

Dinâmica do crescimento tumoral: um olhar físico

Rui Travasso

Centro de Física Computacional, Departamento de Física
Universidade de Coimbra - Rua Larga, 3004-516 Coimbra

A Física é já essencial no desenvolvimento de técnicas de monitorização de processos oncológicos, mas o seu papel neste tópico não se encontra esgotado. O futuro da luta contra o cancro passa pela utilização de modelos concebidos por físicos e matemáticos e que, apesar da sua natureza computacional, são desenvolvidos em cooperação com médicos e biólogos de modo a emular o crescimento de tumores. A modelação poderá representar um passo importante na direcção da existência de terapias anti-cancerígenas específicas para cada paciente. Neste artigo descrevo resumidamente algumas destas estratégias de modelação do desenvolvimento de um tumor sólido.

Introdução

Devido à sua importância social e médica o crescimento tumoral chamou a si a atenção de diversos especialistas, tornando-se uma das temáticas multidisciplinares mais dinâmicas em Ciências Médicas. Tratando-se de um sistema complexo, no desenvolvimento de um tumor são relevantes processos que ocorrem a escalas muito diferentes. Por exemplo, alterações dos níveis de transcrição de genes no núcleo das células tumorais podem levar a uma modificação

das propriedades mecânicas do tecido, e consequentemente influenciar a evolução de todo o tumor.

A Física tem contribuído de forma relevante para o diagnóstico e tratamento oncológico, nomeadamente através do desenvolvimento de vários métodos de imagiologia, como os raios x, a tomografia computadorizada, o PET ou a ressonância magnética. Contudo, diversos modelos teóricos capazes de simular processos físicos relacionados com o desenvolvimento tumoral têm vindo a ganhar cada vez mais importância.

A relevância destes modelos e do prosseguimento desta linha de estudos é reconhecida de um ponto de vista institucional. A título de exemplo, o Instituto Nacional para o Cancro (NCI) nos Estados Unidos financiou recentemente a criação de 12 centros de investigação de interface entre a Física e a Medicina para estudar problemas oncológicos. Estes centros, localizados em instituições de prestígio como o MIT, Princeton ou Berkeley, tiram usufruto da indiscutível capacidade da Física de analisar problemas complexos de modo a encarar o desenvolvimento de tumores de uma nova perspectiva, apresentando novos meios de actuar sobre o problema.

A variedade de modelos relacionados com o crescimento tumoral que surgiu nos últimos anos é enorme, como se verá abaixo. Em [1] os autores

fazem uma revisão detalhada dos modelos que põem ênfase na descrição de propriedades contínuas da massa tumoral e não no comportamento de cada célula. O número de referências deste artigo é superior a 550 e na sua maioria tratam-se de implementações de um determinado modelo aplicado a um aspecto distinto relacionado com crescimento tumoral. Não são necessariamente modelos complementares entre si nem concordam nos métodos de representação do tumor. Para compreendermos a razão de ser deste imenso zoológico de modelos, o primeiro passo será entender que tipos diferentes existem, em que princípios físicos se baseiam e quais as suas aplicações. Este artigo dará um passo nesta direcção.

Assim, irei apresentar diferentes maneiras de abordar o crescimento de tumores através da modelação teórica. Em particular, na secção 2 irei descrever em mais detalhe alguns modelos que se inspiram nas propriedades fractais da superfície tumoral, que prevêem a dinâmica da interface tumor/células saudáveis e outros que tratam células tumorais individualmente, descrevem as suas mutações e a sua adaptação ao meio envolvente. Na última secção discutirei a contribuição destes modelos para a melhor compreensão da dinâmica tumoral e quais os passos futuros nesta área de investigação.

