} \bar{m} \bar{f} + \bar{\mu}_2(1 - \bar{\theta}_1 \bar{n} - \bar{\theta}_2 \bar{f})$, obtendo assim:

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

Por último, como já mencionamos as MDE se difundem por todo o tecido, que como no caso das células cancerígenas o fluxo está dado por $J_{dif} = -D_{\bar{m}} \nabla \bar{m}$.

E considerando a produção e o decaimento das MDE pelas funções $G(\bar{n}, \bar{m}) + H(\bar{f}, \bar{m}) = \bar{\xi} \bar{n}(1 - \bar{\epsilon} \bar{m}) - \bar{\omega} \bar{m}$, então a equação da concentração das MDE é dada por:

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

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

$$\begin{aligned} \frac{\partial \bar{n}}{\partial \bar{t}} &= \nabla \cdot (D_{\bar{n}} \nabla \bar{n} - \chi_{\bar{n}}(\bar{n} \nabla \bar{f})) + \bar{\mu}_1 \bar{n}(1 - \bar{\beta}_1 \bar{n} - \bar{\beta}_2 \bar{f}), \\ \frac{\partial \bar{f}}{\partial \bar{t}} &= -\bar{\delta} \bar{m} \bar{f} + \bar{\mu}_2(1 - \bar{\theta}_1 \bar{n} - \bar{\theta}_2 \bar{f}), \\ \frac{\partial \bar{m}}{\partial \bar{t}} &= \nabla \cdot (D_{\bar{m}} \nabla \bar{m}) + \bar{\xi} \bar{n}(1 - \bar{\epsilon} \bar{m}) - \bar{\omega} \bar{m}. \end{aligned} \quad (15)$$

Adimensionalizamos o sistema considerando os parâmetros:

$$\begin{aligned} n &= \bar{\beta}_1 \bar{n}, \quad f = \bar{\beta}_2 \bar{f}, \quad m = \bar{\epsilon} \bar{m}, \quad x = \frac{\bar{x}}{L}, \quad t = \frac{\bar{t}}{\tau}, \quad \mu_1 = \tau \bar{\mu}_1, \quad \mu_2 = \tau \bar{\mu}_2 \bar{\beta}_2, \quad \delta = \frac{\tau \bar{\delta}}{\bar{\epsilon}}, \quad \xi = \frac{\tau \bar{\xi} \bar{\epsilon}}{\bar{\beta}_1}, \\ \omega &= \tau \bar{\omega}, \quad \theta_1 = \frac{\bar{\theta}_1}{\bar{\beta}_1}, \quad \theta_2 = \frac{\bar{\theta}_2}{\bar{\beta}_2}, \quad D_n = \frac{D_{\bar{n}} \tau}{L^2}, \quad D_m = \frac{D_{\bar{m}} \tau}{L^2}, \quad \chi_n = \frac{\tau \chi_{\bar{n}}}{\bar{\beta}_2 L^2}. \end{aligned}$$

Então, o sistema adimensionalizado é dado por:

$$\begin{aligned} \frac{\partial n}{\partial t} &= \nabla \cdot (D_n \nabla n - \chi_n n \nabla f) + \mu_1 n(1 - n - f), \\ \frac{\partial f}{\partial t} &= -\delta m f + \mu_2(1 - \theta_1 n - \theta_2 f), \\ \frac{\partial m}{\partial t} &= \nabla \cdot (D_m \nabla m) + \xi n(1 - m) - \omega m, \end{aligned} \quad (16)$$

sendo L a distância com uma escala de comprimento adequado e τ o tempo .

4.2 SIMULAÇÕES

Nas simulações consideramos a dimensão $N = 1$, assumindo constantes os coeficientes de difusão D_n, D_m . Assim, o sistema espacial (16) fica da seguinte forma:

$$\begin{aligned} \frac{\partial n}{\partial t} &= D_n \frac{\partial^2 n}{\partial x^2} - \frac{\partial}{\partial x} (\chi_n n \frac{\partial f}{\partial x}) + \mu_1 n(1 - n - f), \\ \frac{\partial f}{\partial t} &= -\delta m f + \mu_2(1 - \theta_1 n - \theta_2 f), \\ \frac{\partial m}{\partial t} &= D_m \frac{\partial^2 m}{\partial x^2} + \zeta n(1 - m) - \omega m. \end{aligned} \quad (17)$$

Considerando o comprimento de invasão máxima das células tumorais $L = 10\text{cm}$, o tamanho da mama, 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 MDE têm uma taxa de difusão comparável à motilidade aleatória de células de cancerígenas, 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]. Consideramos o parâmetro $\bar{\beta}_2 \sim 10^{-11}\text{M}$ e $\chi_{\bar{n}} \sim 2600\text{cm}^2\text{M}^{-1}/\text{s}$ [33, 34].

Também a produção, como o decaimento das MDE, são considerados tomando as respectivas taxas $\zeta = 0, 1$ e $\omega = 0, 1$. A proliferação das células cancerígenas é dada por $\mu_1 = 0,75$, enquanto a degradação da ECM determinada pela taxa $\delta = 10$. Consideramos inicialmente uma aglomeração de células, que como nas maiorias dos casos detectados nas primeiras etapas da doença (estágio 1 e início do estágio 2) [37], tem o tamanho menor o igual que 2cm. Consideramos a seguinte função como em [30]:

$$n(0, x) = \begin{cases} \exp\left(-\frac{x^2}{0,01}\right), & x \in [0, 0,2] \\ 0, & x \in (0,2, 1] \end{cases}.$$

Ao considerar a presença de células cancerígenas queda implícito a degradação parcial da ECM como a existência das MDE. Considerando que ambas relações são proporcionais à densidade das células tumorais, temos as seguintes condições iniciais:

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

O gráfico das condições iniciais é apresentado na Figura 14.

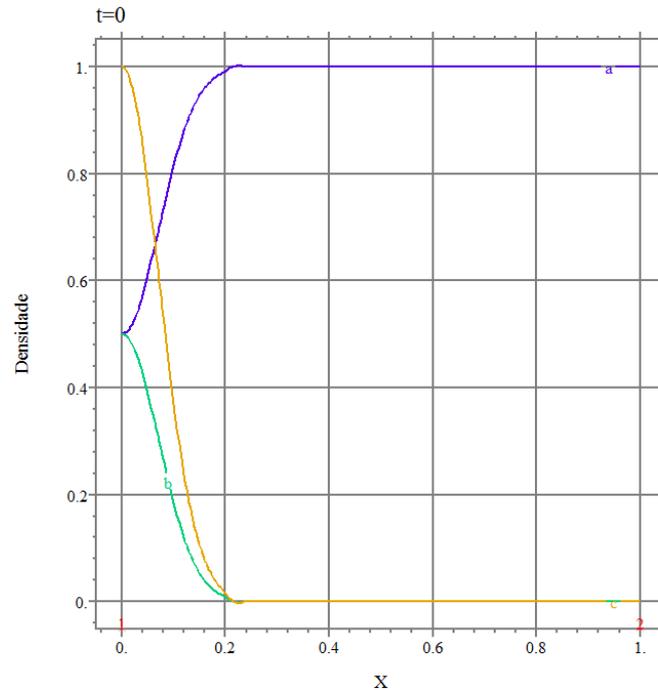


Figura 14: As células tumorais, a ECM e as MDE estão representadas pelas linhas amarela, azul e verde, respectivamente.

