



UM MODELO HÍBRIDO PARA O CRESCIMENTO TUMORAL VASCULAR

Heber L. Rocha

Regina C. Almeida

heberlr@lncc.br

rcca@lncc.br

Laboratório Nacional de Computação Científica (LNCC)

Av. Getúlio Vargas 333, 25651-075, Petrópolis, Rio de Janeiro, Brasil.

Ernesto A. B. F. Lima

lima@ices.utexas.edu

Institute for Computational Engineering and Sciences (ICES)

201 East 24th St, 78712-1229, Austin, Texas, EUA.

Resumo. A vascularização é um fator fundamental para progressão do crescimento tumoral. A fase vascular é caracterizada pela ocorrência da angiogênese, responsável pelo crescimento de novos vasos sanguíneos na direção do tumor, a partir de uma rede vascular original. Com o aporte adicional de nutrientes, o tumor adquire recursos ilimitados para sua progressão descontrolada. Além disso, o risco de metástase aumenta com a eventual invasão dos vasos sanguíneos por células cancerosas. Neste trabalho, desenvolvemos um modelo híbrido para representar o crescimento tumoral vascular, estendendo um modelo híbrido avascular desenvolvido anteriormente (Rocha, 2016). A dinâmica na escala celular é representada de forma discreta, através da modelagem baseada em agentes, enquanto que as dispersões de oxigênio e de fatores pró-angiogênicos são modeladas através de equações parciais de difusão-reação. Especificamente, os novos vasos sanguíneos são formados através de um conjunto de regras a partir de estímulos de fatores secretados por células cancerosas que estão submetidas à restrição de oxigênio. O acoplamento entre os modelos é capaz de capturar fenômenos que ocorrem em ambas as escalas celular e tecidual, representando qualitativamente o crescimento de tumores vasculares.

Palavras-chave: Angiogênese, Modelo híbrido, Crescimento Tumoral

INTRODUÇÃO

A angiogênese é o processo de crescimento de novos vasos sanguíneos a partir de uma rede vascular original. No desenvolvimento de tumores malignos, a angiogênese é um processo patológico que delimita a alteração do crescimento do tumor para uma fase mais agressiva, denominada crescimento vascular. No seu estágio inicial, avascular, a intensa proliferação das células cancerosas é sustentada pelos nutrientes disponíveis no microambiente tumoral a partir da rede vascular original. À medida que o tumor cresce, células no seu interior têm acesso à cada vez menos nutrientes, que se difundem no meio. Algumas delas eventualmente passam a sofrer deficiência nutricional, com nutriente suficiente apenas para sustentar a viabilidade celular. Para suprir esta deficiência, estas células, denominadas hipóxicas, passam então a liberar os denominados fatores de crescimento do endotélio, representados aqui por um único fator denominado VEGF (*vascular endothelial growth factor*). Este fator induz o crescimento de novos vasos sanguíneos na direção do tumor, de modo que esta nova rede vascular passa a propiciar nutrientes suficientes para sustentar o crescimento ilimitado do tumor. A angiogênese é um processo bastante complexo, envolvendo fenômenos que ocorrem em múltiplas escalas de tempo e espaço.

Muitos modelos têm sido desenvolvidos na literatura para representar a angiogênese, seja utilizando abordagens discretas (Matsuya *et al.*, 2016; Nekka *et al.*, 1996) ou contínuas (Byrne & Chaplain, 1995; Orme & Chaplain, 1996). Modelos híbridos, que integram modelos discretos para a representação da dinâmica das células com modelos contínuos para representar outras dinâmicas, como a dispersão de nutrientes, são particularmente úteis (Anderson & Chaplain, 1998; Lima *et al.*, 2014; Milde *et al.*, 2008; Travasso *et al.*, 2011). Em Rocha (2016), desenvolvemos um modelo híbrido avascular que integra fenômenos que ocorrem nas escalas tecidual e celular. Na escala tecidual, modelamos a dispersão de oxigênio. Na escala celular, modelamos a dinâmica das células normais e tumorais, com estas assumindo diferentes fenótipos. Este modelo foi estendido em Rocha *et al.* (2017), em que integramos a dispersão do fator de crescimento epidérmico na escala intracelular e modelamos uma rede de sinalização intracelular que controla a vantagem proliferativa ou a migratória das células tumorais. Neste trabalho, utilizando como base o modelo desenvolvido em Rocha (2016), integramos a modelagem da angiogênese. Na escala celular utilizamos um modelo baseado em agentes (MBA) para representar as células endoteliais e tumorais. As células endoteliais têm papel crucial no processo de angiogênese e são usadas aqui para descrever os vasos sanguíneos. As células tumorais retratam um típico crescimento tumoral, semelhante ao descrito pelo modelo desenvolvido em Rocha (2016). Na escala tecidual, modelamos a dispersão de oxigênio e de VEGF através de equações diferenciais parciais do tipo difusão-reação. A dispersão dessas substâncias tem influência na diferenciação fenotípica das células tumorais (quiescente, proliferativa, hipóxica ou necrótica) e endoteliais. As células endoteliais são diferenciadas entre ativas (SC_a - *active stalk cells*), inativas (SC_i - *inactive stalk cells*) e migratórias (TC - *tip cells*). A Figura 1 apresenta uma descrição esquemática do modelo desenvolvido.

A organização deste trabalho segue a seguinte ordem. Na próxima seção descrevemos em detalhes cada um dos componentes do modelo híbrido desenvolvido. Em seguida, apresentamos uma simulação típica na seção 3. As conclusões são apresentadas na seção 4.

