

ANÁLISE MATEMÁTICA DE UM MODELO PARA CRESCIMENTO DE CÉLULAS-TRONCO CANCERÍGENAS EM TUMORES

Maria Elizabeth de Gouvea¹
Hoyama Maria Santos²
Luís Ricardo Fernandes³
Thais Oliveira Duque⁴

RESUMO

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

Palavras-chave: Modelo matemático. Célula-tronco cancerígena. Tumor.

MATHEMATICAL ANALYSIS OF A MODEL FOR THE CANCER STEM CELLS GROWING IN TUMORS

ABSTRACT

We present a mathematical model based on the hypothesis that the growing of a tumor is driven by the cancer stem cells (CSC). However, the concept of CSC and the proportion of this subpopulation in a tumor remain as topics of considerable controversy. Our model, based on the known behavior of the hematopoietic system, has a hierarchical structure with only two compartments: one for the stem-cells (SC) and another for the differentiated or progenitor cells (PC). We admit that a tumor is constituted by a population of abnormal cells, that is, cells that, during mitosis, acquired a mutation. Our mathematical model suggests that a CSC can either be a cell residing in the stem cell compartment or

¹ Doutora e mestre em Física pela Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG). Atualmente é professora de educação básica e tecnológica no Instituto Federal de Minas Gerais (IFMG) – Campus Formiga. Email: elizabeth.gouveia@ifmg.edu.br

² Graduanda em Licenciatura em Matemática pelo IFMG – Campus Formiga. E-mail: hoyamams@hotmail.com.

³ Graduando em Licenciatura em Matemática pelo IFMG – Campus Formiga. E-mail: lrfec2009@hotmail.com.

⁴ Graduanda em Licenciatura em Matemática pelo IFMG – Campus Formiga e mestranda em Administração pela Universidade Federal de Lavras (UFLA). E-mail: adm.thaisduque@yahoo.com.br.

a differentiated cell that, due to the mutation, became able of self-renewal. In accordance to some experimental results, our model shows that any proportion of CSC is possible in a tumor. However, the bigger this proportion is, the more aggressive is the tumor.

Keywords: Mathematical model. Cancer stem cell. Tumor.

1 INTRODUÇÃO

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

Tem sido admitido que a população de CTCs é, necessariamente, uma porção minoritária das células de um tumor. Essa suposição tem base em dados experimentais (CLARKE, 2004; CLARKE; BECKER, 2006; O'BRIEN et al., 2007; RICCI-VITIANI et al., 2007) que, em sua maioria, utilizam técnicas como a separação de células ativadas por fluorescência *fluorescence activated cell sorting* (FACS). Muitos modelos matemáticos (REYA et al., 2001; HUNTLY; GILLILAND, 2005; MICHOR et al., 2005) oferecem subsídio para essa hipótese. Entretanto, alguns pesquisadores (ROSEN; JORDAN, 2009) questionam a capacidade que técnicas experimentais como FACS têm para avaliar a influência do sistema imunológico e do microambiente em torno de uma célula uma vez que, na presença de um microambiente apropriado, uma célula aparentemente não tumoral pode se tornar maligna. Assim, enquanto a análise experimental de melanomas pelas técnicas tradicionais permitia identificar uma CTC numa população de quase um milhão de células tumorais, novos experimentos (QUINTANA et al., 2008) nesse mesmo tipo de tumor sugerem uma proporção de uma CTC para quatro células tumorais. Da mesma forma, Kelly et al. (2007) mostraram que o crescimento do tumor não precisa ser direcionado por raras CTCs uma vez que, nos experimentos por eles realizados, mais de 10% das células transplantadas originaram tumores em ratos geneticamente iguais (singênicos). Alguns modelos matemáticos (JOHNSTON et al., 2010) corroboram essa ideia. O conhecimento da proporção de CTCs em tumores tem impacto direto nas terapias utilizadas no tratamento da doença. Dentro da visão de que um pequeno número de células de um tumor é que possui o potencial de reiniciar um tumor, as terapias devem ser direcionadas para a eliminação dessa população minoritária.

Outra questão a ser esclarecida é a origem das CTCs uma vez que essas células não precisam ser derivadas de células-tronco do tecido (POLYACK; HAHN, 2006). Alguns modelos (TOMLINSON; BODMER, 1995) sugerem que a origem de alguns tipos de câncer esteja em células especializadas e não apenas nas células-tronco do tecido. Wu (2007), ao discutir como os processos de autorrenovação e de diferenciação contribuem para o desenvolvimento de tumores, mostra que as CTCs podem ser causadas por distúrbios nesses processos em células-tronco multipotentes, em células-tronco específicas e, também, nas outras células que compõem a estrutura do tecido.

Reunindo essas questões, concluímos que a frequência relativa das CTCs pode variar muito em diferentes tipos de tumores, mas tem impacto forte na terapia a ser empregada. Assim, é importante discutir os possíveis processos de geração das CTCs e sua relação com diferentes tipos de tumor. Nesse trabalho, apresentamos um modelo hierárquico, discreto e determinístico, de dois compartimentos: o de células-tronco (CT) e o de células diferenciadas ou progenitoras (CP). Consideramos que as células especializadas geradas após a maturação – e diferenciação – das progenitoras desempenham sua função no tecido e, após algum tempo, sofrem apoptose. As taxas de entrada e de apoptose nesse terceiro compartimento combinam-se de modo a manter esta população estável e, por isso, não explicitamos sua dinâmica. Em nosso modelo, a mutação ocorre durante o processo de divisão celular e, por alguma razão, o sistema de controle de qualidade falha em não descartar a célula mutante. Assim, existem dois subcompartimentos em cada compartimento: o de células normais e o de células anormais (mutantes). Nesse trabalho, nosso objetivo não é discutir o papel da aquisição sequencial de mutações que conferem à célula mutante uma vantagem proliferativa. Assim, consideramos a aquisição de apenas uma mutação que pode afetar o valor de um parâmetro, como, por exemplo, a taxa de mortalidade, ou modificar o comportamento da célula alterando, por exemplo, a sua capacidade de autorrenovação.

