

ESTUDO COMPARATIVO DE FRACTAIS UTILIZANDO OS MODELOS DE POTTS ESTENDIDO E DE WALTER E FOURNIER PARA SIMULAR O CRESCIMENTO TUMORAL

***Bárbara Alves¹, Estevan Kenichi Hagiwara¹, Ingrid Solange Sepúlveda Muñoz¹,
Patrícia de Oliveira Andrade¹, José de Oliveira Filho², Marcos Tadeu Tavares
Pacheco²***

1 – Bloco 9 – FCS, Universidade do Vale do Paraíba –

Av. Shishima Hifumi, 2911 – Urbanova – 12244-000

São José dos Campos – SP – Brasil – e-mail: adesgrego@bol.com.br

2 – Instituto de Pesquisa e Desenvolvimento – IP&D, Universidade do Vale do Paraíba – Av. Shishima

Hifumi, 2911 Urbanova 12244-000 – São José dos Campos – SP – Brasil – e-mail: joliv@univap.br,

mtadeu@univap.br

Palavras-chave: Fractais, Modelo de Potts Estendido e Walter e Fournier, Câncer.

Área do Conhecimento: Engenharias

RESUMO

O câncer é hoje um dos grandes inimigos da humanidade, tornando-se necessário novos processos de diagnóstico, que identifiquem os tumores com maior rapidez e eficiência. Utilizando-se de modelos Fractais, permitiria diagnosticar o câncer através de programas de computador que unissem técnicas de tratamento de imagens, rotinas de cálculos de dimensões fractais e a simulação de crescimento tumoral. O objetivo do presente trabalho foi realizar um estudo comparativo de fractais utilizando os modelos de Potts Estendido e de Walter e Fournier para simulação de crescimento tumoral. O modelo de Walter e Fournier tem por investigação, determinar se as forças de adesão das células cancerígenas podem determinar a invasividade, ou não, das células pertencentes a um tumor. Já a proposta do modelo de Potts Estendido é baseado na reorganização de células biológicas através da movimentação de suas membranas devido à adesão celular diferenciada. Para tanto, existe uma grande variedade de modelos para simular o crescimento tumoral, porém poucos investigam a interface entre o tumor e o tecido normal, e dos que fazem isso, como os modelos de Walter e Fournier e o de Potts Estendido, investigam a implicação da adesão celular diminuída na invasividade e morfologia de tumores.

INTRODUÇÃO

O câncer é hoje um dos grandes inimigos da humanidade, tornando-se necessário encontrar não só novas formas de terapia, mas também novos processos de diagnóstico, que identifiquem os tumores com maior rapidez e eficiência. Qualquer processo de crescimento celular desordenado que resulte na invasão e destruição do tecido envolvente saudável por células anormais é considerado como cancerígeno. Células cancerígenas surgem a partir de células normais cujas características foram alteradas de maneira permanente. Elas multiplicam-se mais rápido do que células normais, formando aglomerados chamados de tumores e não parecem responder corretamente ao controle nervoso ou hormonal. Elas podem espalhar-se via corrente sanguínea ou

sistema linfático e invadir outras partes do corpo onde podem produzir novos tumores (metástases).

Uma característica de interesse central no estudo do câncer é a sua malignidade [1,2,3]. Quando as células de um tumor permanecem presas ao mesmo por via forças de adesão sem invadir os tecidos normais circundantes, este tumor é considerado benigno, caso contrário é considerado maligno. A invasão de tecidos saudáveis por

células malignas, que podem gerar novos tumores, é uma complicação do processo cancerígeno que pode levar à morte do paciente.

Visto que na dinâmica da organização celular estão envolvidas forças de contato, principalmente as forças de adesão que determinam o caráter de invasividade maligna das células de um tumor, pode-se analisar utilizando padrões e modelos de

recursos da geometria fractal que pode ser a chave para a criação de um sistema de detecção do câncer por computador e a investigação através de uma simulação de um crescimento tumoral onde é estudada a força de adesão das células cancerígena que podem determinar a invasividade, ou não, das células pertencentes a um tumor.