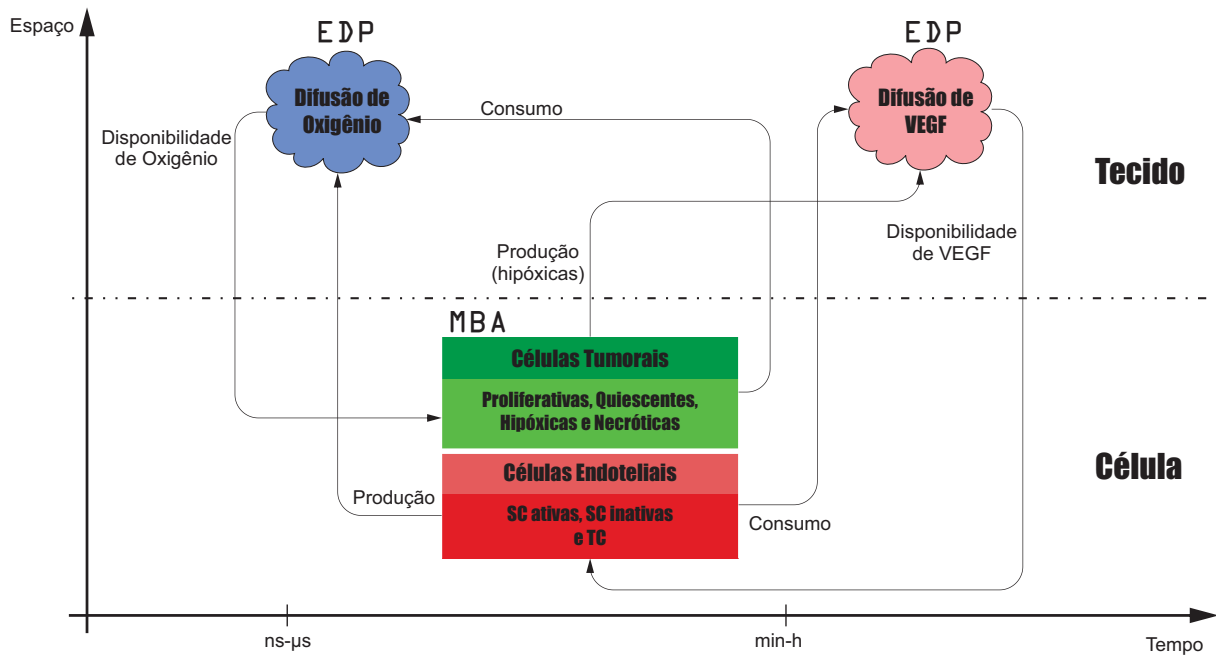


Figura 1: Esquema conceitual do modelo híbrido desenvolvido. Na escala tecidual, os transportes de oxigênio e de VEGF são modelados por equações diferenciais parciais (EDP) do tipo difusão-reação. Na escala celular, os modelos baseados em agentes (MBA) para as células tumorais e endoteliais descrevem suas dinâmicas. Oxigênio é consumido por todas as células viáveis, e é produzido à medida que novas células endoteliais são geradas. VEGF é produzido pelas células tumorais em estado de hipoxia, é consumido pelas células endoteliais, e atua como estímulo para a migração dos novos vasos sanguíneos na direção do seu gradiente.

MODELO HÍBRIDO

O modelo híbrido desenvolvido aqui acopla as escalas tecidual e celular. Na escala celular, dois modelos discretos baseados em agentes representam a dinâmica das células tumorais e das endoteliais. Na escala tecidual, modelamos as dispersões de oxigênio e de VEGF através de equações diferenciais parciais do tipo reação-difusão. Os termos de produção/consumo de oxigênio e VEGF no microambiente fazem a integração entre as duas escalas. A disponibilidade dessas substâncias em cada célula é fundamental para a dinâmica do crescimento tumoral vascular.

Modelo discreto

No MBA cada agente é uma célula, que é assumida circular por simplicidade (Drasdo & Höhme, 2005; Macklin *et al.*, 2012). Atribuímos a cada célula quantidades físicas e propriedades fenotípicas que definem a interação entre elas e o microambiente. Modelamos forças que atuam nas células e entre células assumindo que o núcleo de cada célula é quase incompressível. As forças são definidas a partir de um raio de ação, que expressa a distância máxima possível para que ocorra alguma interação. Assim, a distância entre uma célula tumoral i a uma outra célula tumoral ou endotelial j no tempo t determina se há força entre elas. Consideramos as seguintes forças: (i) *adesão e repulsão célula-célula* ($\mathbf{F}_{cca}$ e $\mathbf{F}_{ccr}$); e (ii) *atrito* ($\mathbf{F}_{drag}$), entre a célula em movimento e o fluido intersticial. Pela segunda lei de Newton, o balanço de forças na

célula tumoral i é dado por:

$$m_i \dot{\mathbf{v}}_i = \sum_{\substack{j=1 \\ j \neq i}}^{N(t)} (\mathbf{F}_{cca}^{ij} + \mathbf{F}_{ccr}^{ij}) + \mathbf{F}_{drag}^i, \quad i = 1, 2, \dots, T(t), \quad (1)$$

em que $T(t)$ é o número de células tumorais no tempo t , $N(t)$ é o número total de células tumorais e endoteliais no tempo t , e m_i e $\mathbf{v}_i$ representam a massa e a aceleração da célula tumoral i , respectivamente. Assumindo que as forças entram em equilíbrio rapidamente e desprezando os efeitos da inércia, $\sum \mathbf{F} = 0$. Como em Rocha (2016), assumimos $\mathbf{F}_{drag}^i = -\nu \mathbf{v}_i$, em que ν representa a viscosidade do fluido intersticial, e $\mathbf{v}_i$ é a velocidade da célula tumoral i . A nova posição da célula tumoral é obtida através da velocidade resultante do balanço das forças, isto é,

$$\mathbf{v}_i = \frac{1}{\nu} \left(\sum_{\substack{j=1 \\ j \neq i}}^{N(t)} (\mathbf{F}_{cca}^{ij} + \mathbf{F}_{ccr}^{ij}) \right) \quad i = 1, 2, \dots, T(t). \quad (2)$$