As condições iniciais mostradas na Figura 14 são as utilizadas nas próximas simulações.

Na Figura 15 consideramos a difusão das células tumorais e das MDEs, tendo em consideração a proliferação das células tumorais, $\mu_1 = 0,75$, mas não é considerada a remodelação, $\mu_2 = 0$, e a haptotaxia, $\chi_n = 0$. A finalidade é ver o efeito da difusão com a proliferação tumoral.

Na Figura 15 podemos observar a propagação da frente de onda. No primeiro gráfico vemos ainda a formação da onda das MDE. No gráfico seguinte, tempo $t = 20$, vemos a onda, mas ainda ela não é estável. No tempo $t = 36,5$ a onda já ficou estável e no último gráfico, $t = 40$, obtemos a velocidade da propagação dessa onda. A velocidade desta onda é $v = 0,13\text{cm/ano}$.

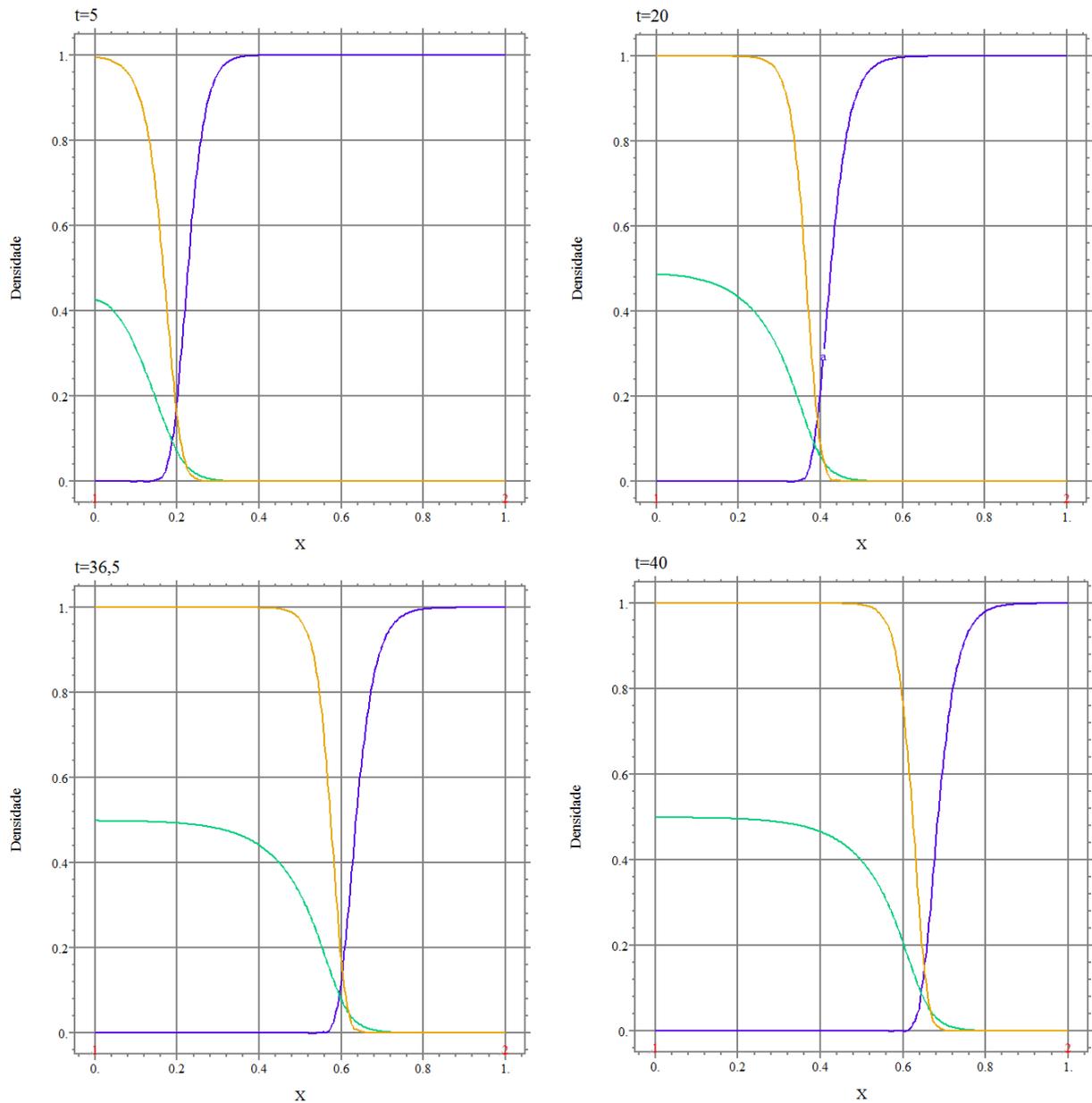


Figura 15: Os gráficos mostram, em quatro tempos distintos, a densidade das células tumorais, da ECM e das MDE, representadas pelas linhas amarela, azul e verde, respectivamente. Considerando $D_n = 0,0001$, $D_m = 0,0005$, $\chi_n = 0$, sem remodelação da ECM e com proliferação das células tumorais.

