

AUTORES/2010

RESUMO

A cada ano o câncer se torna uma das doenças com maior incidência na população mundial. Estimativas feitas pelo Instituto Nacional de Câncer mostram que em 2010, cerca de 489.270 novos casos serão registrados somente no Brasil. Para auxiliar nos possíveis tratamentos uma grande quantidade de pesquisas têm sido desenvolvidas, abrindo assim, respaldo para diversas tentativas de se obter modelos matemáticos que possam reproduzir os acontecimentos orgânicos como a proliferação ocorrida na doença. Estes modelos em geral mostram uma grande aproximação do que acontece, porém ressalta-se a dificuldade devido à complexidade dos mecanismos biológicos envolvidos. Usualmente são feitas simplificações, a fim de encontrar soluções analíticas para as equações matemáticas propostas nos modelos. Apresentamos neste trabalho a proliferação do câncer por meio da infiltração de células cancerígenas em um tecido normal. Para tanto utilizamos um autômato celular que modela um sistema biológico, que é classificado em padrões espaço-temporais usando a distância de Hamming como diagnóstico. Com este diagnóstico podemos observar a supressão das células cancerígenas, variando os parâmetros do sistema.

Palavras chave: câncer, distância de Hamming, autômato celular.

ABSTRACT

Each year cancer has highly increased worldwide. Estimates made by the “Instituto Nacional do Câncer” show that in 2010, just in Brazil, about 489,270 new cases will be reported. In order to assist in possible treatments a lot of researches have been developed. As new cases of cancer have highly increased, mathematical models became important once they can reproduce events such as proliferation occurring organic disease. These models, are generally very similar to experimental evidences, although they emphasize the difficulty to reproduce such events due to the complexity of the biological mechanisms involved. Simplifications are usually made for finding analytical solutions to the mathematical equations proposed in this paper models. We present in this work the

growth of cancer considering the infiltration of cancer cells in a normal tissue. We used a simple cellular automaton that model a biological system, which is classified in spatio-temporal classes using the Hamming distance as diagnose. With this diagnose we can observe suppression of cancerous cells, varying the system parameters.

Key words: cancer, Hamming distance, cellular automaton.

1. INTRODUÇÃO

Nas últimas décadas uma grande quantidade de experimentos tem sido voltadas para o estudo de tumores cancerígenos. Também tem havido muitas tentativas de obter um modelo matemático que represente mecanismos biológicos complexos. Estudamos neste trabalho o crescimento do câncer utilizando um modelo de autômato celular bidimensional. Pois, atualmente o câncer é um dos grandes problemas da biologia matemática e tem levado diversos cientistas a formularem modelos com o propósito de analisar de que maneira a doença se prolifera. Além disso, a prevenção e o controle do câncer estão entre os mais importantes desafios científicos e de saúde pública da nossa época (Ministério da Saúde, 2010).

Os autômatos celulares são uma importante ferramenta computacional que começaram a ser estudados no final da década de 40 pelo matemático John Von Neumann (Neumann, 2002), o modelo é simples, porém, se adequa muito bem a sistemas naturais (Wolfram, 1982). É um modelo construído com base nos princípios evolutivos da natureza (Borries *et al.* 2007). As regras são as mesmas para todos os elementos de um sistema escolhido, e se derivam partindo de uma configuração inicial aleatória, que passa por uma evolução influenciando diretamente a vizinhança (Wolfram, 1986). É importante ressaltar que embora as regras sejam as mesmas para todos os elementos do sistema, a situação dos componentes vizinhos pode variar indefinida e complexamente com tempo, podendo originar novos sistemas e chegando até a sua auto-reprodução (Castro; Castro, 2008). Conforme suas características os autômatos celulares podem ser distribuídos

em classes I, II, III e IV, dependendo do comportamento em relação a evolução temporal (Wolfram, 1984; Wolfram, 2010).

Para estudar a estabilidade do autômato celular, podendo assim verificar o processo de supressão das células cancerígenas, comparamos a evolução do sistema com o seu padrão inicial. Para esta comparação utilizamos a distância de Hamming (Hamming, 1950), originalmente criada para detectar e corrigir erros na comunicação digital (Wolfram, 1983).

Assim, o trabalho foi organizado da seguinte forma: na seção 2 é feita uma introdução sobre autômato celular, conceitos básicos e suas implicações. Na seção 3 é reportado o modelo de autômato celular aplicado na proliferação de câncer e os resultados obtidos utilizando como diagnóstico a distância de Hamming. Finalmente na seção 4 as conclusões.