Modelos aplicados à dinâmica tumoral

Fractais e Tumores

Num tumor sólido o limite espacial da região tumoral é o local da interface entre células tumorais e células saudáveis, ou seja, a superfície do tumor. Um modelo que descreva a evolução desta superfície no tempo conseguirá prever a evolução do crescimento tumoral no paciente. Os conhecimentos sobre o crescimento estocástico de superfícies em diversas áreas da física foi utilizado para medição e análise das propriedades fractais da superfície tumoral. Por exemplo em [2] Brú et al tentam identificar a classe de universalidade da dinâmica tumoral. De acordo com este trabalho, superfícies que crescem por epitaxia por feixe molecular (*molecular beam epitaxy*, MBE) possuem os mesmos expoentes de crescimento que a superfície de um tumor (se bem

que este ponto é debatido por outros [3]). Assim, a equação que descreve a evolução de superfícies em MBE poderá ser aplicada ao crescimento tumoral. Se bem que bastante polémico e não aceite pela comunidade oncológica, o trabalho de Brú tem o condão de aplicar de uma forma quase heurística princípios de crescimento de superfícies num contexto tumoral. Baseado nos seus estudos, Brú chega a propor estratégias terapêuticas controversas baseadas na presença de “pontos barreira” (*pinning points*) na superfície [4].

Modelos Contínuos: Multi-fase e Interface Difusa

O que falta obviamente ao tipo de modelos anteriormente descrito são fundamentos biológicos e físicos que justifiquem a dinâmica da superfície observada. Para isso será necessário partir de um maior conhecimento do sistema. Uma das principais correntes de modelação tumoral neste sentido é a de modelos multi-fase (Fig. 1). Nestes, o tecido tumoral é interpretado como uma mistura heterogênea constituída por diferentes fases. Células tumorais, células

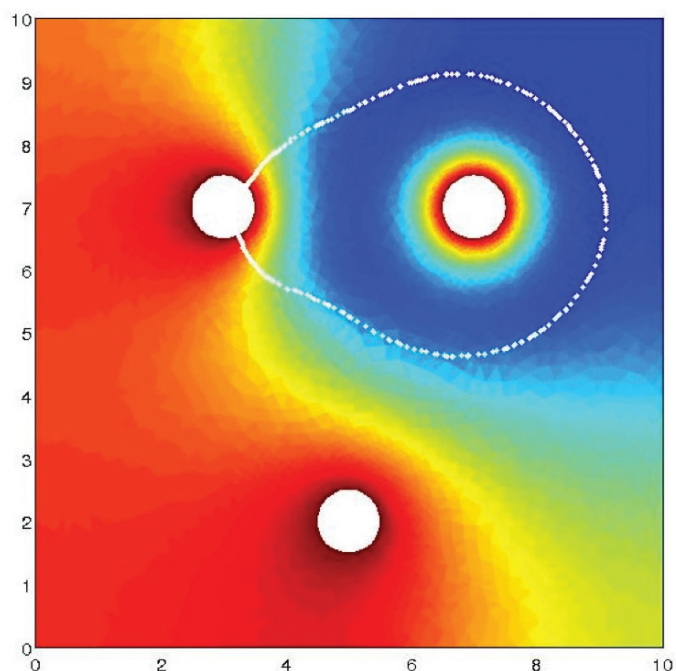


Fig. 1 - Modelo multi-fase descrevendo um tumor (interface marcada com linha branca) que rodeia uma artéria (círculos brancos). Tumor cresce na direcção de uma segunda artéria. Cores representam densidade de nutrientes [5]. Com permissão de Springer Science+Business Media, Journal of Mathematical Biology, “Multiphase modelling of tumour growth and extracellular matrix interaction: mathematical tools and applications”, Vol. 58 (2009), Pág. 625, Preziosi e Tosin.

saudáveis e a matriz extra-celular constituem, por exemplo, diferentes fases cuja evolução é simulada usando teoria de misturas. Assim, cada uma das fases obedece a relações constitutivas que relacionam a pressão e a composição num determinado ponto, com a velocidade dos componentes da fase e/ou a acumulação de energia elástica no sistema. A taxa de proliferação das diferentes células é implementada como uma função da pressão local e da concentração de nutrientes. Depois de se escreverem estas relações para cada uma das fases, é utilizado outro conjunto de equações para prever a evolução do sistema, que implementam a conservação local de massa dos diferentes componentes e dos momentos linear e angular. Pode ser visto em [5], por exemplo, uma derivação cuidadosa das equações de uma descrição multi-fase de um tumor.