As forças $\mathbf{F}_{cca}^{ij}$, $\mathbf{F}_{ccr}^{ij}$ são definidas a partir das funções potenciais que foram definidas em MacKlin *et al.* (2012). As definições precisas de todas as forças podem ser encontradas em Rocha (2016); Rocha *et al.* (2017). Observe que neste modelo calculamos apenas os deslocamentos das células tumorais, pois assumimos que a força exercida pelos vasos sanguíneos nas células tumorais é bem maior que as forças das células tumorais que atuam sobre os vasos sanguíneos.

Células tumorais

As células tumorais são diferenciadas em quatro fenótipos: quiescente, proliferativa, hipóxica e necrótica. Como este trabalho é focado nos efeitos da angiogênese, por simplicidade assumimos que as transições fenotípicas dependem apenas da disponibilidade de oxigênio no microambiente, cuja concentração é denotada por σ (ver Fig. 2). As células quiescentes ($\mathcal{Q}$) são células que possuem nutriente suficiente para sobrevivência e aguardam o momento para se tornar proliferativa, ou eventualmente, hipóxica pela falta de nutrientes. O fenótipo proliferativo ($\mathcal{P}$) está associado às células que irão sofrer mitose. As células hipóxicas ($\mathcal{H}$) são células que estão em regiões do microambiente onde a concentração de oxigênio encontra-se abaixo do nível apropriado para divisão, denotado por σ_H . Essas células são capazes de liberar VEGF para estimular a angiogênese, proporcionando um novo aporte de oxigênio para o meio. Eventualmente, células hipóxicas retornam ao estado de quiescência se a concentração de oxigênio aumenta devido à angiogênese para um valor acima de σ_H . Em regiões em que $\sigma < \sigma_N$, a célula tumoral se torna necrótica, morrendo por falta de oxigênio e eventualmente sendo retirada da simulação, representando o processo de fagocitose. Havendo oxigênio suficiente ($\sigma > \sigma_P$), uma célula quiescente pode proliferar, e tal transição é modelada como um evento randômico, com probabilidade fixa, definida por:

$$\alpha_P = \begin{cases} P_p, & \text{se } \sigma > \sigma_P; \\ 0, & \text{caso contrário.} \end{cases} \quad (3)$$

A mitose ocorre durante um tempo τ_P , em que $\tau_P - \tau_{G1}$ é o tempo de duração das fases S e G2 do ciclo celular e τ_{G1} é o tempo para completar a fase G1. Após a realização da mitose e

as células-filhas atingirem o tamanho de uma célula adulta, as células-filhas entram na fase G0, aqui retratada como quiescente. Na Figura 2 são apresentadas as possíveis transições de estados fenotípicos em cada célula tumoral.

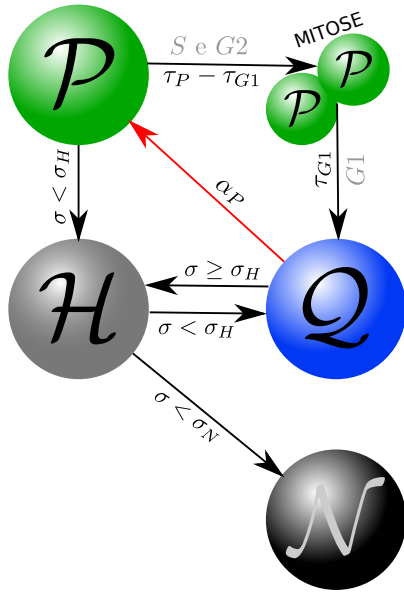


Figura 2: Transições entre estados fenotípicos das células tumorais.

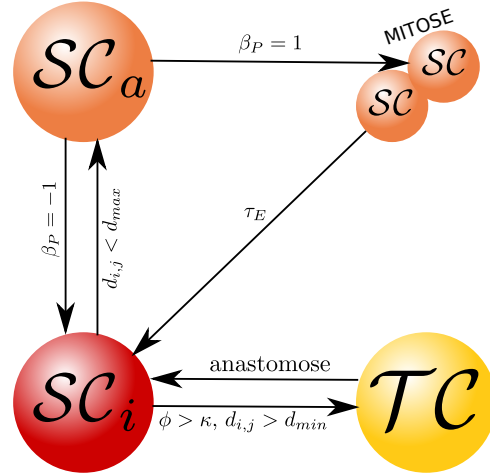


Figura 3: Transições entre estados fenotípicos das células endoteliais.

Células endoteliais

No MBA proposto para a angiogênese consideramos que cada célula endotelial pode ter o seguinte fenótipo:

- TC*: células migratórias ou *tip cells*, encontram-se na extremidade de um novo vaso sanguíneo. São estas células que definem a direção de crescimento do novo vaso;
- SC_i*: células no estado de quiescência, conhecidas também como *stalk cells* inativas; formam o lúmen dos novos vasos sanguíneos, permitindo o fluxo sanguíneo;
- SC_a*: células no estado proliferativo, ou *stalk cells* ativas, que sofrem estímulos de proliferação devido a migração das *TC*.