2. AUTÔMATO CELULAR

Os autômatos celulares são modelos matemáticos discretos no espaço, no tempo e nas variáveis dinâmicas, sendo que sua evolução tem como princípio regras simples. São formados por unidades simples que interagem entre si e, à medida que o sistema evolui dinamicamente, emergem comportamentos complexos decorrentes dessas influências mútuas, que é uma característica importante dos sistemas complexos (Silva; Martins, 2003). Nos autômatos são inseridas regras conforme o sistema que se deseja simular, estas regras dependem do estado da própria célula e das células vizinhas e podem ser determinísticas ou probabilísticas. No entanto, os estados são definidos e finitos.

Na Figura (1) são apresentados quatro regras com diferentes padrões representando a evolução temporal de um autômato celular. Para todas as regras, foi disposta a semente em um mesmo valor, mas cada um dos padrões, é obtido por meio de uma regra bem definida, no caso da (Figura 1a) a regra utilizada é a 222, correspondente a (1101111) da representação binária de Wolfram (Wolfram, 1986), esta representação permite verificar como será a evolução do autômato no próximo passo de tempo. Na Figura (1b) apresentamos a regra 190, com sua representação

binária dada por (10111110), na Figura (1c) temos a regra 90 (01011010) e na Figura (1d) a representação da regra 30 (00011110). Na evolução temporal consideramos o 0 como sendo as posições denotadas em branco e 1 em preto.

Também observamos na Figura (1) o comportamento em relação à evolução temporal e distribuímos em classes de acordo com o padrão apresentado. Identificamos como classe I a Figura (1a), onde esta evolução mostra-se de forma homogênea. Na Figura (1b) o padrão pertence à classe II, pois conforme a evolução acontece, um conjunto de estruturas estáveis ou periódicas vão surgindo, diferente da Figura (1a) onde todas as posições apresentam valor igual a 1. Na Figura (1c) a classe encontrada é a III, onde o autômato alcança posições cada vez mais distantes, com variações de 0 e 1 formando padrões idênticos, porém, com dimensões distintas. Na Figura (1d) encontramos a classe IV, e nesta ocorre a formação de estruturas complexas ao longo da evolução temporal (Wolfram, 1984; Wolfram, 2010).

Podemos distinguir as classes de Wolfram utilizando a distância de Hamming. Para um autômato celular unidimensional a distância de Hamming é dada pela seguinte relação

$$d_H(t) = \frac{1}{N} \left[N - \sum_i^N \delta_{\sigma_i(t-1)\beta_i(t)} \right], \quad (1)$$

onde $\sigma_i(t-1)$ e $\beta_i(t)$ são os estados dos sítios i em um tempo t , da configuração original e da réplica, respectivamente. O símbolo δ_{xy} é o delta de Kronecker, que é igual a 1 quando $x = y$ e nulo nos demais casos.

