

Angiogênese e modelagem matemática

Paulo F. A. Mancera **Marília L. Oliveira***

Depto de Bioestatística, IBB, UNESP,
15054-000, Botucatu, SP

E-mail: pmancera@ibb.unesp.br, marilisboa19@yahoo.com.br,

RESUMO

Angiogênese é o desenvolvimento de novos vasos sanguíneos a partir de vasos pré-existentes via brotamento, proliferação e fusão de células endoteliais (CE). Ocorre em vários processos, tais como câncer, cicatrização, artrite reumatóide, retinopatia diabética e durante a embriogênese. Nos tumores, ela melhora a oxigenação, a drenagem de resíduos para fora dos mesmos, permite crescimento rápido e aumenta a probabilidade de células tumorais entrarem na corrente sanguínea, levando a metástase.

Inicialmente a parede do vaso é formada por uma única camada de células endoteliais. Após a liberação de um fator angiogênico, algumas CE afrouxam as conexões com seus vizinhos e tentam penetrar na base da membrana. Então, várias CEs seguem as CEs primárias e se aglomeram uma atrás da outra, criando protuberância convexa na parede capilar. Para se estudar a aglomeração de células consideramos o modelo 1D, onde $n(x, t)$ é a densidade de CE e $c(x, t)$ é a concentração de fibronectina [2]. As equações adimensionalizadas para o modelo são:

$$n_t = dn_{xx} - a(nc_x)_x + srn(N - n), \quad (1)$$

$$c_t = c_{xx} + s \left(\frac{n}{n+1} - c \right), \quad (2)$$

$$n_x = c_x = 0, \quad x = 0.1 \quad (3)$$

as quais representam a reação de células endoteliais ao fator angiogênico secretado pelas células tumorais.

A análise de estabilidade do sistema acima mostra os estados estacionários espacialmente homogêneos; estes são dados por

$$(n, c) = (0, 0) \quad e \quad (n, c) = \left(N, \frac{N}{N+1} \right). \quad (4)$$

O estado trivial não é biologicamente relevante. Assim, a linearização é feita sob o estado estacionário de maneira usual pela substituição

$$n = N + u \quad e \quad c = \frac{N}{N+1} + v, \quad (5)$$

onde $|u|$ e $|v|$ são pequenos, dentro das equações (1) e (2) obtém-se o sistema linearizado

$$u_t = du_{xx} - aNv_{xx} - srNu, \quad (6)$$

$$v_t = v_{xx} + s \left[\frac{u}{(N+1)^2} - v \right]. \quad (7)$$

*bolsista de Iniciação Científica FAPESP

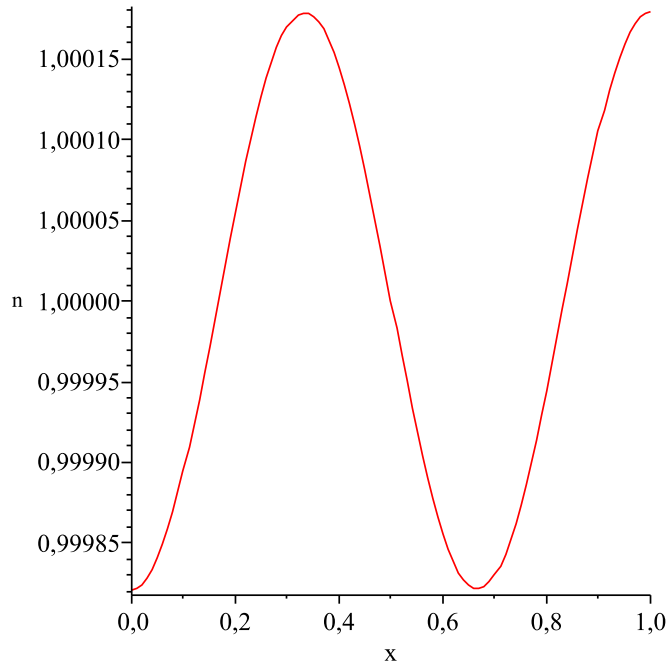


Figura 1: **Figura 1.**A densidade padrão de CEs depois de serem perturbadas a partir de um estado estacionário inicialmente homogêneo.

A simulação numérica tem como condição de fronteira que o fluxo na redondeza seja nulo. As condições iniciais foram tomadas para serem pequenas perturbações sobre o estado estacionário (1,0.5). Como predito pela análise de estabilidade linear, o sistema evoluiu para uma solução espacialmente não homogênea (figura 1). Os picos na densidade celular mostram que as células moveram-se de suas posições distribuídas uniformemente e agruparam-se para formar gemas. Estas gemas vão em direção ao tumor e tornam-se os capilares primários da vascularização do mesmo. A simulação mostra que dois brotos são inicialmente formados, o que é consistente com observações feitas por Muthukkaruppan *et al.* [1] em seus experimentos com córnea de ratos. A distribuição da fibronectina química e a distribuição de células são similares. Assim, as células movem-se através de áreas de alta concentração química.

Palavras-chave: *Angiogênese, Modelagem matemática, Câncer*

Referências

- [1] V. R. Muthukkaruppan, L. Kubai & R. Auerbach, Tumor-induced neovascularization in the mouse eye, *J. Natl. Cancer Inst.*, 69 (1982) 699-704.
- [2] M. E. Orme, M. A. J. Chaplain, A mathematical model of the first steps of tumour-related angiogenesis: Capillary sprout formation and secondary branching, *J. Math. Appl. Med. Bio.*, 13 (1996) 73-98.