Este tipo de modelos necessita um número bastante elevado de hipóteses sobre os diferentes tipos de células e de como formam agregados. É esta grande variedade de escolha dos detalhes a incluir no modelo (visco-elasticidade, zona necrótica dos tumores como uma fase extra, matriz extra-celular, vasos sanguíneos e linfáticos, diferentes tipos de tecido, anisotropia dos tecidos celulares, etc.) que está na origem tanto da grande variedade de modelos na literatura como da elevada plasticidade deste tipo de modelos. Podem ser directamente incluídos no modelo tanto alguns processos que ocorrem ao nível celular, como proliferação ou morte celular (por falta de nutrientes ou por morte programada, ou apoptose), assim como características globais de um determinado tecido, como o seu módulo de Young ou coeficientes de resistência à passagem de líquido intersticial.

O crescimento do aglomerado celular é função da distribuição de nutrientes no tecido onde cresce o tumor, a qual é também por vezes controlada pelo tumor, graças a proteínas que ele segrega e que levam ao desenvolvimento de novos vasos sanguíneos na sua vizinhança. Esta relação entre o tumor e a rede vascular é parte integrante de modelos multi-fase de tumores em estágios avançados do seu crescimento.

Modelos de multi-fase podem ser simplificados no contexto de crescimento tumoral. A partir de um determinado modelo de multi-fase, pode-se obter analiticamente as equações que descrevem a dinâmica da superfície tumoral. O formalismo normalmente utilizado neste caso é o de modelos de interface difusa (também designados por *phase-field*, Fig. 2),

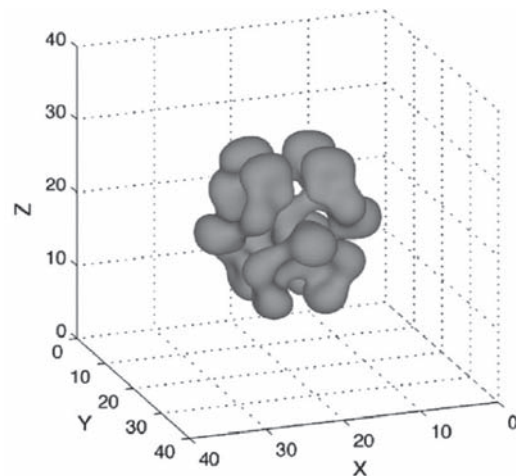


Fig. 2 - Modelo de interface difusa de um tumor na sua fase avascular (antes de recrutar a sua própria rede capilar). Este modelo descreve as instabilidades na superfície do tumor devido a termos não lineares [7,10]. Com permissão de Elsevier Limited, Journal of Theoretical Biology, "Three-dimensional multispecies nonlinear tumor growth-II: Tumor invasion and angiogenesis", Vol. 264 (2010), Pág. 1254, Hermann B. Frieboes, Fang Jin, Yao-Li Chuang, Steven M. Wise, John S. Lowengrub e Vittorio Cristini.

onde o interior de cada domínio (tipo de tecido neste caso) é descrito da forma mais simples possível, tendo em consideração que a dinâmica das interfaces é mantida¹. A modelação de interface difusa é correntemente utilizada em diversos modelos de crescimento tumoral [6,7].

Apesar de alguns parâmetros incluídos em modelos multi-fase poderem ser medidos experimentalmente, para muitos outros não existem dados experimentais. Este é um dos pontos onde a interacção entre a modelação e a medicina molecular pode desempenhar um papel muito importante. Até recentemente, experiências têm vindo a ser concebidas com vista à descoberta de novos mecanismos usados pelas células tumorais sobre os quais podemos actuar. Em paralelo, a modelação impulsiona a realização de um novo tipo de experiências que têm como objectivo a quantificação de grandezas físicas e biológicas que são necessárias para os modelos de crescimento tumoral. Esta estratégia leva sem dúvida a um conhecimento mais completo sobre os fenómenos físicos que desempenham um papel importante no desenvolvimento de uma massa tumoral.

¹ O nome desta técnica vem do facto das interfaces terem uma espessura $\epsilon \neq 0$, de modo a facilitar o cálculo computacional de derivadas de diversas quantidades na direcção perpendicular às interfaces. A aproximação é válida desde que o raio de curvatura local da interface seja muito maior do que a sua espessura.