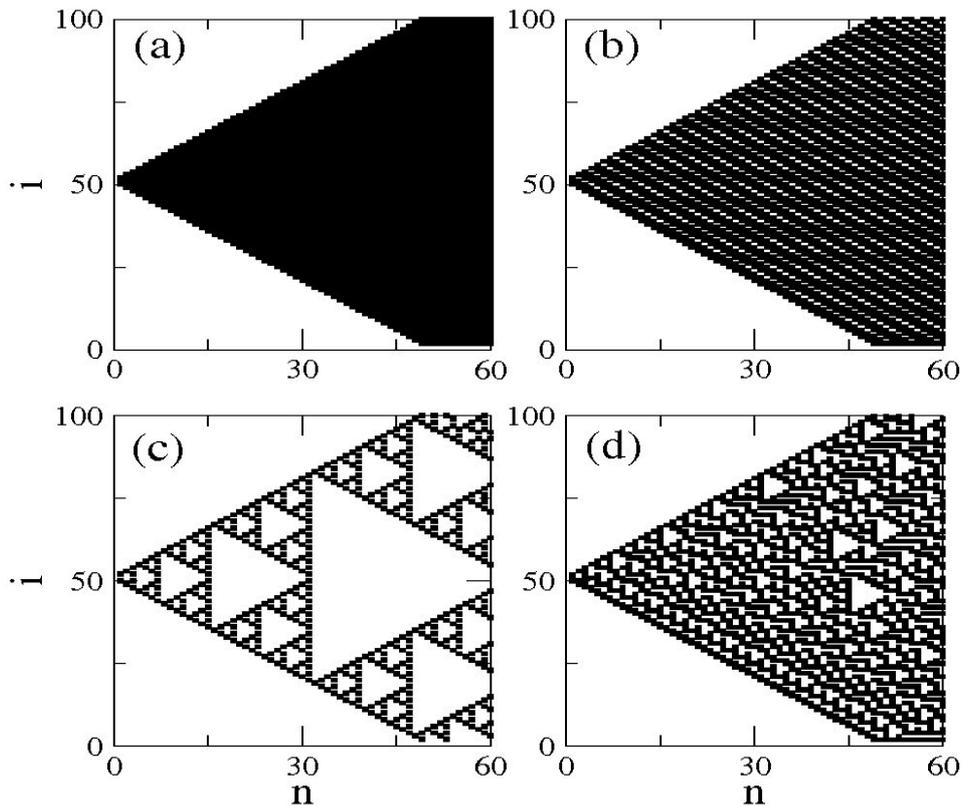


Figura 1 – Evolução temporal de autômatos celulares unidimensionais considerando

(a) regra 222, (b) regra 190, (c) regra 90 e (d) regra 30, onde os pontos pretos representam as posições com valor 1 e os brancos com valor 0.

A Figura (2) mostra o cálculo da distância de Hamming considerando as mesmas regras utilizadas na Figura (1). Na Figura (2a) a curva cai abruptamente, o que vai de acordo com o descrito na Figura (1a) classe I, onde o padrão observado na evolução temporal permanece igual ao padrão em um tempo anterior, assim, a distância de Hamming é nula. Na Figura (2b) a distância de Hamming passa a apresentar um valor fixo, após um transiente, onde a diferença entre os padrões em $t-1$ e t é constante, acordando com a Figura (1b) que apresenta regiões com estruturas periódicas ao longo da evolução, mas não perde sua homogeneidade. Na Figura (2c) a distância de Hamming apresenta oscilações irregulares, o que representa uma grande diferença entre os padrões no decorrer do tempo. Finalmente, na Figura (2d) a distância de Hamming apresenta um transiente irregular até chegar a um valor baixo e constante, que é uma característica da classe IV (Figura 1d).

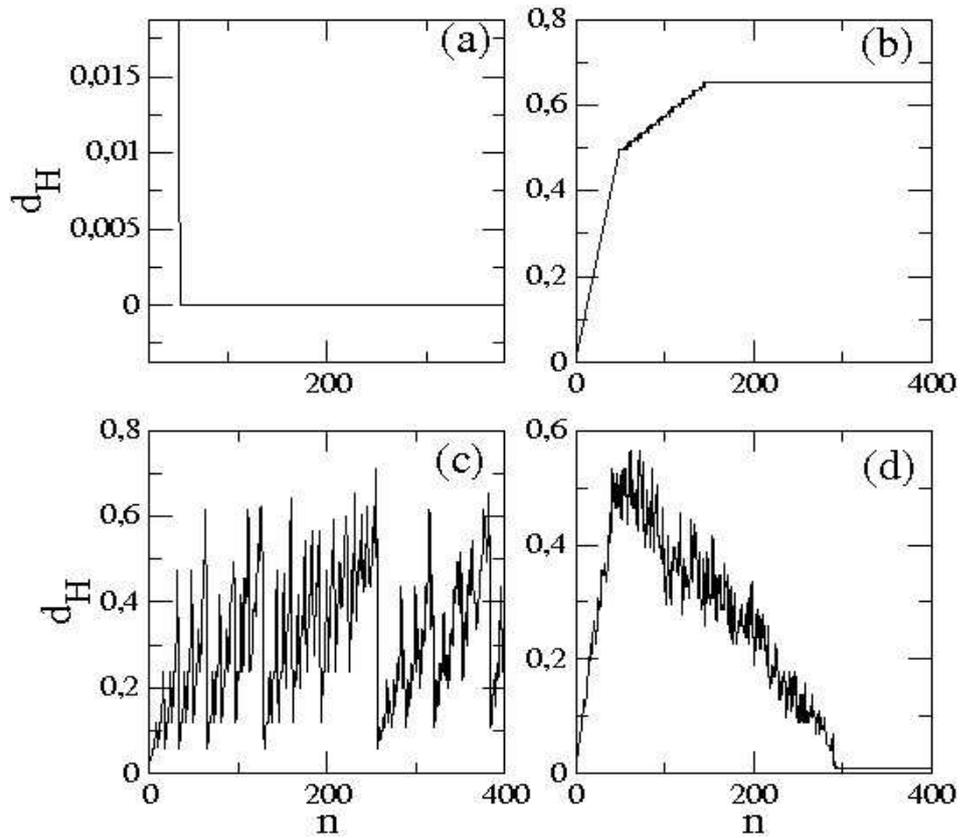


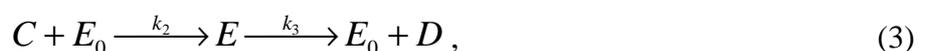
Figura 2 – Distância de Hamming para autômatos celulares unidimensionais considerando