2 O MODELO MATEMÁTICO

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

2.1 Compartimento de células-tronco

As células-tronco (CTs) são caracterizadas por sua capacidade de autorrenovação e de diferenciação dando origem aos diversos tipos de células presentes em um tecido. Essas células possuem potencial de proliferação ilimitado e podem permanecer ativas durante toda a vida de um indivíduo. Consideramos, para as CTs, a apoptose nos três tipos de divisão atribuídos a essas células: autorrenovação simétrica, autorrenovação assimétrica e diferenciação. Os parâmetros associados a cada um desses processos são, respectivamente, β_T , α_{ST} , α_{AT} e γ_T (ver Tab. 1). A probabilidade de ocorrer uma mutação durante a mitose é descrita pelo parâmetro δ_T . Assim, a equação de diferença finita (DOMINGUES, 2010) que descreve a dinâmica das células normais (sem mutação) nesse compartimento é

$$\Delta T_n^{(0)} = T_{n+1}^{(0)} - T_n^{(0)} = \left\{ \alpha_{ST}^{(0)}(1 - 2\delta_T) - \alpha_{AT}^{(0)}\delta_T - \beta_T^{(0)} - \gamma_T^{(0)} \right\} T_n^{(0)} = \lambda_T^{(0)} T_n^{(0)}, \tag{1}$$

onde o sobrescrito (0) indica que essa população não acumula mutação. A partir dessa equação, temos que a população de CTs após n dias (iterações) é dada por

$$T_n^{(0)} = \left(1 + \lambda_T^{(0)}\right)^n T_0^{(0)}, \tag{2}$$

onde $T_0^{(0)}$ é a população inicial de CTs normais. É bem sabido que as CTs são responsáveis pela manutenção do tecido uma vez que apenas elas podem se diferenciar e originar toda a prole de células necessárias ao bom funcionamento do tecido. Da Eq. (2) concluímos que a população de CTs e sua prole crescerão ou diminuirão indefinidamente se $\lambda_T^{(0)} \neq 0$. Assim, o equilíbrio nesse compartimento tão importante para a regulação do sistema impõe $\lambda_T^{(0)} = 0$ e, para satisfazer essa restrição, em nosso modelo, o valor da taxa diária de diferenciação para as células normais é definida por

$$\gamma_T^{(0)} = \alpha_{ST}^{(0)}(1 - 2\delta_T) - \alpha_{AT}^{(0)}\delta_T - \beta_T^{(0)}. \tag{3}$$

Tabela 1 - Parâmetros para as células-tronco normais

Descrição dos parâmetros	Parâmetros	Valores
Taxa de autorrenovação simétrica (por dia)	$\alpha_{ST}^{(0)}$	0,00115
Taxa de autorrenovação assimétrica (por dia)	$\alpha_{AT}^{(0)}$	0,0092
Taxa de mortalidade (por dia)	$\beta_T^{(0)}$	0,0001
Probabilidade de mutação	$\delta_T^{(0)}$	0,00001

Fonte: De acordo com os dados fornecidos por Ashkenazi, Gentry e Jackson (2008)

A divisão assimétrica mantém constante o número de células-tronco e acredita-se que, em situações normais, esse processo seja dominante (MORRISON; KIMBLE, 2006). Assim, consideramos que o “padrão normal” de divisão das CTs privilegia a divisão assimétrica, mas que as taxas de divisão simétrica e de diferenciação – que contribuiriam para aumentar ou diminuir essa população - são aproximadamente iguais uma vez que a probabilidade de mutação e taxa de mortalidade são muito pequenas.

As células-filhas que, na divisão celular, adquiriram a mutação passam a compor o compartimento das CTs anormais. Admitimos que essas células reproduzem o comportamento das CTs normais, isto é, também são capazes de se autorrenovarem, simétrica e assimetricamente, de se diferenciarem e podem também sofrer apoptose. Assim, a equação que descreve a dinâmica dessas células é

$$\Delta T_n^{(1)} = T_{n+1}^{(1)} - T_n^{(1)} = [\alpha_{ST}^{(1)} - \gamma_T^{(1)} - \beta_T^{(1)}] T_n^{(1)} + \delta_T [2\alpha_{ST}^{(0)} + \alpha_{AT}^{(0)}] T_n^{(0)} = \lambda_T^{(1)} T_n^{(1)} + \eta_T^{(0)} T_n^{(0)}, \quad (4)$$

onde o sobrescrito (1) indica que essa população acumula uma mutação. Da mesma forma, os parâmetros para essa população, que podem ter sido alterados pela mutação, são identificados pelo mesmo sobrescrito e serão especificados na discussão apresentada na próxima seção.

A condição inicial utilizada em todas nossas simulações supõe uma população inicial constituída apenas por CTs normais, e, portanto, $T_0^{(1)} = 0$. Como a restrição imposta para o equilíbrio das CTs normais exige $\lambda_T^{(0)} = 0$, obtemos, da Eq. (4), a expressão que determina a população de CTs mutantes após n iterações

$$T_n^{(1)} = \eta_T^{(0)} \frac{[(1 + \lambda_T^{(1)})^n - 1]}{\lambda_T^{(1)}} T_0^{(0)}. \quad (5)$$

A dependência dessa população com os parâmetros adotados para a população de CTs com mutação acumulada, embutida em $\lambda_T^{(1)}$, será discutida na próxima seção.