O conceito matemático de um fractal caracteriza estruturas e objetos com estruturas em várias escalas, desde grande como pequena, refletindo, então, um princípio hierárquico de organização. Existe uma idealização importante envolvida: estruturas fractais são self-similar, isto é, eles não mudam sua aparência significativamente quando vistos em um microscópio com aumento. Um fractal ou uma estrutura fractal é por definição uma estrutura na qual partes da mesma se assemelham ao todo, ou seja, existem partes auto-similares, estatisticamente, dentro da estrutura global, isto é, indica a presença do fenômeno de escala e de um nível de tendência, o qual pode ser medido através da dimensão fractal, que é uma medida de complexidade. Assim, com base em imagens digitalizadas de células em cultura, dimensões fractais, estas podem ser associadas a tais padrões, ou seja, permitiria diagnosticar o câncer através de programas de computador que unissem técnicas de tratamento de imagens e rotinas de cálculo de dimensões fractais. O aspecto mais básico de um objeto fractal talvez seja a sua dimensão. Um modo simples e intuitivo de associar uma dimensão a um dado conjunto é contar o número mínimo N (e) de caixas (de lado e) necessárias para cobrir completamente o objeto de interesse (método de contagem de caixas). Esse número obedece a uma lei de potência: $N(e) = Ae^{-DF}$, que permite calcular o expoente DF , a dimensão fractal do conjunto. Em geral, para objetos fractais a dimensão DF é fracionária e menor do que a dimensão do espaço euclidiano em que está inserido. No caso dos tecidos em cultura, são contadas as caixas necessárias para incluir as células existentes na imagem digitalizada, usando-se a lei de potência acima para calcular a dimensão fractal associada à simulação do crescimento tumoral [4,5,6].

Assim, a maioria dos modelos fractais usados para simulação de câncer é baseado em autômatos celulares, que é um conjunto de autômatos identicamente programados que interagem entre si [7]. No autômato celular, cada autômato é uma célula, formando uma cadeia de células com as células vizinhas. Essa cadeia pode alcançar qualquer dimensão. Um autômato celular 1D é um

autômato que possui uma seqüência infinita de autômatos justapostos em linha. Um autômato 2D é composto por autômatos postos lado a lado formando um plano. A mesma abordagem pode ser usada para autômatos celulares de maior dimensionalidade [7,8,9].

OBJETIVO

O objetivo deste trabalho é realizar um estudo comparativo de fractais utilizando os modelos de Potts Estendido e de Walter e Fournier para simulação de crescimento tumoral.

METODOLOGIA

Os modelos estudados para simular um crescimento celular desordenado foram os modelos de Walter e Fournier e o de Potts Estendido com adesão celular diferenciada.

O modelo de Walter e Fournier é descrito a seguir:

- *Parâmetro de adesão*: modula a força de repulsão celular e depende diretamente dos tipos celulares em contato, e é definido por:

$$F_{adesão} = 1 - \alpha^{AB}$$

Em que: α^{AB} é o parâmetro que controla a intensidade da adesão celular entre o tipo celular A e o tipo B, maior α^{AB} , menor a repulsão entre as células e vice-versa.

- *Força de repulsão*: simula o espaço ocupado por uma célula. É definida por:

$$f_i = 1 - d/r^*$$

Em que: d representa a distância entre as células em contato e r^* representa o raio celular ideal.

- O movimento celular é obtido pelo cálculo do efeito das forças acima sobre cada célula dentro de sua vizinhança. Se uma célula do tipo A tem como coordenadas iniciais (x_0, y_0) , suas coordenadas finais (x_1, y_1) após cada passo de tempo são obtidos de:

$$\begin{aligned} x_1 &= x_0 + \sum_i dx_i d_i^{-1} f_i (1 - \alpha^{ABi}) r^* , \\ y_1 &= y_0 + \sum_i dy_i d_i^{-1} f_i (1 - \alpha^{ABi}) r^* , \end{aligned}$$

onde $dx_i = x_0 - x_i$ e $dy_i = y_0 - y_i$ são as distâncias entre a célula e sua i -ésima vizinha e $d_i = (dx_i^2 + dy_i^2)^{1/2}$.

Assim, para a realização da simulação do crescimento celular desordenado é inserida uma

célula cancerígena, no interior de um conjunto de células normais, cujo valor da força de adesão é exatamente o mesmo. A taxa de mitose de células cancerígenas é muito maior do que as das normais e que ao se multiplicar gerará células com forças de adesão de caráter aleatório, menores ou iguais à força entre as células normais, que é constante, obedecendo a uma distribuição de Gauss-Heaviside (Fig. 1).

Cada célula tem seu tipo identificado, podendo ser normal (tipo A) ou anormal (tipo B). O passo inicial da simulação é a geração de um tecido de células normais. Neste conjunto de células é escolhida apenas uma, localizada na região central, para ser a célula-mãe inicial das anormais.