As regras estabelecidas para as transições entre as células endoteliais estão esquematicamente apresentadas na Fig. 3. Implicitamente todas as transições estão atreladas à concentração de VEGF na célula, denotada por ϕ . Cada ramo de um novo vaso sanguíneo é definido por uma *TC* e suas associadas *SC*. Isto significa que a nova rede de vasos é formada por *SC_i* e *SC_a* ao longo das trajetórias definidas pelas *TCs*. As *SC_a* sofrem mitose à medida que as *TC* se deslocam, enquanto que as *SC_i* representam a maturação dos vasos recém criados. Dada uma *SC_i*, se a concentração de VEGF em seu centro for maior que κ e a distância dela à uma outra *TC_j* qualquer, definida como $d_{i,j}$, for maior que d_{min} , ela se torna uma *TC*. Casualmente, se uma *TC* colapsar com um vaso sanguíneo, o processo de anastomose ocorre, e a *TC* se torna uma *SC_i*. Se uma *SC_i* estiver à uma distância menor que d_{max} de uma *TC_j*, ela se torna *SC_a*. Definimos o parâmetro $\beta_P = \{-1, 0, 1\}$ para denotar a relação de cada *SC_a* com sua respectiva *TC*. Caso sua *TC* esteja com estímulo de migração, $\beta_P = 1$, sinalizando que ela sofre

mitose, de modo que o ramo do vaso sanguíneo cresce. Se não há estímulo para a migração, $\beta_P = 0$ e suas correspondentes SC_a não se dividem. Na ocorrência de anastomose que provoca o desaparecimento de uma TC , $\beta_P = -1$ e as SC_a correspondentes são inativadas, se tornando SC_i . Após a célula endotelial sofrer mitose, ela cresce durante um tempo τ_E até atingir sua maturidade, retornando ao estado de quiescência SC_i .

O processo de angiogênese é iniciado quando uma TC recebe estímulo para migrar. Como mencionado, tal estímulo ocorre quando a concentração do VEGF é maior que um certo limiar κ . A velocidade e direção da migração depende deste estímulo e também da heterogeneidade da matriz extracelular, cuja densidade é denotada por f . Matematicamente, a direção de migração de uma TC_i é expressa por:

$$V_i = \delta \nabla \phi + \gamma \nabla f, \quad (4)$$

em que δ e γ são constantes que ponderam a influência do fator pró-angiogênico e da heterogeneidade da matriz extracelular, respectivamente. A Figura 4 ilustra a dinâmica da angiogênese definida pelas regras descritas anteriormente.

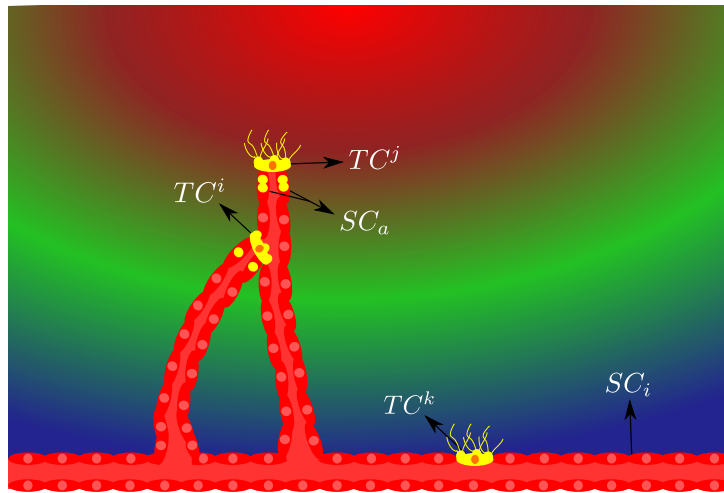


Figura 4: O degradê de cores representa a variação da concentração de VEGF no microambiente, em que vermelho representa a região com maior concentração e azul a de menor concentração. A célula TC^i representa uma típica situação de anastomose, que ocorre quando ela colapsa com outro vaso sanguíneo. Uma TC^k pode ser ativada por estar à uma distância maior que d_{min} e ter concentração de VEGF maior que κ . As SC_a estão sofrendo mitose devido a sua *tip cell* de referência TC^j estar com estímulo de migração, ou seja, $\beta_P = 1$. As cores das células seguem a nomenclatura definida na Fig. 6.

Modelo contínuo

Consideramos que as disponibilidades de oxigênio e de VEGF no microambiente têm influência direta nas diferenciações fenotípicas das células tumorais e endoteliais, respectivamente. Desta forma, a viabilidade celular das células tumorais estão totalmente atreladas à concentração de oxigênio no meio, enquanto que o processo de angiogênese é totalmente dependente dos níveis de concentração de VEGF. Para modelá-las, assumimos que ambas são substâncias solúveis que se dispersam no meio através do movimento molecular randômico. Do ponto de vista do continuum, a lei do transporte molecular de Fick é geralmente utilizada. Assim, aplicando o princípio fundamental de balanço de conservação de massa, obtemos duas

equações do tipo difusão-reação. De forma genérica, definidas condições de contorno apropriadas, o transporte da substância C , em que C pode ser a concentração de oxigênio σ ou de VEGF ϕ no meio, é modelado por:

$$\frac{\partial C}{\partial t} = \nabla \cdot (D_c \nabla C) - \Lambda_c C + F_c(1 - C), \quad C = \sigma \text{ ou } \phi. \quad (5)$$