2.2 Compartimento de células progenitoras

As células desse compartimento passam por um processo de amadurecimento até se transformarem em células especializadas e estarem aptas a desempenhar sua função no tecido. Esse processo de amadurecimento ocorre através de um número finito de mitoses e esse número depende do tecido em questão. O número de mitoses nesse compartimento tem efeito direto sobre o tamanho das populações de células progenitoras normais e anormais; quanto mais mitoses considerarmos,

maiores se tornarão essas populações. Tendo em vista que o número de mitoses atua apenas como fator de amplificação da população, consideramos 25 mitoses para o amadurecimento das progenitoras para obter, num tecido saudável, uma proporção de 1 CT para cerca de 10^6 progenitoras.

Nesse compartimento, é importante especificar, além da aquisição ou não de mutação, o número de mitoses sofridas. Assim, para cada um dos subcompartimentos de células normais e anormais temos vinte e cinco equações em que cada população é identificada por dois sobrescritos: o primeiro identifica se a célula é normal (0) ou mutante (1) e o segundo o número de mitoses sofridas. As taxas de mitose nas CPs normais e mutantes são representadas, respectivamente, por $\alpha_S^{(0)}$ e $\alpha_S^{(1)}$ enquanto as taxas de mortalidade para essas populações são, respectivamente, $\beta_S^{(0)}$ e $\beta_S^{(1)}$.

A dinâmica da subpopulação (DOMINGUES, 2010) que recebe a prole gerada pelas CTs (zero divisões) e que não acumula mutação é descrita pela equação

$$\Delta S_{n+1}^{(0,0)} = -(\alpha_S^{(0)} + \beta_S^{(0)})S_n^{(0,0)} + (\alpha_{AT}^{(0)} + 2\gamma_T^{(0)})(1 - \delta_T)I_n^{(0)}. \tag{6}$$

Os valores dos parâmetros vinculados a essa população são apresentados na Tab. 2.

Tabela 2 – Parâmetros para as células progenitoras normais

Descrição dos Parâmetros	Parâmetros	Valores
Taxa de mitose	$\alpha_S^{(0)}$	0,5
Taxa de mortalidade	$\beta_S^{(0)}$	0,001
Probabilidade de mutação	δ_S	0,00001

Fonte: De acordo com os valores fornecidos por Ashkenazi, Gentry e Jackson (2008)

Para as progenitoras normais com y ($0 < y \leq 25$) divisões, temos

$$\Delta S_{n+1}^{(0,y)} = -(\alpha_S^{(0)} + \beta_S^{(0)})S_n^{(0,y)} + 2\alpha_S^{(0)}(1 - \delta_S)S_n^{(0,y-1)}. \tag{7}$$

Consideramos que as taxas de mitose, apoptose e de mutação de uma progenitora independe do número de divisões (Tab. 2). Vale observar que quando a célula realiza o número máximo de mitoses requeridas para seu amadurecimento, isto é, para $y = 25$, a próxima mitose resultará em transformação – ou diferenciação – dessa progenitora em célula especializada.

As Eqs. (6) e (7) permitem prever que a população total de células progenitoras normais atingirá um valor de equilíbrio, $S_{eq}^{(0)}$, dado por

$$S_{eq}^{(0)} = \sum_{y=0}^{24} S_{n \rightarrow \infty}^{(0,y)} = \frac{(\alpha_{AT}^{(0)} + 2\gamma_T^{(0)})(1 - \delta_T)[(\Delta_S)^{26} - 1]}{(\alpha_S^{(0)} + \beta_S^{(0)}) (\Delta_S - 1)} T_0^{(0)}, \quad (8)$$

onde definimos

$$\Delta_S \equiv \frac{2\alpha_S^{(0)}(1 - \delta_S)}{\alpha_S^{(0)} + \beta_S^{(0)}}. \quad (9)$$

Para obter as Eqs. (8) e (9), consideramos, como antes, apenas a população de CTs normais, $T_0^{(0)}$, é não nula e consideramos, também, $\lambda_T^{(0)} = 0$.

Para o subcompartimento de progenitoras mutantes no início de seu processo de maturação (i.e., zero divisões), a equação que descreve a evolução dessa população é

$$\Delta S_{n+1}^{(1,0)} = -(\alpha_S^{(1)} + \beta_S^{(1)})S_n^{(1,0)} + (\alpha_{AT}^{(1)} + 2\gamma_T^{(1)})I_n^{(1)} + \delta_T(\alpha_{AT}^{(0)} + 2\gamma_T^{(0)})I_n^{(0)}. \quad (10)$$

Para as populações com y divisões, temos

$$\Delta S_{n+1}^{(1,y)} = -(\alpha_S^{(1)} + \beta_S^{(1)})S_n^{(1,y)} + 2\alpha_S^{(1)}S_n^{(1,y-1)} + 2\alpha_S^{(0)}\delta_S S_n^{(0,y-1)}. \quad (11)$$

Novamente, das Eqs. (10) e (11) podemos prever a expressão para a população de equilíbrio total dessas células mutantes.

3 DISCUSSÃO DE RESULTADOS

Inserindo os parâmetros apresentados nas Tabs. 1 e 2 na Eq. (9), obtemos que, no estado estacionário e na ausência de mutação (tecido saudável), cada CT gera uma prole de cerca de 10^6 CPs. Essa proporção entre CTs e CPs está de acordo com vários autores (ASHKENAZI; GENTRY; JACKSON, 2008; SPENCER et al., 2004) e, obviamente, foi obtida graças ao ajuste feito para o número de divisões – 25 – admitido no compartimento de CPs. Todavia, como já discutido e como evidenciado pela Eq. (8), o número de divisões atua como mero amplificador da população e não afeta a qualidade da análise dos resultados do modelo.

Para a solução numérica das equações do modelo, desenvolvemos um programa na linguagem JAVA. O código utiliza as equações de diferença finita descritas acima que são usadas, de forma recorrente, nos ciclos de evolução temporal do modelo. O programa requer que sejam definidos os valores dos parâmetros do modelo e as populações iniciais em cada subcompartimento. Em nossas

simulações, consideramos a população inicial de CT normais igual a 1, isto é, $T_0^{(0)} = 1$, e as demais populações iniciais são definidas como nulas. Como já discutido, para o tecido saudável e para os parâmetros escolhidos, essa única CT é capaz de gerar uma população de células progenitoras e especializadas da ordem de grandeza aceita na literatura.