(a) regra 222, (b) regra 190, (c) regra 90 e (d) regra 30.

Com a distância de Hamming estudamos a supressão de células cancerígenas, em um modelo de autômato celular bidimensional, observando a evolução temporal dos padrões de um tumor e comparando-o com um padrão que não apresenta tumor.

3. PROLIFERAÇÃO DO CÂNCER

Estudamos um modelo de autômato celular proposto na referência (Qi *et al.* 1993) para analisarmos o crescimento de câncer. Usamos como elemento principal as células, as quais podem ser cancerígenas, cancerígenas mortas, citotóxicas e células resultantes de processos citotóxicos, denotamos tais por C , D , E_0 e E , respectivamente. As células citotóxicas, por exemplo, os glóbulos brancos, são capazes de eliminar tumores. Para isso podem ocorrer as seguintes reações:





A reação (2) descreve a proliferação de células com câncer, com

$$k_1' = k_1 \left(1 - \frac{N_C}{\phi} \right), \quad (5)$$

onde k_1 descreve a taxa de proliferação de células com câncer, N_C é o número total de células cancerígenas e ϕ é uma constante, assim N_C atinge o máximo ϕ .

A primeira reação em (3) denota os processos citotóxicos. A segunda reação de (3) descreve a dissolução de complexos. A equação (4) descreve a dissolução de células mortas. Neste modelo também é levado em consideração à densidade das células cancerígenas. Esta densidade ρ descreve o efeito da pressão mecânica no desenvolvimento do câncer, e é dada por:

$$\rho = \frac{N'}{R^2}, \quad (6)$$

onde $N' = N_C + N_E + N_D$, $R = (\sum R_{ij}) / N'$ e R_{ij} representa a distância entre o sítio (i, j) ocupado por uma célula cancerígena até a origem. Considerando um valor crítico de $\rho(t)$ quando $\rho = \rho_C$, teremos que, se $\rho \leq \rho_C$, a segunda célula filha resultante da proliferação poderá ocupar somente um dos sítios vizinhos mais interiores que eram ocupados anteriormente por uma célula normal, como mostra a Figura (3), onde as células em cinza são as que pode ser ocupadas por uma célula filha. Se $\rho(t) > \rho_C$, a segunda célula filha poderá invadir sítios vizinhos mais afastados da célula normal, que também eram ocupados anteriormente por células normais. Desta forma, usamos a mesma probabilidade da segunda filha ocupar um dos dois possíveis sítios vizinhos.

Os valores adotados para os parâmetros k_1 , k_2 , k_3 e k_4 são listados na Tabela 1. Porém a falta de dados experimentais para k_4 nos leva a considerar um valor compreendido dentro de um intervalo entre 0,1 e 0,4 (Qi *et al.* 1993).

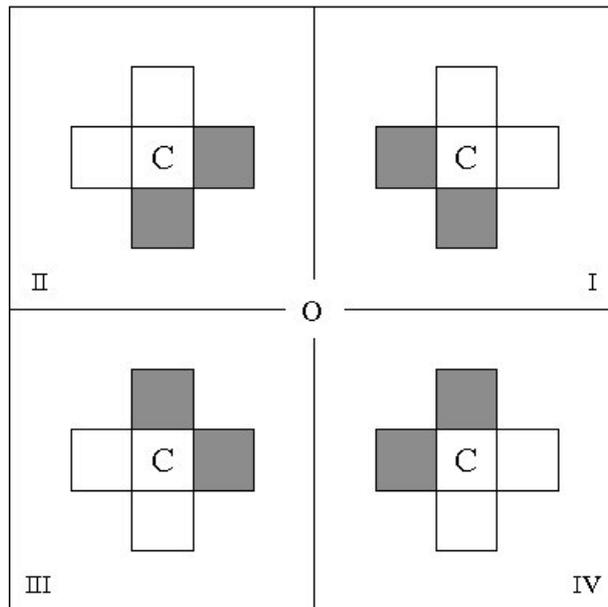


Figura 3 – O número 0 indica o centro da rede quadrada, onde I, II, III e IV representam os quatro quadrantes. Quando $\rho(t) \leq \rho_C$ a segunda célula filha irá ocupar um dos dois sítios sombreados com uma probabilidade igual.