Quando ocorre a mitose de uma célula mutante, às suas células-filhas são atribuídas forças de adesão aleatórias (mutadas). Esses valores são extraídos de uma distribuição assumida como Gaussiana. Visto que células de um câncer possuem intensidade de adesão menor ou no máximo igual ao das células normais, utilizou-se apenas a região de valores inferiores à média de uma Gaussiana (função de Gauss-Heaviside), pois a média corresponde exatamente ao valor da força das células normais. Assim, a largura da distribuição utilizada (σ) é um dos parâmetros do modelo. Embora a exata forma da distribuição de forças não seja conhecida, supomos que ela seja similar a uma distribuição de Gauss-Heaviside por simplicidade (Fig. 1).

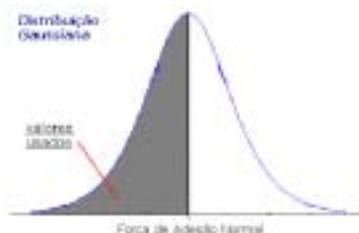


Figura 1 – Gráfico da distribuição Gauss-Heaviside

Na simulação de um crescimento celular desordenado ocorrem três situações de interação entre as células:

- Interação entre células normais: nessa situação a força de adesão resultante é constante e tem seu valor pré-determinado.

- Interação entre uma célula anormal e uma normal: a força de adesão é definida como o valor da anormal, obtida da distribuição de Gauss-Heaviside (Fig. 1). A força entre as células normais

tem um papel de normalização, ou seja, define uma escala.

- Interação entre células anormais: a força de adesão resultante é obtida através da média geométrica das forças de adesão de cada célula anormal.

O fato das forças de adesão dos tipos anormais serem menores que as das normais explica a possibilidade da criação de metástases, uma vez que ao se interligarem de modo mais fraco, as células normais “vizinhas” do tumor atraem as anormais, puxando-as para fora do tumor.

Outro modelo estudado é o de Potts Estendido com Adesão Diferenciada

Tensões superficiais representam diferenças de energia por unidade de área numa interface e determinam a configuração com o mínimo de energia global. Em agregados celulares, devido as CAM (Moléculas de Adesão Celular), diferentes energias estão associadas às interfaces entre células de tipos iguais e diferentes.

Isso gera tensões superficiais que influenciam na organização espacial das células. Para minimizar a energia total de configuração, tensões superficiais negativas maximizam as interfaces de contato, conduzindo à dispersão celular. De modo contrário, tensões positivas conduzem à coesão.

Para uma mistura de dois tipos celulares, por exemplo, células brancas (l) e pretas (d), as energias de adesão superficial por unidade de área de contato, associadas com essas interfaces, tomam os valores e_{dl} , e_{dl} , e_{ll} , e_{dlM} e e_{lM} e as tensões superficiais são definidas por:

$$\gamma_{dl} \equiv e_{dl} - e_{dd} + e_{ll} / 2 \quad (1)$$

$$\gamma_{dm} \equiv e_{dm} - e_{dd} / 2 \quad (2)$$

$$\gamma_{lm} \equiv e_{lm} - e_{ll} / 2 \quad (3)$$

Onde γ_{dl} é a tensão superficial associada à interface entre células (d) e (l), γ_{dm} é a tensão superficial associada à interface entre células (d) e o meio extracelular (M) e γ_{lm} é a tensão superficial associada à interface entre células (l) e o meio extracelular (M).

As tensões superficiais no modelo são calculadas a partir da definição das energias de adesão superficial usando as equações (1), (2) e (3). A energia total de configuração do sistema é definida:

$$H = \sum_{i,j} \sum_{i',j'} e_{\alpha(\sigma), \alpha(\sigma')} (1 - \delta_{\sigma,\sigma'}) + \lambda \sum_{\sigma} [A(\tau(\sigma)) - a(\sigma)]^2$$

Onde $\tau(\sigma)$ é o tipo associado com a célula σ e $e_{\tau,\tau'}$ é a energia de adesão superficial entre elementos do tipo τ e τ' . λ é um multiplicador de Lagrange associado à elasticidade celular e $A(\tau)$ é a “área alvo” das células de tipo τ . $a(\sigma)$ é a área da célula σ . O primeiro somatório é executado sobre todos os elementos da rede e o segundo sobre os vizinhos mais próximos de cada elemento. $(1 - \delta_{\sigma,\sigma'})$ identifica interfaces entre células distintas $\delta=1$ se $\sigma=\sigma'$ e 0 caso contrário), fazendo com que sejam contabilizados apenas as energias de adesão superficial de elementos da rede pertencentes às bordas (superfície) das células.