Tendo em vista o objetivo desse trabalho, decidimos simular situações em que a mutação não altera os parâmetros relativos à reprodução e apoptose das células progenitoras mutantes. Assim, em todos os casos discutidos a seguir, consideramos $\alpha_S^{(1)} = \alpha_S^{(0)} = 0,500$ e $\beta_S^{(1)} = \beta_S^{(0)} = 0,001$, conforme consta na Tab. 2. Todavia, para essas células progenitoras, discutimos algumas situações em que a mutação confere à célula progenitora mutante a capacidade de se autorrenovar indefinidamente, característica peculiar apenas às CTs. Consideramos que a CP mutante só pode adquirir essa capacidade no final de seu processo de maturação, isto é, após realizar 24 mitoses. Essa subpopulação, $S_n^{(1,24)}$, pode, então, ser considerada CTC e requer uma nova equação para sua dinâmica. Designaremos essa situação por evasão à telomerase (ET) uma vez que essas células passam a ignorar o limite de divisões – regulado pela telomerase - considerado para as CPs. A equação que descreve a evolução dessas células é

$$S_t^{(m=1,y=24)} = [1 - \alpha_S^{(1)} - \beta_S^{(1)}] S_{t-1}^{(m=1,y=24)} + 2\alpha_S^{(1)} (S_{t-1}^{(m=1,y=23)} + S_{t-1}^{(m=1,y=24)}) + 2\alpha_S \delta_S S_{t-1}^{(m=0,y=23)}. \quad (12)$$

Os parâmetros para as CTs normais garantem $\lambda_T^{(0)} = 0$ e, portanto, essa população de CTs se mantém constante e igual a 1 em todas as simulações que discutiremos a seguir. Da mesma forma, como os parâmetros das CPs normais são sempre os apresentados na Tab. 2, podemos esperar que essa população tenda a um valor de equilíbrio que será mantido em todos os casos aqui considerados, o que foi verificado em todos os casos analisados.

Vale lembrar que o comportamento das CTs mutantes é descrito pela Eq. (5) onde $\eta_T^{(0)} > 0$ e o sinal de $\lambda_T^{(1)} = \alpha_{ST}^{(1)} - \gamma_T^{(1)} - \beta_T^{(1)}$, depende dos valores dos parâmetros que o definem. Da Eq. (5), é fácil concluir que $\lambda_T^{(1)} < 0$, levará a uma população de CTs mutantes que tenderá a um valor de equilíbrio igual a $\eta_T^{(0)} / |\lambda_T^{(1)}|$. Por outro lado, para $\lambda_T^{(1)} > 0$, esperamos um crescimento contínuo das CTs mutantes. Todavia, esse crescimento depende do valor de $\lambda_T^{(1)}$ e pode ser lento demais para caracterizar uma população apreciável de CTC e até mesmo a formação de um tumor invasivo. Nas simulações feitas, consideramos as duas possibilidades, isto é, $\lambda_T^{(1)} < 0$ e $\lambda_T^{(1)} > 0$.

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

Como já mencionado, para $\lambda_T^{(1)} < 0$ esperamos que a população de CTs mutantes atinja um valor de equilíbrio. Para esse caso, consideramos que as taxas de autorrenovação simétrica e diferenciação são iguais, $\alpha_{ST}^{(1)} = \gamma_T^{(1)} = 0,00115 / dia$, o que é considerado por Ashkenazi, Gentry e Jackson (2006) como padrão normal de divisão das CTs. Dessa forma, temos $\lambda_T^{(1)} = -\beta_T^{(1)} = -\beta_T^{(0)} = -0,0001 / dia$ e a previsão teórica (Eq. (6)) para o valor de equilíbrio de $T_{t \rightarrow \infty}^{(1)}$ é $\eta_T^{(0)} / |\lambda_T^{(1)}| = 1,15 \times 10^{-3}$.

As Figs. 1a, 1b e 1c mostram o comportamento de $T_t^{(1)}$, $S_n^{(m=0)}$, $S_n^{(m=1)}$ em função do número de anos sem considerar a ET. A simulação mostra que a população de CTs mutantes cresce com o tempo tendendo a se estabilizar num valor que concorda com a previsão teórica, $1,15 \times 10^{-3}$, para um tempo igual a, aproximadamente, 250 anos. Observe que o gráfico apresentado para essa população (Fig. 1a) exibe o comportamento até 100 anos. Notamos também que, como previsto pelo modelo, a população de CPs normais tende, rapidamente (escala de tempo em *dias*) a um valor de equilíbrio igual a $1,44 \times 10^6$ células. Esse comportamento para a população total de CPs normais, é observado em todos os casos aqui discutidos uma vez que os parâmetros para essas células, definidos na Tab. 2, não são alterados.

Consideramos que o total de células tumorais corresponde à soma das CTs e CPs mutantes e, para este caso, isto é, $\lambda_T^{(1)} < 0$ sem ET, a proporção entre células tumorais e sadias é de 0,35% e, portanto, não representa um tumor invasivo. Vale ressaltar que, ainda nesse caso, apenas as CTs mutantes podem ser consideradas CTCs uma vez que apenas essas mutantes possuem a capacidade de autorrenovação. Assim, aqui, de acordo com os resultados de nossa simulação, a proporção obtida de CTCs, $1,15 \times 10^{-3}$, para a de células tumorais, 5090, é de apenas $0,2 \times 10^{-6}$.