Modelos Discretos: Potts Celular e Dinâmica de Populações

Até agora foram apresentados modelos que tentam descrever directamente a superfície do tumor ou cada tipo de tecido como um todo. Outra estratégia é começar ao nível celular. Ora, as células são extremamente complexas e será bastante difícil conseguir implementar todos os mecanismos que nelas ocorrem. O primeiro passo para criar um modelo discreto de desenvolvimento tumoral é, partindo de toda a complexidade (proliferação, apoptose, movimento das células na direcção de gradientes de diferentes factores, adesão a outras células, deformação celular, consumo de nutrientes, produção de ácido láctico, interacção com o sistema imunitário, etc.), escolher os mecanismos a modelar que estejam especialmente relacionados com o estágio de crescimento tumoral de interesse.

No início de um tumor, uma grande relevância terá de ser dada à influência de mutações na proliferação e sobrevivência das células. Para estágios mais tardios, o movimento das células como resposta à concentração local de diversos factores de crescimento torna-se muito importante.

Os dados experimentais para este tipo de modelos são bastante difíceis de conseguir, visto que só nos últimos anos se tornou possível medir quantitativamente a concentração de proteínas no interior de cada célula.

Existe uma variedade muito grande de modelos discretos para a evolução tumoral. Um tipo de modelo discreto bastante utilizado é o modelo de Glazier e Graner (ou modelo de Potts celular, Fig. 3) [1,8]. O modelo de Potts é semelhante ao modelo de Ising usado para descrever materiais ferromagnéticos: a cada ponto de uma rede é associado um de n estados². A energia é mínima se cada ponto estiver no mesmo estado que os pontos vizinhos, o que em geral não é possível. No modelo de Glazier e Graner, para além desta interacção a curta distância, existe uma penalização energética quando cada domínio (célula) tem um volume e/ou uma área de superfície diferente dos seus valores de equilíbrio. Assim, o modelo consegue obter domínios que tentam manter a sua forma e que conseguem responder a forças de compressão ou de extensão.

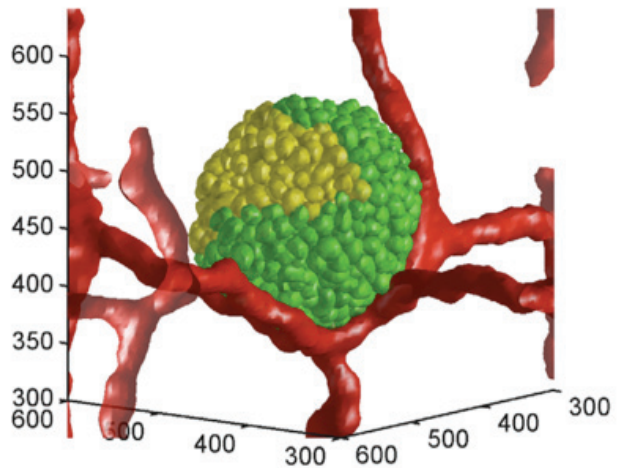


Fig. 3 - Grupo de células tumorais, simuladas através do modelo de Potts celular, e os capilares que as alimentam (a amarelo estão identificadas as células em hipóxia) [8].

Resumindo, o modelo de Potts celular utiliza princípios de minimização de energia para dividir o espaço em pequenas regiões (correspondentes às células) que podem ter diferentes maneiras de responder ao meio envolvente. Este é um formalismo bastante plástico e daí a grande quantidade de literatura onde diferentes aspectos do crescimento tumoral são estudados tendo este modelo como base.

Um aspecto essencial no desenvolvimento de diversos tumores é a adaptabilidade das suas células a diferentes circunstâncias, como, por exemplo, a novos ambientes citotóxicos. A proliferação desregulada num tumor leva a uma taxa elevada de mutações e, conseqüentemente, a uma grande adaptabilidade da colónia ao seu meio envolvente. Num conjunto de células tumorais existem na realidade diversos grupos com fenótipos distintos e que respondem de maneira diferente ao ambiente local.