Neste modelo, D_c , Λ_c e F_c representam o coeficiente de difusão, a taxa de consumo e o termo de fonte da substância C . As equações são resolvidas através do método de diferenças finitas, utilizando o método de Euler implícito e o estêncil de 5-pontos para o operador Laplaciano. Os termos de consumo e crescimento são calculados através de um mapeamento entre as escalas tecidual e celular (ver Rocha (2016)). Para o transporte de oxigênio, Λ_σ é computado pela média dos consumos das células tumorais que se encontram em torno da posição discreta espacial, enquanto que F_σ representa o aporte de oxigênio fornecido pelas células endoteliais. De forma similar, para o transporte de VEGF no microambiente, Λ_ϕ é definido pelo consumo médio das células endoteliais numa dada posição, e F_ϕ representa a fonte de VEGF secretada pelas células hipóxicas.

SIMULAÇÕES COMPUTACIONAIS

O modelo foi desenvolvido de forma estruturada, utilizando a linguagem de programação C++. Isto o torna bastante versátil, permitindo a fácil incorporação de novos processos e fenomenologias. Para o cenário de evolução de um carcinoma não-específico, consideramos uma região de um tecido qualquer, composta por células tumorais e endoteliais. Assumimos que o domínio computacional do modelo, denotado por Ω , é quadrangular de lado $2500 \mu m$. Os parâmetros, condições iniciais e de contorno utilizados estão especificados na Tabela 1. Para descrever as células tumorais e as forças utilizamos os valores de parâmetros definidos em Rocha *et al.* (2017). Destacamos aqui que, nesta fase inicial da modelagem, os parâmetros foram estimados de modo a obter uma evolução do tumor qualitativamente coerente com a biologia. Para a caracterização da heterogeneidade da matriz extracelular no microambiente tumoral admitimos que $f \sim \mathcal{U}[\frac{1}{2}, 1]$, conforme apresentada na Fig. 5. Os problemas de transporte de oxigênio e VEGF são definidos da seguinte forma:

Oxigênio	VEGF
$\begin{cases} \frac{\partial \sigma}{\partial t} = \nabla \cdot (D_\sigma \nabla \sigma) - \Lambda_\sigma \sigma + F_\sigma(1 - \sigma), \\ \sigma(\mathbf{x}, 0) = \bar{\sigma}, \\ \sigma(\mathbf{x}, t) = \bar{\sigma} \quad \mathbf{x} \in \partial\Omega_1, \\ \nabla \sigma(\mathbf{x}, t) \cdot \mathbf{n} = 0, \quad \mathbf{x} \in \partial\Omega_2. \end{cases}$	$\begin{cases} \frac{\partial \phi}{\partial t} = \nabla \cdot (D_\phi \nabla \phi) - \Lambda_\phi \phi + F_\phi(1 - \phi), \\ \phi(\mathbf{x}, 0) = 0, \\ \phi(\mathbf{x}, t) = 0, \quad \mathbf{x} \in \partial\Omega. \end{cases}$

em que $\partial\Omega = \partial\Omega_1 \cup \partial\Omega_2$, $\partial\Omega_1 = \{\mathbf{x} \in R^2 \mid \mathbf{x} = (0, y), \forall y \in [0, 2500]\}$ e $\partial\Omega_2 = \partial\Omega \setminus \partial\Omega_1$. A notação de cores utilizada para representar as células é mostrada na Fig. 6.

A Figura 7 ilustra uma simulação típica do modelo desenvolvido, partindo de uma condição inicial em que há um tumor avascular no centro do domínio. Células endoteliais estão localizadas no contorno da esquerda, formando os vasos sanguíneos originais. A condição inicial representada na Fig. 7(a) foi obtida evoluindo-se os modelos contínuos até que $\phi > \kappa$ no meio do vaso, isto é, na posição $(25, 1250)$. Neste momento há a formação de um tumor com células quiescentes e um núcleo com células hipóxicas. Nesta região, portanto, há grande concentração

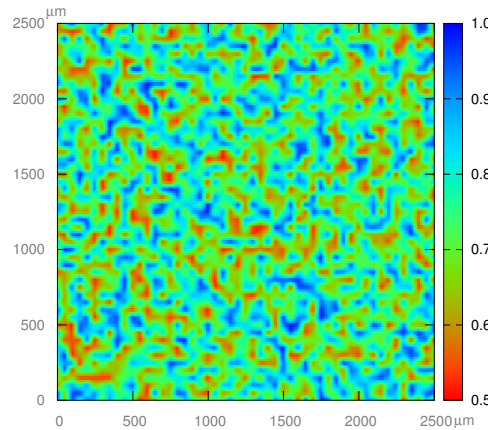


Figura 5: Representação da heterogeneidade da matriz extracelular f no domínio.