Tabela 1 – Valores adotados para os parâmetros k_1 , k_2 , k_3 e k_4 (Qi *et al.* 1993).

<i>Parâmetro</i>	<i>Valor</i>	<i>Tipos de Células</i>
k_1	0,26 – 0,48	Carcinoma espontâneo em ratos do tipo C3H
k_1	0,58 – 0,89	Carcinoma do tipo KHT em ratos
k_2	0,2 – 0,4	Macrófagos singenicamente ativados
k_3	0,2 – 0,65	Macrófagos singenicamente ativados
k_4	0,1 – 0,4	

Quando consideramos os valores dos parâmetros dados por $k_1 = 0,68$, $k_2 = 0,4$, $k_3 = k_4 = 0,4$, $\rho_C = 3,85$, $\phi = 10^3$ e $t = 50$ a forma do tumor é obtida pela Figura (4a). Consideramos também que em $t = 0,5$, células cancerígenas estão na parte central da rede quadrada 101×101 e todos os outros sítios são ocupados por células normais que são representadas em branco, sendo que em preto as células cancerígenas e em cinza os processos citotóxicos e as células mortas.

A Figura (4b) mostra a evolução temporal da quantidade de células cancerígenas, sendo que este comportamento segue o modelo de Gompertz (Stell, 1977) que é geralmente utilizado para descrever o crescimento cancerígeno e tem sua forma algébrica dada por

$$V = V_0 \exp\left\{\frac{A}{B}[1 - \exp(-Bt)]\right\}, \quad (7)$$

onde V é o volume do tumor, A e B são parâmetros, t é o tempo e V_0 é o volume inicial. Os parâmetros A e B são obtidos dos resultados experimentais utilizando-se o método dos mínimos quadrados. O modelo de Gompertz é simples e usual, porém, como se trata de um modelo puramente fenomenológico, ou seja, que não reflete nenhum mecanismo microscópico do crescimento cancerígeno, houve-se a necessidade da utilização do autômato celular para um estudo microscópico do fenômeno. O modelo do autômato celular nos fornece uma explicação microscópica do modelo de Gompertz para o crescimento cancerígeno.

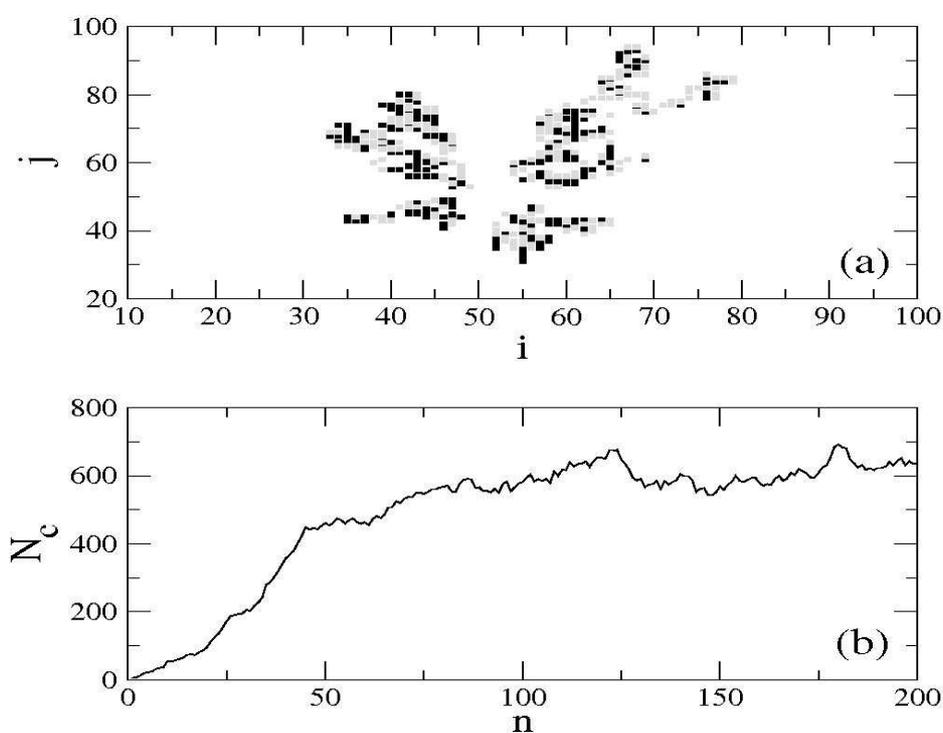


Figura 4 – (a) a forma de um tumor onde as células normais estão representadas em branco, sendo que em preto as células cancerígenas e em cinza os processos citotóxicos e as células mortas.