A Fig. 2 mostra o comportamento das progenitoras mutantes quando adquirem a capacidade de se autorrenovarem, isto é, com ET. O comportamento das CTs mutantes repete o comportamento do caso anterior (Fig. 1a) e, por isso, é omitido. Nossa simulação mostra que a população total de progenitoras mutantes é constituída, majoritariamente, pelas células que adquiriram essa capacidade, isto é, por aquelas que completaram o processo de maturação e passaram a se comportar como CTCs. Observe que a escala de tempo da Fig. 2 está em dias

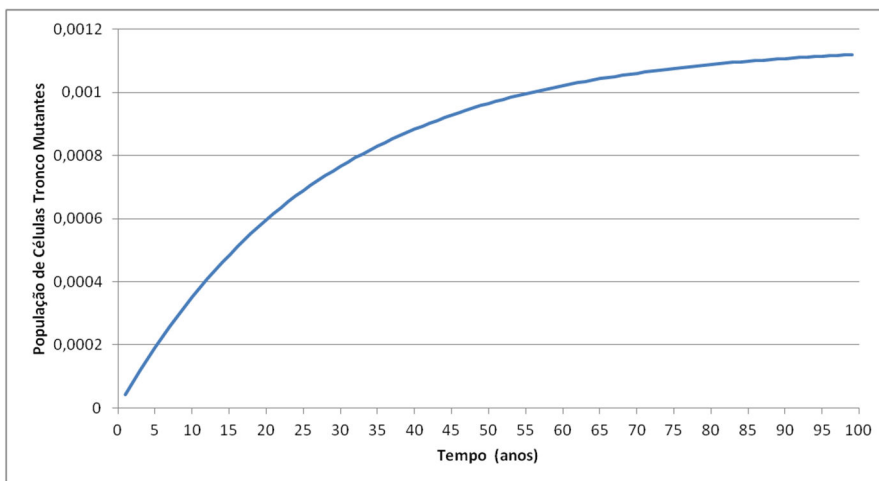


Figura 1a - Evolução anual da população de células-tronco mutantes de acordo com os parâmetros do caso 1

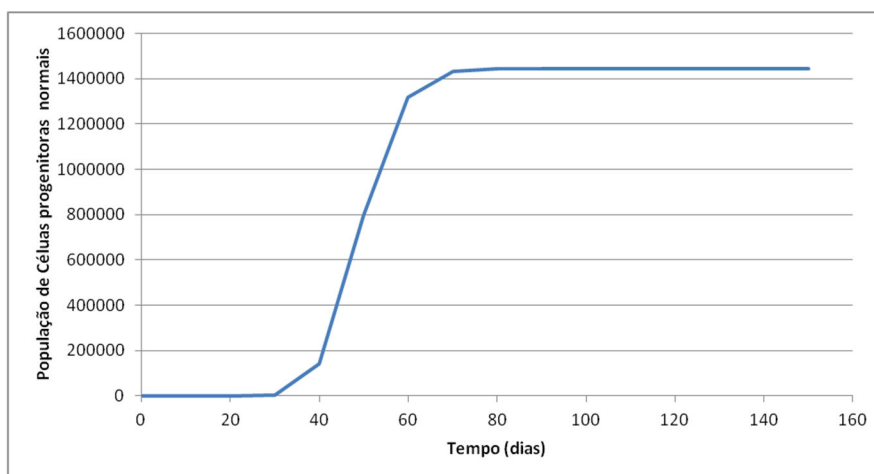


Figura 1b - Evolução diária da população de células progenitoras normais de acordo com os parâmetros do caso 1

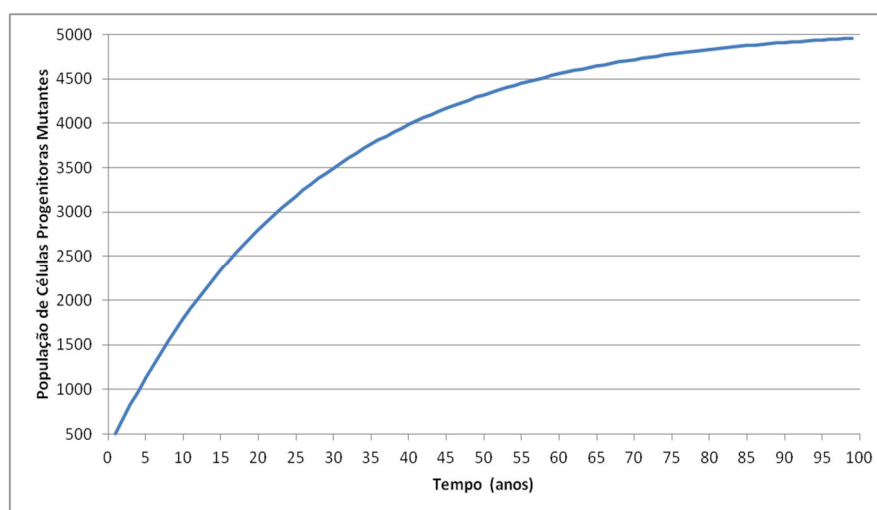


Figura 1c - Evolução anual da população de células progenitoras mutantes de acordo com os parâmetros do caso 1

e, mesmo assim, o crescimento dessa população é tão rápido que limitamos a mostrar, no gráfico, os primeiros 50 dias; em 70 dias a população chega a $6,8 \times 10^8$ células. Como essas células adquiriram comportamento similar ao de células-tronco, consideramos que elas constituem a população de CTCs que, nesse caso, constituem a maior parcela das células do tumor.