Assim tecido celular é representado por uma rede quadrada em 2D, sendo considerados três tipos celulares, $\square, \square, \square$ {n,t,□}: célula normal, célula tumoral e meio. Quando a razão área/perímetro de uma célula atinge um certo valor crítico, a mesma é dividida por uma reta que, passando pelo seu centro de massa, corresponde ao menor diâmetro.

Uma das duas novas células mantém o rótulo antigo, enquanto a outra recebe um novo rótulo.

Uma vez divididas, as células, com aproximadamente metade da área da célula mãe, voltam a crescer. O crescimento de uma célula ocorre pela incorporação de elementos vizinhos da rede pertencentes a outras células. Isto se dá em função da energia derivada do termo de estabilização da área.

DISCUSSÃO

Deve-se entender que, tecnicamente, um fractal é um objeto que não perde a sua definição formal à medida que é ampliado, mantendo-se a sua estrutura idêntica à original. A dimensão fractal, ao contrário do que sucede na geometria euclidiana, não é necessariamente uma quantidade inteira. Com efeito, ela é uma quantidade fracionária. Ou seja, é mais do que unidimensional como ocorre na geometria euclidiana, mas sim, possui mais que uma dimensão. Assim, não se pode dizer que os modelos de Walter e Fournier e o de Potts Estendido são de geometria euclidiana, uma vez que para realizar uma simulação de crescimento tumoral é necessário uma infinidade de fenômenos de natureza biológica que graças à sua irregularidade não podem ser descritos pela geometria euclidiana.

Assim a simulação de crescimento tumoral, utilizando o modelo de Walter e Fournier, tem por investigação, determinar se as forças de adesão das células cancerígenas podem determinar a invasividade, ou não, das células pertencentes a um tumor. Para isso, na simulação, cada célula é vista como uma partícula inserida num espaço bidimensional com coordenadas (x,y) e a multiplicação celular é obtida através da introdução da mitose (divisão celular onde as células filhas são idênticas a célula mãe) e a representação visual das células é feita associando-se um polígono de Voronoi a cada partícula na simulação. Parâmetros como: quantidades de cada tipo celulares, intensidade das forças de adesão e tempo de simulação são preestabelecidos e fornecidos ao sistema como um arquivo de parâmetros iniciais. Segundo alguns autores, a simulação sugere que os agregados de células tumorais apresentam características fractais dependentes do parâmetro σ (associado com a célula). Assim na simulação de crescimento tumoral com forças de adesão diminuída deste modelo, mostra que o desprendimento de células de um tumor pode ser explicado pelo decréscimo nas forças de adesão das células mutante.

A hipótese da Adesão Diferenciada proposta pelo modelo de Potts estendido foi baseado em observações de que existe uma similaridade entre o comportamento de tecidos celulares e o de líquidos imiscíveis. Trata-se de um modelo termodinâmico, segundo o qual a interação entre as células envolve uma energia livre de adesão superficial que depende das moléculas de adesão nas membranas. A minimização da superfície total de contato, analogamente ao que ocorre com líquidos, guia a evolução do sistema.

Possibilita a simulação da reorganização de células biológicas através da movimentação de suas membranas devido à adesão celular diferenciada. Este modelo pode ser estendido para incluir outras características de células biológicas em nível microscópico, tais como a divisão e crescimento celular através de simulações das tensões superficiais das células do modelo e apresenta como característica intrínseca à representação de células em 2D e 3D com forma e área/volume próprias. O Modelo de Potts Estendido com Adesão Diferenciada possui um rótulo, $\square, \square, \square$ {l,d,□}, que identifica os distintos tipos celulares, e um termo de energia elástica para estabilizar a área das células em torno de uma “área alvo”.

Para facilitar a análise das medidas quantitativas, foram implementadas duas

variações deste modelo. A primeira implementação é sobre uma rede quadrada que possui condições de contorno periódico em todos os lados. As simulações com esta implementação iniciam-se com a matriz repleta de células normais e uma única célula tumoral colocada no centro da rede. O tumor cresce radialmente. A segunda implementação possui condições de contorno periódico apenas nos lados direito e esquerdo. As simulações com esta implementação iniciam-se com a matriz repleta de células normais e uma linha de células tumorais plantadas na base da rede. O tumor tem crescimento ascendente.