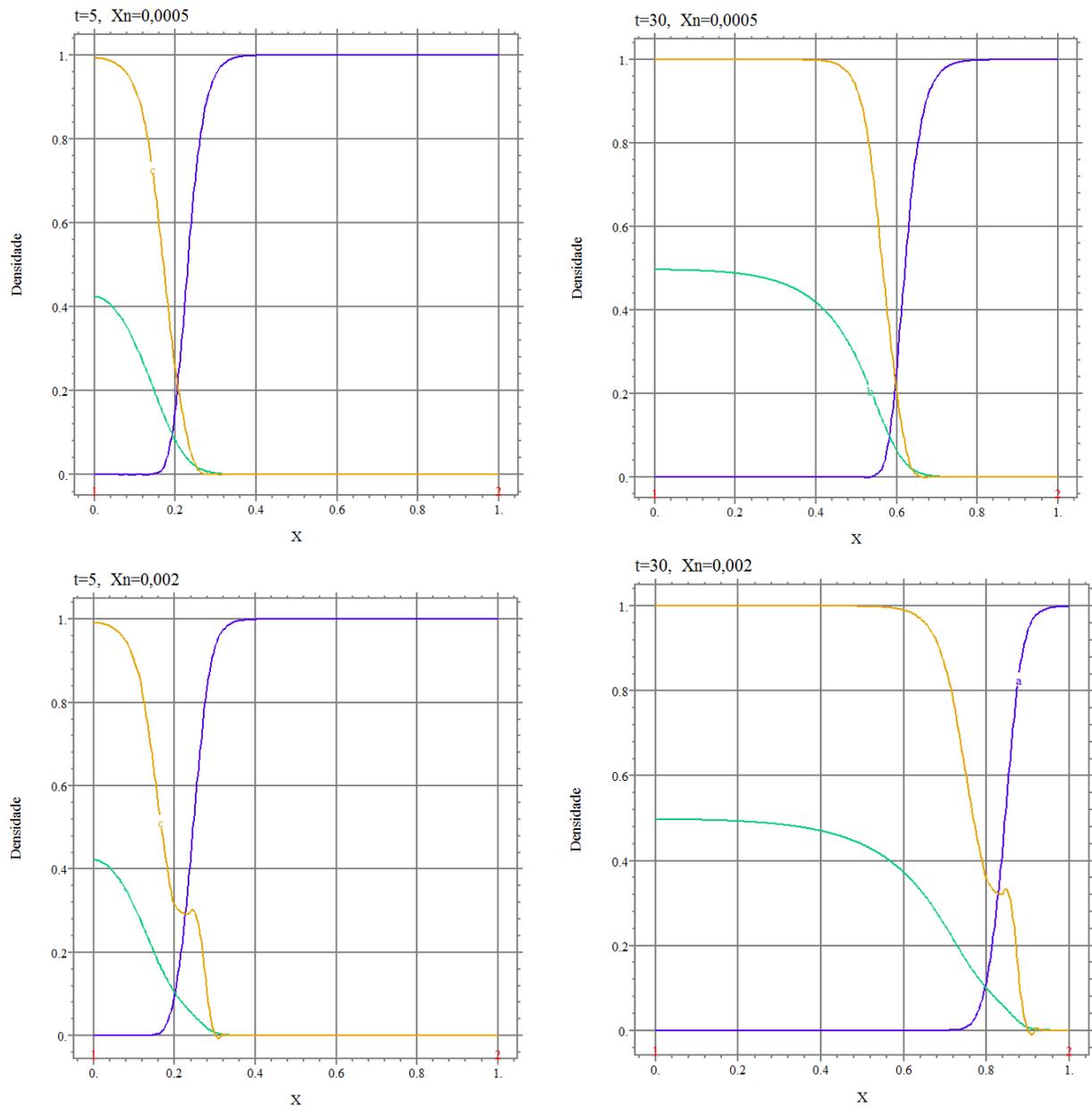


Figura 16: Os parâmetros utilizados são os mesmos da Figura 15, mas tomando dois valores distintos para a haptotaxia, χ_n .

O efeito da haptotaxia pode-se observar na Figura 16, no início, em $t = 5$, mas depois, em $t = 30$, fica mais próximo ao comportamento da Figura 15, especialmente no caso de $\chi_n = 0,0005$. No caso do $\chi_n = 0,002$ podemos notar uma mudança na forma da frente de onda. Em ambos casos a velocidade aumenta e por conseguinte ficou estável mais rápido, tendo uma velocidade de frente de onda de $v = 0,155\text{cm/ano}$ para o caso de

$\chi_n = 0,0005$ e de $v = 0,24\text{cm/ano}$ quando $\chi_n = 0,002$.

Da mesma forma que Enderling et al. [29], que toma $\chi_n = 0,00005$, nós assumimos que o parâmetro χ_n deve ser mais baixo que nos artigos de Anderson et al. e Gerish et al. [30, 24], onde $\chi_n = 0,005$. Isto se deve a um comportamento mais compacto na disseminação como é característico nos primeiros estágios de câncer de mama. Assumimos neste trabalho o valor de $\chi_n = 0,0005$, isto é, que a ECM tem maior efeito atraente nas células cancerígenas sem perder a compacidade da dispersão. Assumiremos também o valor de $\chi_n = 0,002$ para contrastar alguns resultados obtidos.

Assumindo os parâmetros de Enderling et al. [29] ($\mu_1 = 0,75$, $\mu_2 = 0$, $\xi = 0,1$, $\delta = 10$, $D_n = 0,0001$ e $D_m = 0,0005$) e assumindo $\omega = 0,1$, que para efeitos da simulação não muda a dinâmica do sistema, obtemos a frente de onda a qual resulta ter uma velocidade de $v = 0,14\text{cm/ano}$.

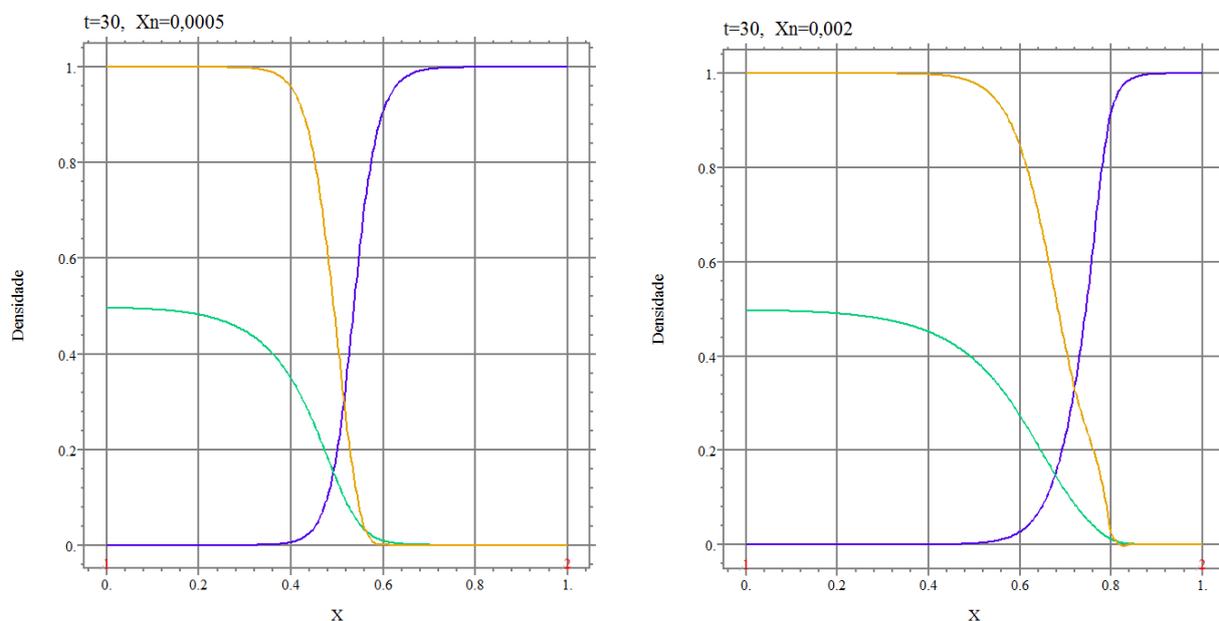


Figura 17: Os dois gráficos mostram as simulações feitas na Figura 16, quando $t = 30$, mas agora com $\mu_2 = 0,5$, isto é, considerando a remodelação da ECM.