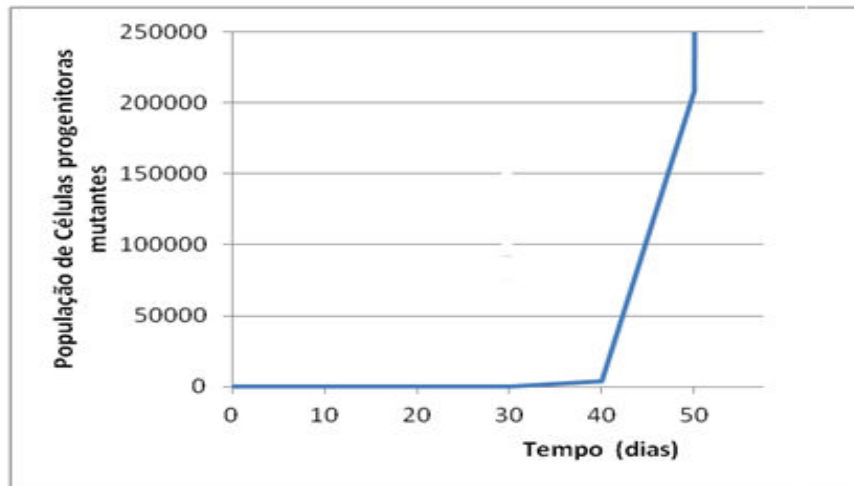


Figura 2 - Evolução diária da população de células progenitoras mutantes para o caso 1 com evasão à telomerase

3.2 Caso 2: $\lambda_T^{(1)} > 0$ com e sem evasão à telomerase

Consideramos, agora, que a mutação ocorre sem alterar o valor de qualquer parâmetro do modelo, isto é, os valores apresentados nas Tabs. 1 e 2 valem para os respectivos parâmetros das células que sofreram mutação. Nesse caso, temos $\lambda_T^{(1)} = \delta_T (2\alpha_{ST}^{(0)} + \alpha_{AT}^{(0)}) = 1,15 \times 10^{-7} / dia > 0$ e, para um valor tão pequeno, esperamos que a população de CTs mutantes, $T_i^{(1)}$, cresça linearmente com o tempo t , de acordo com a expressão

$$T_i^{(1)} = \eta^{(0)} T_0^{(0)} \frac{[(1 + \lambda_T^{(1)})^t - 1]}{\lambda_T^{(1)}} \approx t \eta_T^{(0)} T_0^{(0)}.$$

O resultado da simulação comprova o comportamento linear de $T_i^{(1)}$ em função do número de anos quando a ET não é considerada. Nesse caso, a população de CTs mutantes – aqui, CTCs - cresce linearmente com o tempo, como esperado, e representa, após 100 anos, cerca de 0,4% da população inicial de CTs normais. A população total de CPs mutantes atinge 6480 células em 100 anos, isto é, uma população pouco maior do que a obtida no caso 1 sem ET e que corresponde a apenas 0,45% da população total de células. Assim, embora as populações de células mutantes cresçam com o tempo,

um indivíduo com 100 anos não terá, ainda, desenvolvido um tumor que possa ser considerado invasivo e, nesse caso, a população de CTCs para as células tumorais é muito pequena.

Se consideramos, agora, os mesmos parâmetros para as células mutantes permitindo, porém, que as CPs mutantes no final de seu processo de amadurecimento tenham adquirido a capacidade de autorrenovação (com ET) obtemos o comportamento exibido na Fig. 2, ou seja, um crescimento exponencial dessa população. Novamente, consideramos que as células que adquiriram a característica de CTs normais (autorrenovação) podem ser classificadas como CTCs e constituem a população majoritária células tumorais.

3.3 Caso 3: $\lambda_T^{(1)} > 0$ devido à uma alteração no processo de mitose da CT que privilegia a autorrenovação simétrica em detrimento da diferenciação, sem evasão à telomerase

Nos casos analisados anteriormente, a formação de um número grande de células anormais no período médio de vida de um indivíduo só ocorre quando a célula diferenciada adquire a propriedade exclusiva das CTs. Vamos, agora, analisar a previsão do modelo quando $\lambda_T^{(1)}$ se torna positivo devido a uma alteração no processo de mitose das CTs que passa a privilegiar a autorrenovação simétrica em detrimento da diferenciação, isto é, a mutação faz com que $\alpha_{ST}^{(1)}$ se torne maior do que $\gamma_T^{(1)}$. Não consideramos, aqui, que a CP mutante possa adquirir a capacidade de se autorrenovar. Consideramos duas situações, 3a e 3b, com parâmetros para as CTs mutantes fornecidos pela Tab. 3. Vale notar que, para essas duas situações, mantivemos inalterada a taxa diária total de mitose, isto é, $\alpha_{ST}^{(1)} + \alpha_{AT}^{(1)} + \gamma_T^{(1)} = 0,0115$ (ASHKENAZI; GENTRY; JACKSON, 2008) e, também, os parâmetros $\alpha_{AT}^{(1)}$ e $\beta_T^{(1)}$ conservam os valores especificados para a população sem mutação (Tab. 1).

Tabela 3 - Parâmetros para as células-tronco mutantes

Caso 3a		Caso 3b	
$\alpha_{ST}^{(1)}$	0,0020	$\alpha_{ST}^{(1)}$	0,0013
$\alpha_{AT}^{(1)}$	0,0092	$\alpha_{AT}^{(1)}$	0,0092
$\gamma_T^{(1)}$	0,0003	$\gamma_T^{(1)}$	0,001
$\beta_T^{(1)}$	0,00001	$\beta_T^{(1)}$	0,00001

Fonte: Ashkenazi, Gentry e Jackson (2008)

As Figs. 3a e 3b mostram o comportamento obtido para as CTs e para as CPs mutantes. O comportamento das CTCs é regido pela Eq. (6) que depende dos parâmetros η_T e $\lambda_T^{(1)}$. De acordo com

as Tabs. 1 e 3, $\eta_T = 1,32 \times 10^{-7}$ e $\lambda_T^{(1)} \approx 1,9 \times 10^{-3}$ para o caso 3a e, para o caso 3b, $\eta_T = 1,18 \times 10^{-7}$ e $\lambda_T^{(1)} \approx 1,2 \times 10^{-3}$. Veremos que variações tão pequenas nesses valores produzem efeitos bem diferentes na evolução das células anormais.