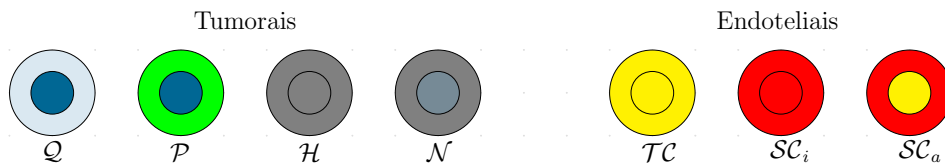


Figura 6: Notação utilizada para representação de cada célula.

de VEGF secretado pelas células hipóxicas e baixa concentração de oxigênio. Este é o momento em que a angiogênese é iniciada, visto que existem células endoteliais submetidas ao estímulo $\phi > \kappa$. No momento retratado na Fig. 7(b), já há presença de novos vasos sanguíneos, que aumentam a disponibilidade de oxigênio no meio, estimulando o crescimento do tumor, e, ao mesmo tempo, aumentando o consumo do VEGF. Observamos também o crescimento de células proliferativas em regiões mais próximas a estes novos vasos. Nas Figs. 7(c)-(d) são observadas as regiões de alta concentração de oxigênio correspondentes às posições dos novos vasos. Próximo à esta frente, há redução das células hipóxicas, e predominância de células proliferativas ou quiescentes. Na Fig. 7(d), observamos a intensa proliferação de células tumorais o que aumenta significativamente o consumo de oxigênio, provocando o surgimento de núcleos necróticos e crescimento de regiões sujeitas à hipoxia. Consequentemente, a fonte de VEGF aumenta, realimentando positivamente o crescimento do tumor. Vale ressaltar, que o tempo de simulação foi ajustado artificialmente, com a dinâmica propositalmente acelerada para representar qualitativamente a angiogênese.

Para destacar a importância da angiogênese e a heterogeneidade do meio ambiente tumoral na evolução tumoral, realizamos experimentos em que desconsideramos o crescimento de novas células endoteliais e assumimos que a matriz extracelular é homogênea. A simulação sem angiogênese é ilustrada na Fig. 8, para a qual observamos que o tumor atinge uma situação estacionária em que há estagnação do crescimento. Este é o comportamento típico observado em tumores avasculares. Por outro lado, a simulação desconsiderando os efeitos da heterogeneidade da matriz extracelular (Fig. 9), mostra um crescimento bem mais acelerado do que a simulação retratada na Fig. 7. Sem a influência da matriz extracelular, os vasos sanguíneos são retos, com a direção dada pelo gradiente do VEGF. Devido a isto, eles crescem mais rapidamente na direção do tumor, estimulando o crescimento mais acelerado do tumor. Na Tabela 2 apresentamos a comparação da quantidade de células tumorais em $t = 8,33$ dias obtidas nas três situações retratadas. Esta comparação destaca a importância da consideração da angiogênese

Tabela 1: Parâmetros utilizados na simulação do crescimento tumoral vascular.

Parâmetros	Significado físico	Valor
r	raio celular endotelial	$4,48 \mu m$
$\bar{\sigma}$	concentração de oxigênio inicial e no contorno $\partial\Omega_1$	1
σ_P	limiar de oxigênio para vantagem da proliferação	0,6
σ_H	limiar de oxigênio para hipoxia	0,45
σ_N	limiar de oxigênio para necrose	0,35
P_P	probabilidade de transição $\mathcal{Q} \rightarrow \mathcal{P}$	0,5
τ_P	tempo do ciclo celular	8 h
τ_E	tempo de crescimento da SC	2 h
τ_{G1}	tempo da G_1	4 h
d_{max}	distância entre SC_i e TC , para se tornar SC_a	$2r$
d_{min}	distância entre SC_i e TC , para se tornar TC	$20r$
κ	limiar de VEGF para SC_i se tornar TC	0,0053
δ	constante que pondera $\nabla\phi$ para migração das TCs .	1
γ	constante que pondera ∇f para migração das TCs .	0,65
D_σ	difusão do oxigênio	$20000 \mu m^2/s$
D_ϕ	difusão do VEGF	$10000 \mu m^2/s$
Λ_σ	taxa de consumo do oxigênio para células tumorais	$0,2 s^{-1}$
Λ_ϕ	taxa de consumo do VEGF para células endoteliais	$2,0 s^{-1}$
F_σ	taxa de produção do oxigênio para células endoteliais	$200,0 s^{-1}$
F_ϕ	taxa de produção do VEGF para células hipóxicas	$200,0 s^{-1}$

e da heterogeneidade da matriz extracelular. Neste contexto, a integração da modelagem dos mecanismos de degradação e reparação da matriz no modelo desenvolvido se destaca como um tema de grande importância para a descrição mais realista da evolução do tumor. Este é um tema de investigações futuras.

Tabela 2: Quantidade de células tumorais em $t = 8,33$ dias para diferentes cenários de simulação.

Cenário de Simulação	Quantidade de células tumorais (8,33 dias)
Sem angiogênese	780
Com angiogênese e matriz extracelular homogênea	17856
Com angiogênese e matriz extracelular heterogênea	3107

CONCLUSÕES

O modelo híbrido desenvolvido descreveu qualitativamente bem o comportamento de um crescimento tumoral vascular. A angiogênese foi capaz de nutrir as células tumorais, ocasionando um crescimento mais intenso e agressivo. A heterogeneidade da matriz extracelular, causada por mecanismos de degradação e reparação, destaca-se como um fenômeno significativo para o padrão de crescimento da nova rede vascular. Apesar de necessitar de calibração,

simulações demonstraram que o modelo consegue representar qualitativamente a dinâmica de tumores vascularizados em um microambiente heterogêneo. Em particular, a integração da dinâmica das células normais, da modelagem da matriz extracelular, e de processos de regulação celular são temas de desenvolvimentos futuros.

AGRADECIMENTOS

Rocha agradece o suporte da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - CAPES (1576953/2016-3). Lima agradece o suporte para seu trabalho concedido pela National Science Foundation pelo subsídio DMS 1115865.