(b) a evolução temporal de N_C para $k_1 = 0,68$, $k_2 = 0,4$, $k_3 = k_4 = 0,4$, $\rho_C = 3,85$.

Uma técnica para estudar a estabilidade de autômatos celulares é comparar a evolução temporal do sistema original com a sua própria réplica em que é inserida uma perturbação ou regras de evolução. Dessa forma é possível utilizar como diagnóstico a distância de Hamming. Para um autômato celular bidimensional a distância de Hamming é

$$d_H(t) = \frac{1}{N^2} \left[N^2 - \sum_{i,j} \delta_{\sigma_{i,j}(t)\beta_{i,j}(t)} \right], \quad (8)$$

onde $\sigma_{i,j}(t)$ é o estado da célula (i, j) no tempo t e $\beta_{i,j}(t)$ é o estado da configuração original no tempo $t = 0$. O símbolo δ_{xy} é o delta de Kronecker, que é igual a 1 quando $x = y$ e nulo nos demais casos. A Figura (5) mostra a distância de Hamming calculada para as células cancerígenas em cada instante de tempo considerando uma rede 101×101 , $k_3 = k_4 = 0,4$, $\rho_C = 3,85$, $k_2 = 0,4$, (a) $k_1 = 0,68$ e (b) $k_1 = 0,60$. De acordo com as 4 classes de autômato celular, a Figura (5a) corresponde a classe III devido ao fato que a distância de Hamming cresce rapidamente e passa a apresentar um comportamento instável. Na Figura (5b) a distância de Hamming vai para um valor nulo com o passar do tempo, o que corresponde ao comportamento da classe I, que neste sistema está ocorrendo por causa da supressão das células cancerígenas.

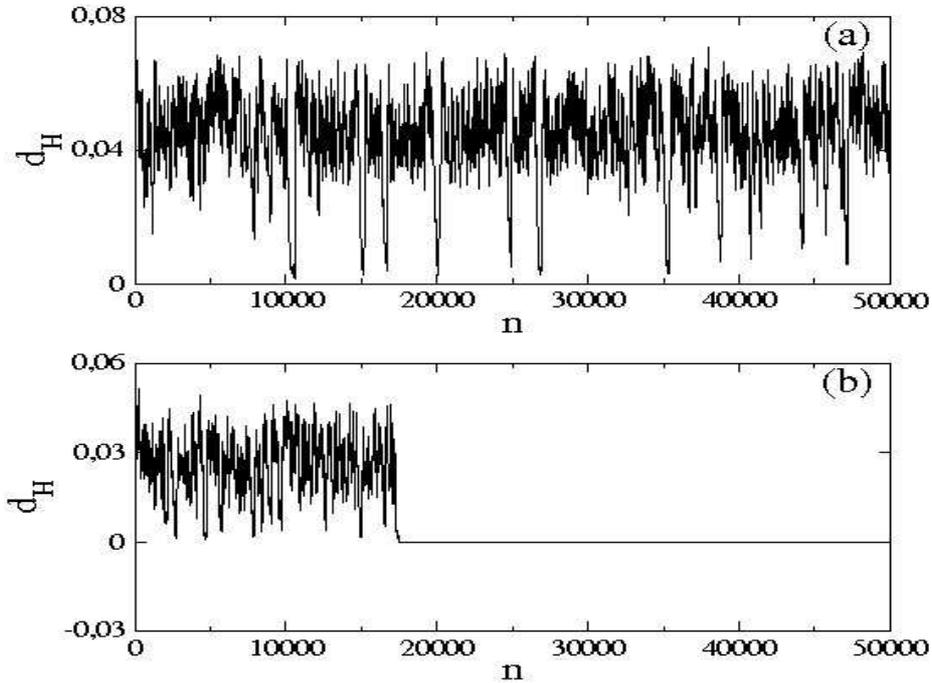


Figura 5 – Evolução temporal da distância de Hamming considerando $N = 101$, $k_3 = k_4 = 0,4$,

$$\rho_C = 3,85, k_2 = 0,4, \text{ (a) } k_1 = 0,68 \text{ e (b) } k_1 = 0,60.$$

Utilizamos a distância de Hamming como diagnóstico para verificar a supressão ou não de células cancerígenas, porque no caso de supressão temos que $d_H = 0$. A região em cinza, na