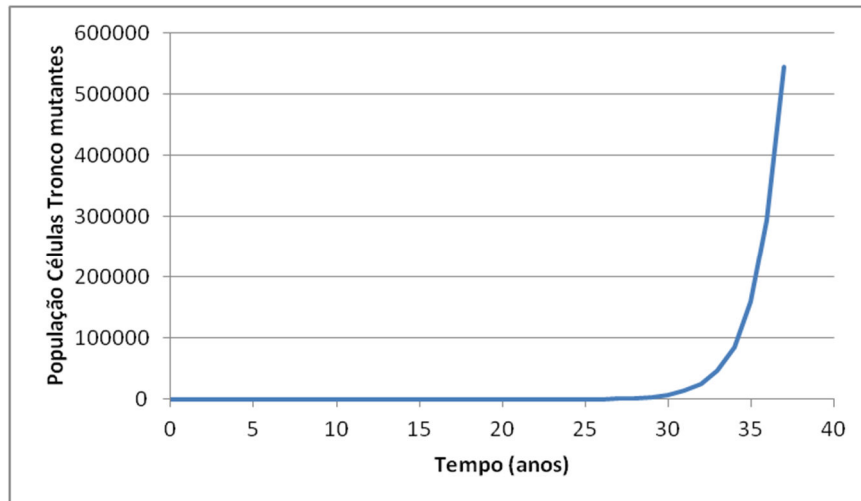


Figura 3a - Evolução anual das CTCs quando o padrão normal de mitoses da CTs é alterado de acordo com o caso 3a (Tab. 3)

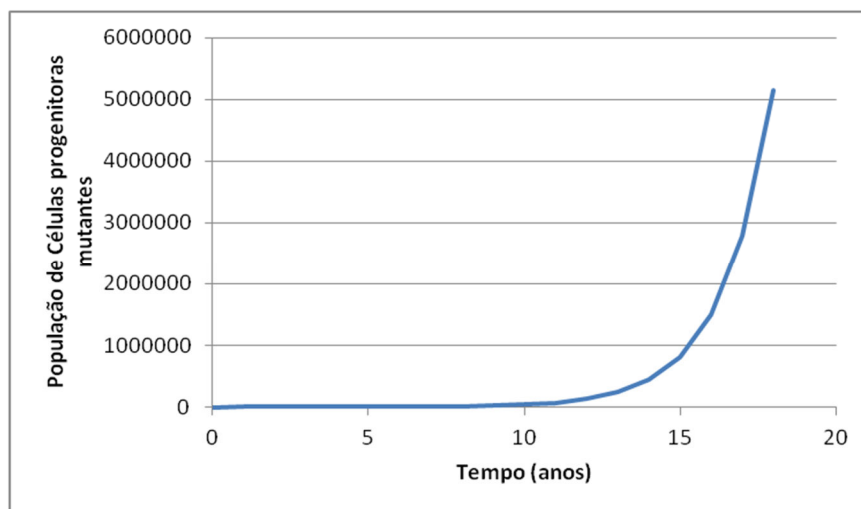


Figura 3b - Evolução anual da população de CPs mutantes quando o padrão normal de mitoses da CTs é alterado de acordo com o caso 3a (Tab. 3)

Para o caso 3a, as populações de CTCs (Fig. 3a) e de CPs (Fig. 3b) mutantes crescem rapidamente e em cerca de uma década constituem uma população comparável à de CPs normais. Como consequência da estrutura hierárquica do modelo, a população de progenitoras mutantes cresce mais rapidamente. Nesse caso, temos, em uma década, um tumor altamente invasivo e com uma proporção apreciável entre CTCs e células tumorais.

O resultado obtido para o caso 3b é apresentado nas Figs. 4a e 4b. Apesar da mudança ligeira nos valores dos parâmetros, notamos que taxa temporal de crescimento das células mutantes, CTCs e CPs, é muito menor do que no caso 3a. Observamos que uma pequena diferença nos valores dos parâmetros para esses dois casos resulta numa taxa temporal de crescimento da população de células tumorais significativamente diferente: para o caso 3b, um período de 100 anos não foi suficiente para gerar uma população de CTCs equivalente à de CTs normais. Todavia, nesse mesmo período, a população de CPs mutantes cresce e se torna comparável à de CPs normais. Vale ressaltar que, para os casos 3a e 3b ora em discussão, desprezamos a mutação no compartimento de progenitoras, i.e., adotamos $\delta_s = 0$, o que mostra a importância da mutação no compartimento de CTs.

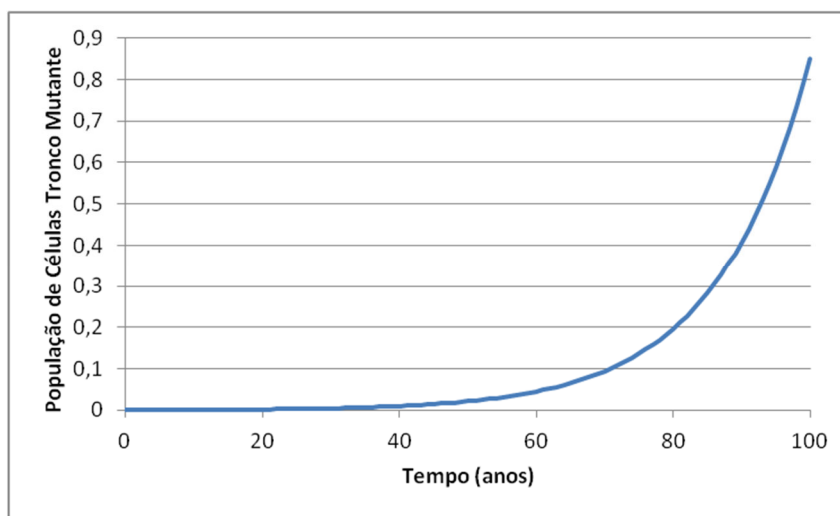


Figura 4a - Evolução temporal das células-tronco mutantes (CTCs) quando o padrão de mitose das CTs é alterado de acordo com o caso 3b (Tab. 3)