Na Figura 17 consideramos a remodelação da ECM, $\mu_2 \neq 0$, com $t = 30$ e comparando as velocidade da onda com o caso sem remodelação vemos que variou de $v = 0,155\text{cm/ano}$ a $v = 0,131\text{cm/ano}$. No outro caso, $\chi_n = 0,002$, temos que a velocidade mudou de $v = 0,24\text{cm/ano}$ para $0,204\text{cm/ano}$.

Notamos que a remodelação da ECM ajuda a demora da degradação da mesma.

Comparando os casos dos gráficos para $\chi_n = 0,0005$, em $t = 30$, nas Figuras 16 e 17 observamos que existe uma diminuição de 1,5cm da frente de onda.

Comparando os casos dos gráficos para $\chi_n = 0,002$, $t = 30$, nas Figuras 16 e 17 observamos um impacto ainda maior da remodelação, pois obtemos um retrocesso de 2,4cm da frente de onda.

No caso $\chi_n = 0,002$, a velocidade de propagação é maior, por isso os efeitos da remodelação são mais marcantes.

Todas as simulações até aqui foram feitas tendo como consideração que as competições inter e intraespecíficas são iguais, isto é, quando $\theta_1 = 1$ e $\theta_2 = 1$.

Nas Figuras 18 e 19 foram utilizados os seguintes parâmetros $\mu_1 = 0,75$, $\mu_2 = 0,5$, $D_n = 0,0001$, $D_m = 0,0005$, $\xi = 0,1$, $\delta = 10$, $\omega = 0,1$ e $\chi_n = 0,0005$, mas com a variação dos parâmetros θ_1 e θ_2 .

Na Figura 18 vemos que o avanço das células cancerígenas quase não foram alteradas. Mas sim sua capacidade de aglomeração, a qual foi ocupadas pela ECM.

O gráfico da esquerda na Figura 19 mostra que $\theta_2 = 2$ é prejudicial para a ECM, já que é mais baixa a densidade da ECM e assim a degradação se torna mais simples. No gráfico da direita, $\theta_2 = 0,5$, a remodelação da ECM é mais forte que nos casos visto anteriormente, e a uma distância de 5cm ainda não foi degradada.

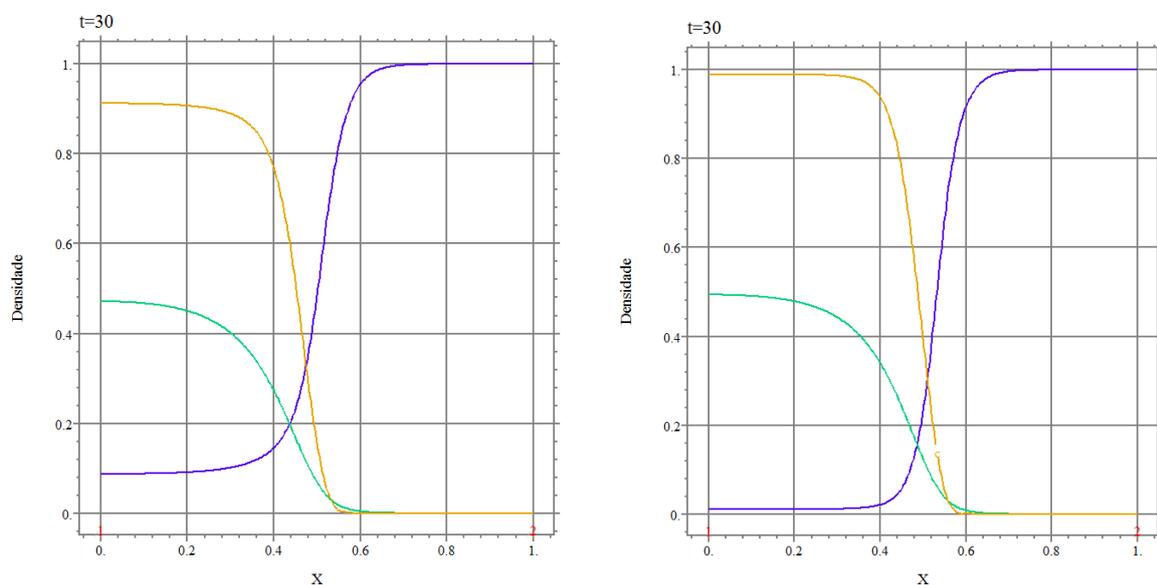


Figura 18: Os dois gráficos mostram, no tempo $t = 30$ com $\theta_2 = 1$, os efeitos do parâmetro θ_1 . No gráfico da esquerda é considerado $\theta_1 = 0,1$ e, no da direita, quando $\theta_1 = 0,9$.

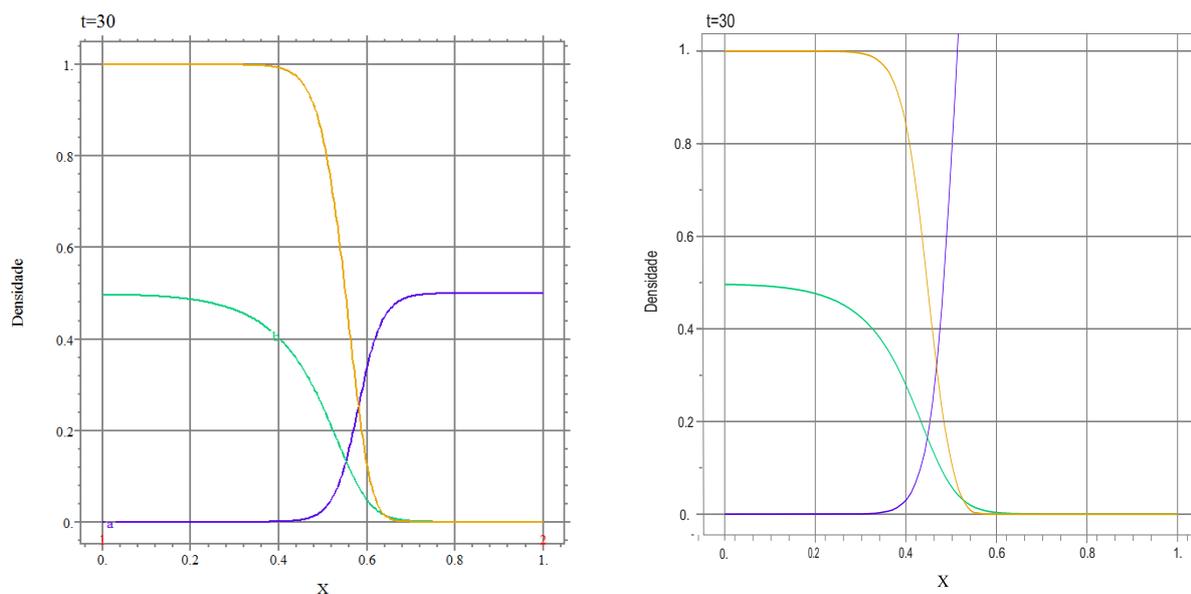


Figura 19: Os dois gráficos mostram, no tempo $t = 30$ com $\theta_1 = 1$, os efeitos do parâmetro θ_2 . No gráfico da esquerda é considerado $\theta_2 = 2$ e, no da direita, $\theta_2 = 0,5$.