REFERÊNCIAS

- Anderson, A. R. A., & Chaplain, M. A. J. 1998. Continuous and Discrete Mathematical Models of Tumor-induced Angiogenesis. *Bulletin of Mathematical Biology*, **vol. 60**, 857–900.
- Byrne, H. M., & Chaplain, M. A. J. 1995. Mathematical models for tumour angiogenesis: Numerical simulations and nonlinear wave solutions. *Bull. Math. Biol.*, **vol. 57**, 461–486.
- Drasdo, D., & Höhme, S. 2005. A single-cell-based model of tumor growth in vitro: monolayers and spheroids. *Phys. Biol.*, **vol. 2**, 133–147.
- Lima, E. A. B. F., Oden, J. T., & Almeida, R. C. 2014. A hybrid ten-species phase-field model of tumor growth. *Mathematical Models and Methods in Applied Sciences*, **vol. 24**(n. 13), 2569–2599.
- Macklin, P., Edgerton, M. E., Thompson, A. M., & Cristini, V. 2012. Patient-calibrated agent-based modelling of ductal carcinoma *in situ* (DCIS): From microscopic measurements to macroscopic predictions of clinical progression. *Journal of Theoretical Biology*, **vol. 301**, pp. 122.
- Matsuya, K., Yura, F., Mada, J., Kurihara, H., & Tokihiro, T. 2016. A discrete mathematical model for angiogenesis. *SIAM J. Appl. Math.*, **vol. 76**(n. 6), 2243–2259.
- Milde, F., Bergdorf, M., & Koumoutsakos, P. 2008. A Hybrid Model for Three-Dimensional Simulations of Sprouting Angiogenesis. *Biophysical Journal*, **vol. 95**, 3146–3160.
- Nekka, F., Kyriacos, S., Kerrigan, C., & Cartilier, L. 1996. A model of growing vascular structures. *Bull. Math. Biol.*, **vol. 58**, 409–424.
- Orme, M. E., & Chaplain, M. A. J. 1996. A mathematical model of the first steps of tumour-related angiogenesis: Capillary sprout formation and secondary branching. *IMA Journal of Mathematics Applied in Medicine & Biology*, **vol. 13**, 73–98.
- Rocha, H. L. 2016. *Modelagem Híbrida Multiescala para o Crescimento Tumoral*. Dissertação de Mestrado, LNCC/MCTI.
- Rocha, H. L., Almeida, R. C., Lima, E. A. B. F., Resende, A. C. M., Oden, J. T., & Yankeelov, T. E. 2017. (in press). A Hybrid Three-Scale Model of Tumor Growth. *Mathematical Models and Methods in Applied Sciences*.
- Travasso, R. D. M., Poire, E. C., Castro, M., Rodriguez-Manzaneque, J. C., & Hernandez-Machado, A. 2011. Tumor Angiogenesis and Vascular Patterning: A Mathematical Model. *PLoS ONE*, **6**(5).