CONCLUSÃO

Segundo estudos realizados, existe uma grande variedade de modelos para a simulação de crescimento de tumores. Entretanto, poucos investigam a interface entre o tumor e o tecido normal e, dos que fazem isso, como os modelos de Walter e Fournier e o de Potts Estendido com Adesão Diminuída, investigam a implicação da adesão celular diminuída na invasividade e morfologia de tumores. Assim, nestes modelos, cada célula é vista como uma partícula confinada em um espaço numa dimensão determinada e a interação entre as células se dá através de forças moduladas por uma função associada à adesão. E que a maioria dos modelos usados para simulação de câncer é baseado em autômatos celulares. Embora um modelo baseado em autômato celular possa com facilidade fornecer informações sobre a coleção de células, tais como padrões morfológicos globais, sua utilização para modelar comportamentos que requerem informações sobre a forma e/ou tamanho das células, movimentação da membrana celular ou crescimento celular é mais complicado. Considerando assim, que os modelos de Walter e Fournier e o de Potts Estendido contemplam estas questões, entende-se que estes modelos estudados apresentam como uma boa alternativa para simular sistemas com características mencionadas acima, entre elas o desenvolvimento tumoral.

O envolvimento da adesão celular no processo pode sugerir um novo método para o tratamento do câncer através de alguma técnica que interfira nas propriedades adesivas das células mutantes, uma vez que a invasividade não é determinada apenas pela liberação das células do tumor, pois elas devem ter outras propriedades, que não são contempladas nos modelos estudados, como a secreção de enzimas que digerem a matriz

extracelular e o movimento ativo. Assim, nas simulações destes modelos, o movimento celular decorre apenas do gradiente de adesão experimentado por cada célula que diminui quando o gradiente decresce, como quando uma célula se afasta muito do tumor. A formação de metástase e invasividade requerem esses mecanismos adicionais e, portanto a adesão por si só não pode explicar a invasividade maligna.

BIBLIOGRAFIA

[1] PORTAL Brasil. Medicina e Saúde: Ciência e Tecnologia no Mundo de Hoje. **Câncer**. Disponível em: <http://www.portalbrasil.eti.br/medicina_cancer.htm> Acesso em: 15 março 2003.

[2] COUNTER, Christian. **Vírus que produzem câncer: SV-40 vírus que causa o câncer**. Acesso disponível em: <<http://www.bioelectric.ws/por/cviruses.html>> Acesso em: 15 março 2003.

[3] SILVA, Fabiano Augusto Assunção; Loque, Carolina Pessanha. **Câncer de Gaia**. Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais. Instituto de Ciências Biológicas e da Saúde. Disponível em: <<http://www.icbs.pucminas.br/docbio/dbweb/biodia/gaia.pdf>> Acesso em: 18 março 2003.

[4] KNEWITZ, Marcos André; Mombach, José Carlos Merino; Reis, Adriana Neves. **Investigação do papel da diminuição da adesão celular na morfologia de tumores usando um modelo de Potts Estendido**. Universidade do Vale dos Sinos. Disponível em: <<http://www.cbcomp.univali.br/pdf/wsp022.pdf>> Acesso em: 18 março 2003.

[5] VILELA, Marcelo José; Martins, Marcelo Lobato; Braga, José Luís. **Câncer: Biologia. Fractais e Inteligência Artificial**. Departamento de Física e Informática. Universidade de Viçosa (MG). Disponível em: <<http://www.activenet.com.br/pessoais/pchomepage/cancer.htm>> Acesso em: 18 março 2003.

[6] PEDROSA, Bianca. **Autômatos Celulares: Modelo Multi Escala**. Research Institute for Knowledge Systems. Disponível em: <<http://www.dpi>>

[8] UNESP Brasil. Página da Ciência Pura e Aplicada.: **Simulação: Autômatos Celulares.** Disponível em: <<http://www.black.rc.unesp.br/IA/cintiab/fufis/automa~1.html>> Acesso em: 29 maio 2003

[9] MACHADO, Karla Fredrizzi; Schwarz, João Paulo; Vieira, Marlo-Hur Toral. **Autômatos Celulares: estudo de autômatos celulares a partir de autômatos finito.** Disponível em: <<http://www.schulers.com/jpss/estudos/cellularautomata/clickhere.html>> Disponível em: 29 maio 2003

Br/cursos/tutorais/modelagem/riks1.pdf> Acesso em: 18 março 2003

[7] REIS, Adriana Neves; Walter, Marcelo; Mombach, José Carlos Merino. **Simulação de crescimento tumoral: investigação da hipótese de adesão celular diminuída e sua implicação na invasividade maligna.** Universidade do Vale dos Sinos. Instituto de Pesquisa e Trabalhos. Faculdade de Engenharia. Disponível em: <<http://www.inf.unisinos.br/~marcelow/papers/cancer/ctic.pdf>> Acesso em: 18 março 2003.