COMENTÁRIOS DO CAPÍTULO

Neste capítulo 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 15, a formação da frente de onda, obtendo sua velocidade $v = 0,13\text{cm/ano}$, isto é, quando não consideramos os efeitos da haptotaxia ($\chi_n = 0$) e da remodelação ($\mu_2 = 0$). Considerando a haptotaxia com dois valores distintos, $\chi_n = 0,0005$ e $\chi_n = 0,002$, obtemos aumento nas velocidades da frente de onda $v = 0,155\text{cm/ano}$ e $v = 0,24\text{cm/ano}$ respectivamente. Observamos também uma variação no perfil da frente de onda, mais suave no caso de $\chi_n = 0,0005$ e mais notório quando consideramos $\chi_n = 0,002$.

Ao considerar a remodelação de ECM, $\mu_2 = 0,5$, podemos observar na Figura 16 que em contraste com a Figura 17, as velocidades foram reduzidas $0,024\text{cm/ano}$ e $0,036\text{cm/ano}$.

Isto implica que o percorrido da frente de onda é menor, obtendo as reduções de 1.5cm e 2.4cm respectivamente.

Comparando como os parâmetros assumidos por Enderling et al. [29], vemos que não tem muito efeito a haptotaxia, $\chi_n = 0,00005$, pois a velocidade obtida na simulação mostrada na Figura 15 é de $v = 0.13\text{cm/ano}$, em quanto a velocidade da frente de onda descrita pela simulação tomando os dados do artigo mencionado é de $v = 0.14\text{cm/ano}$. Nos gráficos referentes às competições distintas, Figuras 18 e 19, observamos que o parâmetro θ_1 não tem influência no processo de dispersão, mas sim na aglomeração celular. Quando o parâmetro θ_2 for maior que 1 implica que a densidade da ECM é baixa, isto é, há poucas moléculas, e portanto, é mais rápida sua degradação. O fato de ter baixa densidade da MDE repercute no efeito da haptotaxia sobre ela mesma, ou seja, que por ter baixa densidade vai ter pouco efeito atraente da ECM sobre as células tumorais. O caso $\theta_2 < 1$ resulta mais favorável para a ECM e a degradação é mais tardia.

5

CONCLUSÕES

Neste trabalho, propusemos um modelo para estudar a proliferação e propagação espacial de tumores. Mostrando a relevância das interações entre as MDE, a ECM e as células tumorais na disseminação das células tumorais.

Podemos obter algumas previsões sobre a capacidade metastática das células tumorais, as quais serão mais precisas a medida que os parâmetros sejam mais verídicos.

Estabelecemos uma base para trabalhos futuros de modelos matemáticos na invasão tumoral, os quais deverão implementar o efeito de algum agente amortiguador (inibidor) do crescimento que faça um controle.

No capítulo 1 e início do capítulo 4 introduzimos os conceitos biológicos que sustentam e fundamentam o entendimento do modelo matemático proposto, que generaliza os modelos dos artigos [24, 29, 30].

Inicialmente, no modelo temporal, justificamos o tipo de crescimento celular tomado. Utilizando como argumento os dados obtidos por Spratt et al. [28], mostrando na Figura 1 a comparação dos crescimentos.

Analisando a dinâmica temporal dos modelos já propostos, seção 3.2, obtemos distintos pontos de equilíbrios e estabilidades.

No primeiro caso obtemos infinitos pontos de equilíbrio, sendo um deles o ponto $(1, 0, \frac{\xi}{\xi+\omega})$ e os demais são pontos livres de doença, sendo todos estes últimos instáveis. Nos seguintes modelos dessa seção temos dois pontos críticos, um o ponto livre de doença e o outro quando temos somente as células tumorais e as MDE, mas sem a ECM. Em ambos casos o ponto livre de doença é instável e o outro, o ponto do caso fatal da doença, é estável. Notemos que não existe um ponto de equilíbrio com coexistência das células tumorais e da ECM.

Ao final da análise temporal propomos um modelo que abrange os anteriores, onde a generalização considera que a competição inter (ECM/ECM) e intraespecífica (ECM/tumor) pode ser diferente. Tendo como resultado uma classificação da dinâmica em torno a os parâmetros $a = \theta_2 - \theta_1$, $b = 1 - \theta_2$. Obtemos assim uma bifurcação da estabilidade

no ponto livre de doença quando temos os valores $a = 0$ e $b = 0$, assim como uma bifurcação dos pontos de equilíbrios podendo-se obter 1, 2 ou 3 pontos de equilíbrio. Existe também a possibilidade de não ter região invariante biologicamente viável. O caso de ter três pontos nós da a possibilidade de que em um dos pontos de equilíbrio coexistam a ECM com as células cancerígenas.

No capítulo 3 podemos ver, Figuras 9, 10 e 11, os efeitos dos parâmetros θ_1, θ_2 , em que θ_1 nós da a agressividade do tumor, o valor atingido no equilíbrio, e como afeta a presença da ECM, sendo notória após dos primeiros 4, 5 anos. Para o parâmetro θ_2 observamos uma mudança das velocidades de crescimento que são evidentes desde antes do primeiro ano. Quando for menor que 1 não muda o equilíbrio das células cancerígenas, o que sim acontece para valores maiores de 1 e assim prejudicando à ECM.

Nas figuras 12 e 13 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 outra região se desenvolve o tumor.

Por último estudamos a propagação espacial do tumor. Obtivemos uma frente de onda sem efeitos da haptotaxia, em que sua velocidade foi $v = 0,13\text{cm/ano}$. Logo obtivemos que a velocidade de frente de onda da simulação de Enderling et al. [29] foi similar $v = 0,14\text{cm/ano}$, já que o valor do coeficiente da haptotaxia, $\chi_n = 0,00005$, assumido no artigo mencionado foi pequena. Notamos mais a diferença quando tomamos os valores da haptotaxia $\chi_n = 0,0005$ e $\chi_n = 0,002$, pois a velocidade aumenta. Tomando $\mu_2 \neq 0$ obtivemos que as velocidades mudaram e que o valor espacial atingido foi menor tendo uma redução de 1,5cm e 2,4cm, quando assumimos os valores de $\chi_n = 0,0005$ e $\chi_n = 0,002$ respectivamente.