Figura (6), denota os valores de k_1 e k_2 em que ocorre a supressão de células cancerígenas. Podemos ver que para k_2 maior que 0,6 ocorre a supressão para qualquer valor de k_1 , ou seja, não há o desenvolvimento do tumor, enquanto que para k_2 menor que 0,46 o tumor irá desenvolver mesmo para valores baixos de k_1 .

Na Figura (5b) podemos perceber que após um transiente a distância de Hamming passa a apresentar valor nulo, sendo que o transiente depende dos valores de k_1 e k_2 . Sendo assim, calculamos o tempo médio n^* para que ocorra a supressão de células cancerígenas

$$n^* = \frac{1}{K} \sum_k^K n'_k, \quad (9)$$

onde n'_k é o tempo de duração do transiente e K o número de sementes utilizadas para iniciar o processo probabilístico da evolução do tumor. Fixamos k_2 e variamos k_1 , de tal forma que os valores de k_1 estão contidos na região cinza, conforme Figura (6). Verificamos que o tempo médio aumenta com o aumento do valor de k_1 . Também ocorre que aumentando k_2 de 0,2 (Figura 7a) para 0,3 (Figura 7b) o maior valor atingido pelo tempo médio diminui o que demonstra um tempo menor para a supressão de células cancerígenas.

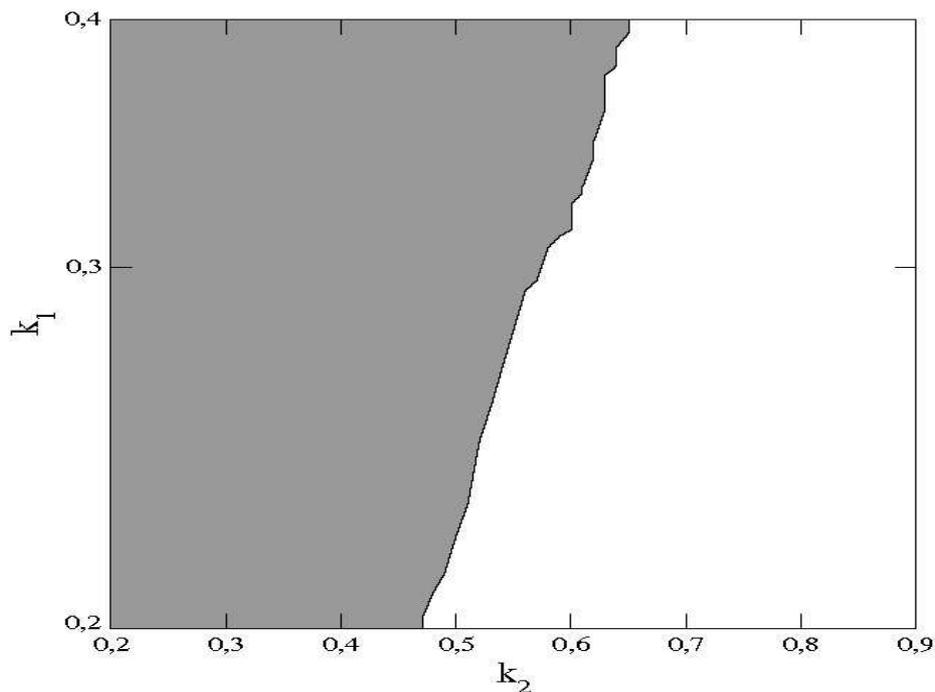


Figura 6 – $k_1 \times k_2$ onde a região cinza corresponde a distância de Hamming nula.