Para implementar esta perspectiva num modelo tumoral, investigadores integram, em modelos discretos de tumores, dinâmica de populações sujeitas a uma pressão evolutiva [9]. Mais uma vez se verifica que a modelação de tumores não é somente interdisciplinar no facto de envolver especialistas de diversas disciplinas, como também o é na diversidade de técnicas de modelação que recruta.

Modelos Híbridos

Verificámos que modelos contínuos permitem uma descrição de tumores macroscópicos e, mesmo assim, têm

² No modelo de Ising $n = 2$, enquanto que no modelo de Glazier e Graner, n é igual ao número de células a simular.

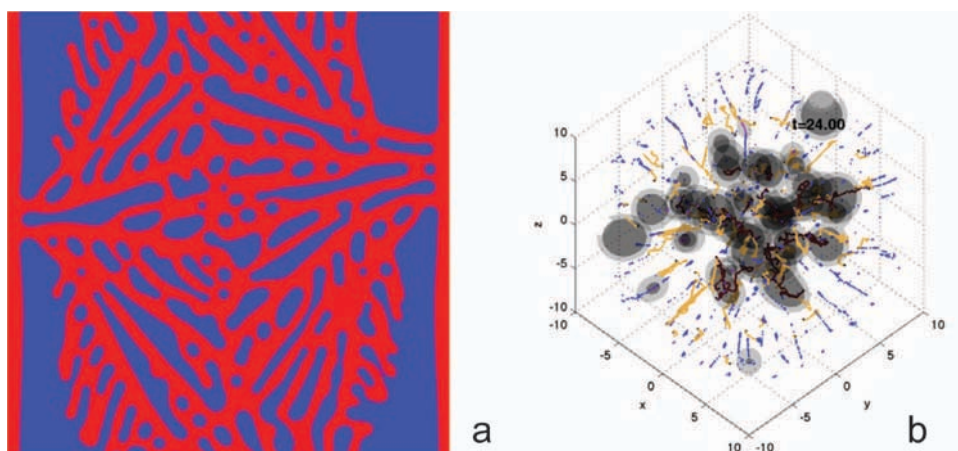


Fig. 4 - (a) Modelo híbrido descrevendo o crescimento de capilares num tecido tumoral. A parte contínua é modelada através do método de interface difusa [6]. (b) Modelo híbrido de um tumor sólido na fase vascular. Em zonas onde a densidade de células é baixa, estas são individualizadas (a azul no diagrama, zonas densas a cinzento). Este tipo de modelo permite descrever a invasão de tecido sã através de células individuais. Novos capilares representados a amarelo e a castanho [10]. Com permissão de Elsevier Limited, Journal of Theoretical Biology, "Three-dimensional multispecies nonlinear tumor growth-II: Tumor invasion and angiogenesis", Vol. 264 (2010), Pág. 1254, Hermann B. Friboes, Fang Jin, Yao-Li Chuang, Steven M. Wise, John S. Lowengrub e Vittorio Cristini.

tipicamente menos parâmetros do que modelos discretos (devido ao grande detalhe dos processos incluídos nestes últimos). Por outro lado, muitos processos, como mutações ou metástase, necessitam uma descrição ao nível celular. Assim, foram desenvolvidos vários modelos híbridos que integram modelação contínua e discreta em diferentes regiões do sistema, dependendo da estratégia que localmente melhor modela os fenómenos que estão a ocorrer (Fig. 4) [1,6,10]. Modelos híbridos conseguem aproveitar o melhor de dois mundos, permitindo simulações multi-escala de um tumor macroscópico capazes de poderem ser comparadas directamente com a situação *in vivo*. A grande complexidade destes modelos, por outro lado, põe novos desafios à modelação e implementação computacional. Outro desafio é desenvolver modelos híbridos parametrizáveis a partir de análises que possam ser feitas a pacientes num hospital.

Conclusão

Foram apresentados diversos tipos de modelos utilizados correntemente para simular um tumor. O que se pretende com todos estes modelos, é compreender melhor o fenómeno de forma a actuar sobre o seu desenvolvimento. Os modelos ajudarão a decidir qual a melhor estratégia para controlar o crescimento tumoral para cada paciente em particular.