Quando consideramos no modelo a competição intra e interespecífica distintas ($\theta_1 \neq 1, \theta_2 \neq 1$) obtemos outros resultados. O parâmetro θ_1 modula a agressividade do tumor, isto é, sua capacidade destrutiva com a ECM, atingindo sua máxima agressividade quando for $\theta_1 = 1$. Também podendo observar que não afeta as frente de ondas das células tumorais, portanto não tem repercussão na invasão celular.

O parâmetro θ_2 a diferença do θ_1 tem efeitos no processo invasivo como na redução do crescimento. A ECM tem maior potencial reconstutivo quando for $\theta_2 < 1$ e quando $\theta_2 > 1$ é mais propensa a se degradar.

A | APÊNDICE

A.1 TEOREMA DE HARTMAN-GROBMAN

O teorema de Hartman-Grobman nos diz que dado um sistema não-linear do tipo, sendo f um campo vetorial,

$$X' = f(X) \quad (18)$$

e sua linearização em torno de um ponto de equilíbrio hiperbólico x_0 , que é um sistema linear do tipo, sendo A uma matriz,

$$X' = AX \quad (19)$$

com $A = Df(x_0) = J_{f(x_0)}$, existe de um homeomorfismo que faz uma conjugação topológica entre esses dois campos vetoriais.

Definição. Um ponto $x_0 \in \mathbb{R}^n$ é chamado um ponto de equilíbrio ou ponto crítico de (18) se $f(x_0) = 0$. Um ponto equilíbrio x_0 é chamado de ponto de equilíbrio hiperbólico de (18), se nenhum dos valores próprios da matriz $Df(x_0)$ têm parte real zero. O sistema linear (19) com a matriz $A = Df(x_0)$ é chamada a linearização de (18) a x_0 .

Agora vamos mostrar um teorema que de classificação topológica de sistemas lineares hiperbólicos.

Definição. O sistema linear (19) ou $0 \in \mathbb{R}^n$ chama-se atrator (fonte) se para todo $x \in \mathbb{R}^n$ ($x \neq 0$), $\exp(tA)x \rightarrow 0$ ($|\exp(tA)x| \rightarrow \infty$), quando $t \rightarrow \infty$. Um ponto x_0 é chamado sela se é um ponto de equilíbrio hiperbólico e $Df(x_0)$ tem pelo menos, um valor próprio, com parte real positiva e, pelo menos, um com parte real negativa. O sistema linear (19) chama-se hiperbólico se todos os valores próprios de A têm parte real diferente de zero. O número $s(A)$ de valores próprios, contando suas multiplicidades, que têm parte real negativa, chama-se índice de estabilidade do sistema (19).

Teorema 1. *O sistema (19) é atrator (fonte) se e somente se todos seus valores próprios de A são negativos (positivos).*

Definição. *Um ponto de equilíbrio x_0 de (18) é estável (no sentido de Liapunov) se para todo $\varepsilon > 0$ existe $\delta > 0$ tal que para todo $x \in V_\delta(x_0)$ e $t \geq 0$ temos que, $\varphi_t(x) \in U_\varepsilon(x_0)$. E x_0 é assintoticamente estável se é estável e existe $\xi > 0$ tal que para todo $x \in V_\xi(x_0)$ e $\varphi_t(x) \rightarrow x_0$, quando $t \rightarrow \infty$. O ponto de equilíbrio x_0 é instável se não for estável.*

Assim, pelo teorema 1, 0 (um ponto de equilíbrio hiperbólico x_0) é um ponto assintoticamente estável (é instável) do sistema (19), quando 0 for atrator (x_0 for fonte ou sela).

Definição. *Sejam $\varphi_1 : \Delta_1 \rightarrow \mathbb{R}^n$ e $\varphi_2 : \Delta_2 \rightarrow \mathbb{R}^n$ os fluxos gerados pelos campos vetoriais X_1 e f_2 , definidos nos abertos Ω_1, Ω_2 de \mathbb{R}^n , respectivamente. Diz-se que X_1 é topologicamente conjugado a X_2 quando existe um homeomorfismo $h : \Omega_1 \rightarrow \Omega_2$ tal que $h(\varphi_1(t, x)) = \varphi_2(t, h(x))$ para todo $(t, x) \in \Delta_1$.*

Quando dois campos vetoriais são topologicamente conjugados ambos têm o mesmo índice de estabilidade.

Vejamos no caso de estabilidade assintótica, o qual seria o caso da estabilidade dos sistemas lineares hiperbólicos. Notemos primeiro que eles levam pontos de equilíbrio de um sistema ao outro.

Seja x_1 ponto de equilíbrio de $X' = f_1(X)$ e seja seu fluxo $\varphi_1(t, x_1) = x_1$ para todo $t \geq 0$, então $h(x_1) = h(\varphi_1(t, x_1)) = \varphi_2(t, h(x_1))$, sendo φ_2 um fluxo gerado do campo X_2 . Logo como $h(x_1) = \varphi_2(t, h(x_1))$ para todo $t \geq 0$, portanto $h(x_1) = x_2$ é um ponto de equilíbrio de $X' = f_2(X)$.

Agora se $\lim_{t \rightarrow \infty} \varphi_1(t, x) = x_1$, com x próximos a x_1 , temos que $h(x_1) = h(\lim_{t \rightarrow \infty} \varphi_1(t, x)) = \lim_{t \rightarrow \infty} h(\varphi_1(t, x)) = \lim_{t \rightarrow \infty} \varphi_2(t, h(x))$. Portanto $x_2 = \lim_{t \rightarrow \infty} \varphi_2(t, y)$, com $y = h(x)$ próximos a $x_2 = h(x_1)$.

Teorema (Hartman-Grobman). *Sejam $f : \Omega \rightarrow \mathbb{R}^n$ um campo vetorial de classe $C^1(\Omega)$, com $\Omega \subseteq \mathbb{R}^n$, e x_0 um ponto de equilíbrio hiperbólico de (18). Então existem vizinhanças V_{X_0} de x_0 em Ω e U_0 de 0 em \mathbb{R}^n tais que $f|_{V_{X_0}}$ é topologicamente conjugado a $Df(x_0)|_{U_0}$.*

Com os teoremas mencionados, Teorema 1 e Teorema de Hartman-Grobman, podemos classificar localmente os pontos de equilíbrio hiperbólicos. Para ver as demonstrações dos teoremas referidos pode consultar [43] ou [44].

A.2 CRITÉRIO DE ROUTH HURWITZ

Seja $P_n(z) = z^n + a_1z^{n-1} + \dots + a_{n-1}z + a_n$, com $a_i \in \mathbb{R}$, dizemos que é um polinômio de Hurwitz se todas suas raízes têm parte real negativa. Denotemos por H_n ao conjunto de todos os polinômios de Hurwitz de grau n .

Definição 1. Dizemos que $F(z)$ é um polinômio associado ao $P_n(z)$ se existe $\alpha > 0$ tal que $F(z) = (1 + \alpha z)P_n(z) + P_n(-z)$.