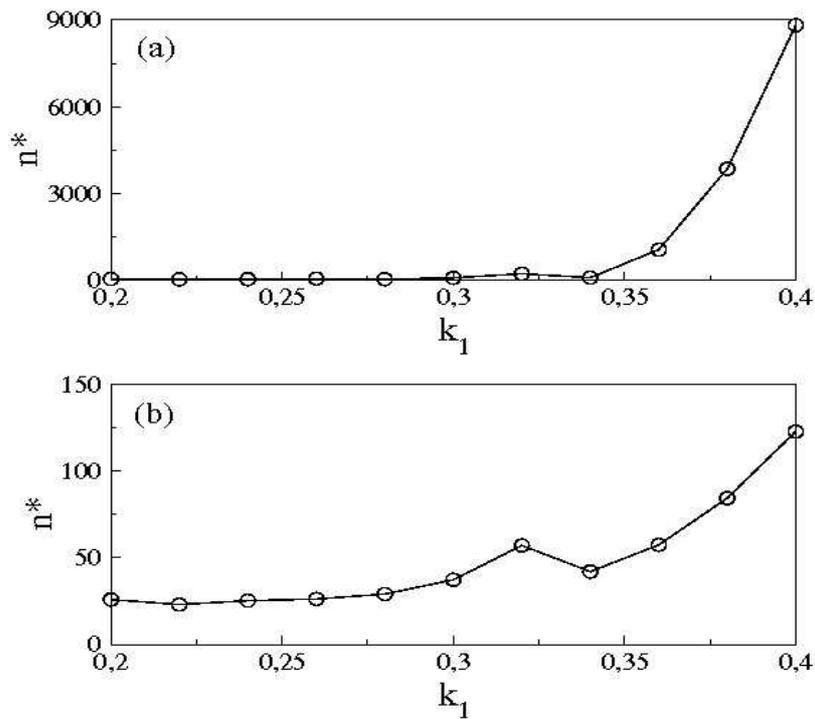


Figura 7 – $n^* \times k_1$ considerando (a) $k_2 = 0, 2$ e (b) $k_2 = 0, 3$.

4. CONCLUSÕES

Neste trabalho estudamos alguns aspectos da dinâmica do crescimento de câncer exibido por um autômato celular. Mostramos que a distância de Hamming pode ser usada como um diagnóstico da supressão de células cancerígenas. A supressão das células cancerígenas depende da taxa de proliferação de células com câncer e da taxa dos processos citotóxicos. Verificamos que o tempo médio para ocorrer à supressão aumenta com o aumento da taxa de proliferação e diminui com o aumento da taxa citotóxica.

Agradecimentos

A realização do trabalho foi possível devido ao auxílio financeiro das seguintes agências: CNPq, CAPES e Fundação Araucária.

5. REFERÊNCIAS

1. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Instituto Nacional de Câncer Título: INCA lança Estimativa 2010: **Incidência de Câncer no Brasil**. Disponível em: <http://www2.inca.gov.br/> acesso em: 16/04/2010.

2. NEUMANN, J.V. **Theory of self-Reproducing Automata**. Londres: UMI Reprint University of Illinois Press, 1966 Ed.(2002).388 p. (Editado por Arthur W. Burks).
 3. WOLFRAM, S. **Cellular Automata as Simple Self-Organizing Systems**. (1982). Disponível em: www.stephenwolfram.com/publications/articles acesso em: 04/05/2010.
 4. BORRIES, F.V., WALZ, S.P., BOETTGER, M. **Space time play: computer games, architecture and urbanism: the next level**. (1st ed.). Boston, MA: Birkhuser Architecture, 2007. 495 p.
 5. WOLFRAM, S. **Theory and Applications of Cellular Automata**. World Scientific Publishing Co. Ltd., 1986. 570 p.
 6. CASTRO, M.L.A., CASTRO, R.O. **Cellular automata's: von Neumann, Conway and Wolfram's implementations**. Revista de Ciências Exatas e Tecnologia. v.3, p.89-106, 2008.
 7. WOLFRAM, S. **Cellular Automata**. (1983) Disponível em: www.stephenwolfram.com/publications/articles acesso em: 04/05/2010.
 8. WOLFRAM, S. **Universality and complexity in cellular automata**. Physica D. v.10, p.1-35, 1984.
 9. HAMMING, R.W. **Error detecting and error correcting codes**. The Bell System Technical Journal. v.29, n2, p. 147-160, 1950.
 10. WOLFRAM, S. **Statistical mechanics of cellular automata**. Reviews of Modern Physics. v.55, p.601644, 1983.
 11. SILVA, H.S., MARTINS, M.L. **A cellular automata model for cell differentiation**. Physica A: Statistical Mechanics and its Applications. v.322, p.555-566, 2003.
 12. QI, A.S., ZHENG, X., DU, C.Y., AN, B.S. **A cellular automata model of cancerous growth**. Journal of Theoretical Biology. v.161, p. 1-12,1993.
- [13] STELL, G.G. **Growth Kinetics of Tumors**. Oxford: Clarendon Press, 1977.