Esta nova linha de investigação leva especialistas de diferentes áreas (médicos, biólogos moleculares, químicos, físicos, matemáticos) a desenvolver uma linguagem comum e a trabalhar em ambientes interdisciplinares com o mesmo objectivo. Novos métodos experimentais serão implementados, assim como serão desenvolvidas novas técnicas de modelação computacional.

Tumores sólidos são sistemas altamente complexos nos

quais vários processos biológicos e físicos têm um papel importante. Modelos como os apresentados conseguem integrar vários aspectos deste complexo puzzle, explorando a relação entre eles.

Actualmente alguns modelos conseguem prever correctamente distribuições de tensões num tumor e também descrever o colapso de vasos sanguíneos. Recentemente o acompanhamento de pacientes com tumores cerebrais (neurogliomas) através de simulações computacionais tem ajudado a entender como parametrizar uma simulação para que esta possa ser aplicada a um paciente específico. No entanto, apesar de todo o esforço e por causa da elevada complexidade do problema, a capacidade de previsão dos modelos computacionais de tumores *in vivo* é em geral bastante baixa, e bastante mais trabalho há a fazer nesta área de forma a melhorar este aspecto.

No entanto os resultados existentes demonstram a indiscutível capacidade de modelos teóricos sugerirem hipóteses relevantes quanto ao papel de diversos factores nos processo de modelação tumoral. Sublinha-se portanto a necessidade de uma colaboração entre modelação teórica, imagiologia e técnicas de biologia molecular para melhorar a compreensão, diagnóstico, acompanhamento e terapêutica do desenvolvimento de um tumor.

Agradecimentos:

À Fundação para a Ciência e Tecnologia e à Fundação Calouste Gulbenkian pelo seu apoio financeiro através dos programas *Ciência 2007* e *Estímulo à Investigação*, respectivamente.

1. J. S. Lowengrub *et al.*, "Nonlinear modelling of cancer: bridging the gap between cells and tumours", *Nonlinearity* 23, R1 (2010).
2. A. Brú *et al.*, "The universal dynamics of tumor growth", *Biophys. J.* 85, 2948 (2003).
3. C. Escudero, "Dynamical scaling of non-euclidean interfaces", *Phys. Rev. Lett.* 100, 116101 (2008).
4. A. Brú, D. Casero, "The effect of pressure on the growth of tumour cell colonies", *J. Theor. Biol.* 243, 171 (2006).
5. L. Preziosi, A. Tosin, "Multiphase modelling of tumour growth and extracellular matrix interaction: mathematical tools and applications", *J. Math. Biol.* 58, 625 (2009).
6. R. D. M. Travasso, M. Castro, J. C. R. E. Oliveira, "Phase-field model in tumor growth", *Philosophical Magazine* 91, 183-206 (2011).
7. S. M. Wise *et al.*, "Three-dimensional multispecies nonlinear tumor growth-I: Model and numerical method", *J. Theor. Biol.* 253, 524 (2008).
8. A. Shirinifard *et al.*, "3D multi-cell simulation of tumor growth and angiogenesis", *PLoS One* 4, e7190 (2009).
9. A. Sottoriva *et al.*, "Cancer stem cell tumor model reveals invasive morphology and increased phenotypical heterogeneity", *Cancer Res.* 70, 46 (2010).
10. H. B. Friboes *et al.*, "Three-dimensional multispecies nonlinear tumor growth-II: Tumor invasion and angiogenesis", *J. Theor. Biol.* 264, 1254 (2010).



Rui Travasso

licenciou-se em 1999 em Física pela Universidade do Porto. Em 2003 obteve o seu doutoramento pela Universidade de Manchester em Física Teórica da Matéria Condensada. Nos seguintes três anos realizou um pós-doutoramento na Universidade de Pittsburgh onde estudou a formação de padrões hierárquicos em misturas de polímeros. Começou a trabalhar em problemas relacionados com a Biologia em 2006,

re- na Universidade de Lisboa, debruçando-se sobre os mecanismos de enrolamento de proteínas. É actualmente investigador auxiliar no Centro de Física Computacional da Universidade de Coimbra, onde participa e coordena projectos que requerem o desenvolvimento de modelos computacionais para descrever o enrolamento de proteínas, o crescimento de tumores e de capilares, assim como a separação de fases em ligas metálicas.