Lema 1. Se $P_n(z)$ é um polinômio de Hurwitz, então $a_i > 0 \forall i = 1, \dots, n$.

Lema 2. Se $P_n(z) \in H_n$, então seu associado $F(z) \in H_{n+1}$.

Lema 3. Se $F(z) \in H_{n+1}$, então existe $\alpha > 0$ e $P_n \in H_n$ tal que F é o associado de P_n .

Seja o polinômio $P_n(z)$ e seus coeficientes $a_i, \forall i = 1, 2, \dots, n$. Então, formamos a seguinte matriz:

$$J_{P_n} = \begin{bmatrix} a_1 & 1 & 0 & 0 & \dots & 0 \\ a_3 & a_2 & a_1 & 1 & \dots & 0 \\ a_5 & a_4 & a_3 & a_2 & \dots & 0 \\ \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots \\ \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \dots & a_n \end{bmatrix},$$

e sejam

$$\Delta_1 = a_1, \Delta_2 = \begin{vmatrix} a_1 & 1 \\ a_3 & a_2 \end{vmatrix}, \dots, \Delta_n = a_n \Delta_{n-1}.$$

Teorema. As raízes de $P_n(z)$ possuem parte real negativa se e somente se $\Delta_i > 0, i = 1, \dots, n$.

Prova: (Necessidade) Assumamos que $P_n \in H_n$. Vejamos por indução. Seja $P_1(z) = z + a_1$, assim $z = -a_1 < 0$, portanto $\Delta_1 > 0$.

Suponhamos que para todo $P_n \in H_n$, pode-se verificar $\Delta_i > 0, j = 1, \dots, n$. Seja $F \in H_{n+1}$. Do lema 3 existe $\alpha > 0$ e $P_n \in H_n$ tal que $F(z) = (1 + \alpha z)P_n(z) + P_n(-z)$, colocando $\alpha = 2c$, sendo $c > 0$, obtemos:

$$F(z) = 2cz^{n+1} + (1 + (-1)^n + 2ca_1)z^n + (a_1 + (-1)^{n-1}a_1 + 2ca_2)z^{n-1} + \dots + (a_{n-2} + (-1)^2a_{n-2} + 2ca_{n-1})z^2 + (a_{n-1} + (-1)a_{n-1} + 2ca_n)z + 2a_n.$$

Vejam os caso que n seja par, o caso ímpar é analisada de forma similar. No caso n par obtemos:

$$F(z) = 2cz^{n+1} + (2 + 2ca_1)z^n + 2ca_2z^{n-1} + \dots + (2a_{n-2} + 2ca_{n-1})z^2 + 2ca_nz + 2a_n.$$

$$J_F = \begin{bmatrix} 2 + 2ca_1 & 2c & 0 & 0 & \dots & \dots & \dots & 0 \\ 2a_2 + 2ca_3 & 2ca_2 & 2 + 2ca_1 & 2c & \dots & \dots & \dots & \dots \\ 2a_4 + 2ca_5 & 2ca_4 & 2a_2 + 2ca_3 & 2ca_2 & \dots & \dots & \dots & \dots \\ \dots & \dots \\ \dots & \dots \\ 0 & 0 & 0 & \dots & \dots & 0 & 2a_n & \dots \end{bmatrix}.$$

Agora se a segunda coluna multiplicamos por $-\frac{1}{c}$ e somamos à primeira coluna, à quarta coluna multiplicamos por $-\frac{1}{c}$ e somamos à terceira, e assim sucessivamente até a n -ésima coluna obtendo:

$$J_F = \begin{bmatrix} 2ca_1 & 2c & 0 & 0 & \dots & \dots & \dots & 0 \\ 2ca_3 & 2ca_2 & 2ca_1 & 2c & \dots & \dots & \dots & \dots \\ 2ca_5 & 2ca_4 & 2ca_3 & 2ca_2 & \dots & \dots & \dots & \dots \\ \dots & \dots \\ \dots & \dots \\ 0 & 0 & 0 & \dots & \dots & \dots & 0 & 2a_n \end{bmatrix}.$$

Logo temos que

$$\bar{\Delta}_1 = 2c\Delta_1, \bar{\Delta}_2 = (2c)^2\Delta_2, \dots, \bar{\Delta}_n = (2c)^n\Delta_n, \bar{\Delta}_{n+1} = 2c\bar{\Delta}_n,$$

tendo que $\Delta_j > 0, \forall j = 1, \dots, n$ obtemos $\bar{\Delta}_j > 0, \forall j = 1, \dots, n+1$. Portanto o resultado.

Por outro lado (suficiência), por indução, para $n = 1$ é imediato e quando $n = 2$ do lema 1 obtemos o resultado. Suponhamos que seja válido para um polinômio de grau n . Seja F um polinômio de grau $n + 1$ tal que $\bar{\Delta}_j > 0, \forall j = 1, \dots, n + 1$.

Tomando P_n tal que:

$$\alpha^2 z^2 P_n(z) = (\alpha z - 1)F(z) + F(-z).$$

Assim $\bar{\Delta}_j = (2c)^2\Delta_j, \forall j = 1, \dots, n$. Já que $\bar{\Delta}_j > 0, \forall j = 1, \dots, n + 1$, temos que $\Delta_j > 0, \forall j = 1, \dots, n$. Assim $P_n(z)$ é um polinômio de Hurwitz e pelo lema 2 obtemos que F é um polinômio de Hurwitz de grau $n + 1$.

Para ver as demonstrações dos lemas 1, 2 e 3 pode consultar [45].

BIBLIOGRAFIA

- [1] Pan American Health Organization; *Cancer in the Americas: Country profiles 2013*. Washington, D.C., 2013.
- [2] Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva; *Estimativa 2014: Incidência de câncer no Brasil*. Rio de Janeiro, 2014.
- [3] Pan American Health Organization; *Cancer control: Prevention, WHO guide for effective programmes*. Genebra, 2007.
- [4] Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva; *Perguntas e Respostas Sobre o Câncer*. <http://www1.inca.gov.br/conteudo_view.asp?id=83> [Consulta: 20 de abril de 2015].
- [5] National Cancer Institute at the National Institutes of Health; *Psychological Stress and Cancer*. <<http://www.cancer.gov/cancertopics/coping/feelings/stress-fact-sheet>> [Consulta: 20 de abril de 2015].
- [6] Pan American Health Organization; *Cancer control: Diagnosis and treatment, WHO guide for effective programmes*. Genebra, 2008.
- [7] American Cancer Society; *Advanced Cancer*. <<http://www.cancer.org/treatment/understandingyourdiagnosis/advancedcancer/index>> [Consulta: 20 de abril de 2015].
- [8] National Cancer Institute at the National Institutes of Health; *What Is Cancer?*. <<http://www.cancer.gov/cancertopics/what-is-cancer#when-cancer-spreads>> [Consulta: 20 de abril de 2015].
- [9] Robertson-Tessi M., El-Kareh A., Goriely A.; *A mathematical model of tumor-immune interactions*. J. Theor. Biol. 294:56-73, 2012.
- [10] Eftimie R., Bramson J. L., Earn D. J. D.; *Interactions Between the Immune System and Cancer: A Brief Review of Non-spatial Mathematical Models*. Bull. Math. Biol. 73(1):2-32, 2011