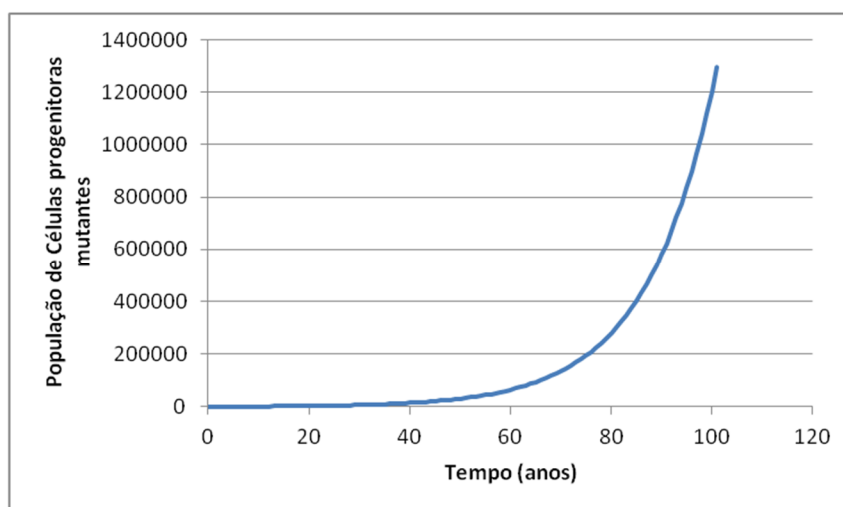


Figura 4b - Evolução temporal das células progenitoras mutantes (CTCs) quando o padrão de mitose das CTs é alterado de acordo com o caso 3b (Tab. 3)

4 CONCLUSÕES

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

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

Agradecimentos: os autores agradecem à FAPEMIG (Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais) pelo suporte financeiro (Programa PIBIC).

REFERÊNCIAS

ASHKENAZI, R.; GENTRY, S. N.; JACKSON, T. L. Pathways to tumorigenesis: modeling mutation acquisition in stem cells and their progeny. **Neoplasia**, New York, v. 10, p. 1170-1182. nov. 2008.

CLARKE, M. F. Neurobiology: at the root of brain cancer. **Nature**, Reino Unido, v. 432, p. 281-282, nov. 2004.

CLARKE, M. F.; BECKER, M.W. Cancer: o lado maligno das células-tronco. **Scientific American Brasil**, São Paulo, v. 51, p. 39-46, 2006.

DOMINGUES, J. S. **Modelagem matemática e computacional do efeito do surgimento da angiogênese em tumores e sua conexão com as células-tronco**. 2010. 81f. Dissertação (Mestrado) - Modelagem Matemática e Computacional, CEFET-MG, Belo Horizonte, 2010.

JOHNSTON, M. D et al. On the proportion of cancer stem cells in a tumour. **Journal of Theoretical Biology**, Oxford, v. 266, p. 708-711, ago. 2010.

HUNTLY, B. J. P.; GILILAND, D. G. Summing up cancer stem cells. **Nature**, Reino Unido, v. 435, p. 1169-1170, jun. 2005.

KELLY, P. N. et al. Tumor growth need to not be driven by rare cancer stem cells. **Science**, Rockville Pike, v. 317, p. 337-340, jul. 2007.

LAPIDOT, Tsvee et al. A cell initiating human acute myeloid leukaemia after transplantation into SCID mice. **Nature**, Reino Unido, v. 367, p. 645-648, fev. 1994.

MICHOR, F. et al. Dynamics of chronic myeloid leukaemia. **Nature**, Reino Unido, v. 435, p. 1267-1270, jun. 2005.

MORRISON, S. J.; KIMBLE, J. Asymmetric and symmetric stem-cell divisions in development and cancer. **Nature**, Reino Unido, v. 441, p. 1068-1074, jun. 2006.

O'BRIEN, C. A. et al. A human colon cancer cell capable of initiating tumour growth in immunodeficient mice. **Nature**, Reino Unido, v. 445, p. 106-110, jan. 2007.

POLYACK, K.; HAHN, W. C. Roots and stems: stem cells in cancer. **Nature Medicine**, Rockville Pike, v. 12, p. 296-300, mar. 2006.

QUINTANA, E. et al. Efficient tumor formation by single human melanoma cells. **Nature**, Reino Unido, v. 456, p. 593-598, dez. 2008.

REYA, T. et al. Stem cells, cancer, and cancer stem cells. **Nature**, Reino Unido, v. 414, p. 105-111, nov. 2001.

RICCI-VITIANI, L. et al. Identification of human brain tumour initiating cells. **Nature**, Reino Unido, v. 445, p. 111-115, jan. 2007.

ROSEN, J. M.; JORDAN, C. T. The increasing complexity of the cancer stem cell paradigm. **Science**, Rockville Pike, v. 324, p. 1670-1673, jun. 2009.

SPENCER, S. L. et al. An ordinary differential equation model for the multistep transformation to cancer. **Journal of Theoretical Biology**, EUA, v. 231, p. 515-524, jan. 2004.

TOMLINSON, I. P.; BODMER, W. F. Failure of programmed cell death and differentiation as causes of tumors: some simple mathematical models. **Proceedings of the National Academy of Science USA**, EUA, v. 92, p. 11130-11134, nov. 1995.

WU, X. Z. Origin of cancer stem cells: the role of self-renewal and differentiation. **Annals of Surgical Oncology**, New York, v. 15, p. 407-414, nov. 2008.

Recebido em: 14/05/2014

Aprovado em: 24/07/2014