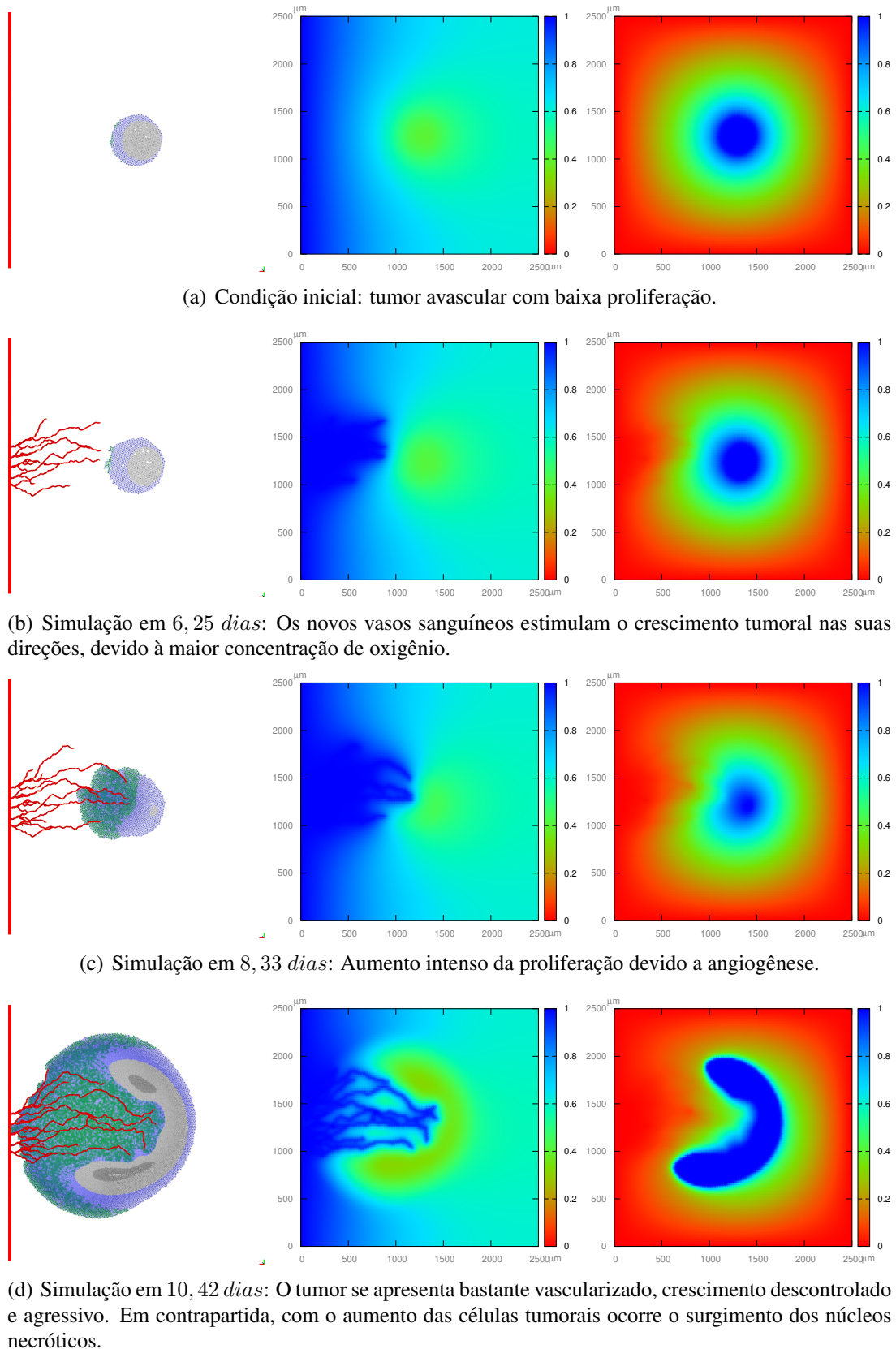


Figura 7: Uma realização do modelo celular (esquerda), concentração de oxigênio (centro) e concentração de VEGF (direita).

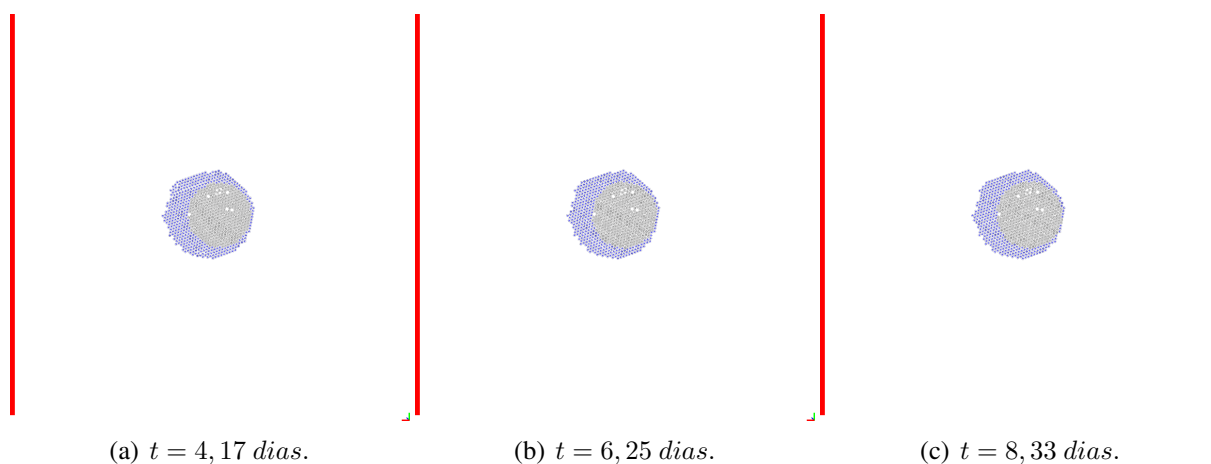


Figura 8: Uma realização da simulação do modelo celular sem considerar a angiogênese. Observamos a estagnação do crescimento tumoral.

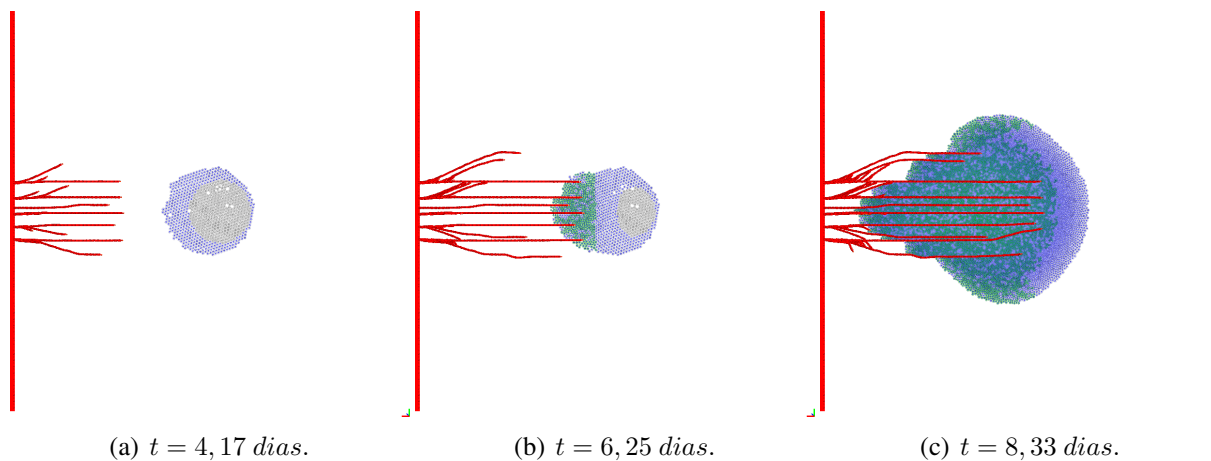


Figura 9: Uma realização da simulação do modelo celular considerando a matriz extracelular homogênea, ou, da mesma forma, $\gamma = 0$. Os vasos crescem retos e mais rapidamente na direção do tumor, estimulando o crescimento também mais acelerado do tumor.