- [11] Ledzewicz U., Schättler H.; *Analysis of optimal controls for a mathematical model of tumour anti-angiogenesis*. Optim. Control Appl. Meth. 29(1):41-57, 2008.
- [12] Benzekry S.; *Mathematical and numerical analysis of a model for anti-angiogenic therapy in metastatic cancers*. ESAIM-Math. Model Num. 46(2):207-237, 2012.
- [13] Weinberg R. A.; *A biologia do câncer*. Tradução: Selbach B. et al., Porto Alegre, 2008.
- [14] Pecorino L.; *Molecular Biology of Cancer: Mechanisms, Targets, and Therapeutics*. Third edition, Oxford, 2012.
- [15] Hajitou A., Grignet C., Devy L., Berndt S., Blacher S., Deroanne C. F., Bajou K., Fong T., Chiang Y., Foidart J. M., Noël A.; *The antitumoral effect of endostatin and angiostatin is associated with a down-regulation of vascular endothelial growth factor expression in tumor cells*. FASEB J. 16(13):1802-1804, 2002.
- [16] Karp G.; *Biologia celular y molecular: conceptos y experimentos*. Tradução: P. Martinez, Quinta Edição, México D.F., 2009.
- [17] Thomas G. T., Lewis M. P., Speight P. M.; *Matrix metalloproteinases and oral cancer*. Oral Oncol. 35(3):227-233, 1999.
- [18] Cascales M., Alvarez J.; *Metaloproteinasas, matriz extracelular y cáncer*. An. R. Acad. Nac. Farm. 76:59-84, 2010.
- [19] Thirkette S., Decock J., Arnold H., Pennington C. J., Jaworski D. M., Edwards D. R.; *Matrix metalloproteinase-8 (collagenase-2) induces the expression of interleukins-6 and -8 in breast cancer cells*. J. Biol. Chem. 288(23):16282-16294, 2013.
- [20] Bergers G., Benjamin L. E.; *Tumorigenesis and the angiogenic switch*. Nat. Rev. Cancer. 3(6):401-410, 2003.
- [21] Liotta L. A., Rao C. N., Barsky S. H.; *Tumor invasion and the extracellular matrix*. Lab. Invest. 49(6):636-39, 1983.
- [22] Liotta L. A.; *Tumor Invasion and Metastases-Role of the Extracellular Matrix: Rhoads Memorial Award Lecture*. Cancer Res. 46(1):1-7, 1986.
- [23] Chintala S .K., Rao J. K.; *Invasion of human glioma: role of extracellular matrix proteins*. Front. Biosci. 1:324-39, 1996.

Bibliografia

- [24] Gerisch A., Chaplain M. A. J.; *Mathematical modelling of cancer cell invasion of tissue: Local and non-local models and the effect of adhesion*. J. Theor. Biol. 250(4):684-704, 2008.
- [25] Retsky M. W., Swartzendruber D. E., Wardwell R. H., Bame P. D.; *Is Gompertzian or exponential kinetics a valid description of individual human cancer growth?*. Med. Hypotheses 33(2):95-106, 1990.
- [26] Skehan P. ; *On the normality of growth dynamics of neoplasms in vivo: A data base analysis*. Growth 50:496-515, 1986.
- [27] Hart D., Shochat E., Agur Z.; *The growth law of primary breast cancer as inferred from mammography screening trials data*. Br. J. Cancer 78:382-387, 1998.
- [28] Spratt J. S., Meyer, Spratt J. A.; *Rates of growth of human neoplasms: Part II*. J. Surg. Oncol. 61:68-83, 1996.
- [29] Enderling H., Anderson A. R. A., Chaplain M. A. J., Munro A. J., Vaidya J. S.; *Mathematical modelling of radiotherapy strategies for early breast cancer*. J. Theor. Biol. 241:158-171, 2006.
- [30] Anderson A. R. A., Chaplain M. A. J., Newman E. L., Steele R. J. C., Thompson A. M.; *Mathematical Modelling of Tumour Invasion and Metastasis*. J. Theor. Med. 2:129-151, 1999.
- [31] Bray D.; *Cell movements*. New York, 1992.
- [32] Sherrat J. A., Sage E. H., Newman E. L., Murray J. D.; *Chemical Control of Eukaryotic Cell Movement*. J. theor. Biol. 162:23-40, 1999.
- [33] Stokes C. L., Rupnick M. A., Williams S. K., Lauffenburger D. A.; *Chemical of human microvessel endothelial cells in response to acidic fibroblast growth factor*. Lab. Invest. 63(5):657-668, 1990.
- [34] Anderson A. R. A., Chaplain M. A. J.; *Continuous and Discrete Mathematical Models of Tumor-induced Angiogenesis*. Bull. Math. Biol. 60:857-900, 1998.
- [35] American Cancer Society; *Cancer Staging*. <<http://www.cancer.gov/cancertopics/factsheet/detection/staging>> [Consulta: 14 de fevereiro de 2015].

- [36] National Cancer Institute at the National Institutes of Health; *Breast Cancer Treatment: Stages of Breast Cancer*. <<http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/breast/Patient/page2>> [Consulta: 14 de fevereiro de 2015].
- [37] Fritz P., Cabrera C. M., Dippon J. Gerteis A., Simon W., Aulitzky W. E., van der Kuip H.; *c-erbB2 and topoisomerase IIalpha protein expression independently predict poor survival in primary human breast cancer: a retrospective study*. *Breast Cancer Res.* 7(3):374-384, 2005.
- [38] Segel L. A.; *Mathematical models in molecular and cellular Biology*. New York, 1980.
- [39] Murray J. D.; *Mathematical biology II: Spatial Models and biomedical Applications*. Third edition, New York, 2003.
- [40] Entschladen F., Zänker K. S.; *Cell Migration: Signalling and Mechanisms*. *Transl. Res. Biomed.* 2:1-6, 2010.
- [41] Cussler E. L.; *Diffusion: Mass transfer in Fluid Systems*. Third edition, New York, 2007.
- [42] Hall M., Halliday T.; *Behaviour and Evolution*. New York, 1998.
- [43] Sotomayor J.; *Lições de equações diferenciais ordinárias*. Rio de Janeiro, 1979.
- [44] Perko L.; *Differential Equations and Dynamical Systems*. Third edition, New York, 2001.
- [45] Lizana M.; *Ecuaciones diferenciales ordinarias*. <http://www.ciens.ula.ve/matematica/publicaciones/libros/por_profesor/marcos_lizana/Libroedo.pdf> [Consulta: 04 de maio de 2015].