



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
Instituto de Física

Viviane Matos Galvão

**Um modelo para a neoplasia
utilizando redes complexas**

Salvador – Bahia
2006

Viviane Matos Galvão

**Um modelo para a neoplasia
utilizando redes complexas**

Dissertação apresentada ao Instituto de Física, da
Universidade Federal da Bahia, como requisito
parcial para obtenção do grau de Mestre em Física.

Orientador: Prof. Dr. José Garcia Vivas Miranda.

**Salvador - Bahia
2006**

Agradecimentos

Agradeço a todas as pessoas que de alguma forma contribuíram para eu obter o título de Mestre em Física. Agradeço, principalmente, à minha família que sempre me estimulou a continuar os estudos e ao meu orientador José Garcia Vivas Miranda por ter me ajudado a superar todos os obstáculos encontrados.

Viviane Matos Galvão

RESUMO

Neste trabalho propomos um modelo que descreve a dinâmica de crescimento da neoplasia utilizando a teoria das redes complexas. As redes complexas, devido às suas características topológicas, permitem a inclusão natural de fatores como a metástase e a mudança de densidade do tumor. Elas permitem também a dependência não local, uma vez que não possuem número fixo de vizinhos. Nosso modelo possui quatro tipos de vértices: vazio, proliferativo, não-proliferativo e necrosado e uma matriz de recursos associada. Ele inclui a angiogênese e a mudança de densidade do tumor. Os índices (número de vértices, número de arestas, diâmetro, coeficiente de aglomeração médio, caminho mínimo médio e grau médio) das redes complexas também foram calculados. A característica principal deste trabalho é uma descrição exploratória das diversas possibilidades que a teoria das redes complexas pode oferecer na modelagem da neoplasia. Como resultado obtivemos que, mesmo com um modelo simples, como o apresentado aqui, é possível descrever as principais propriedades da dinâmica da neoplasia. Essas propriedades são: crescimento Gompertziano, formação de necrose e aumento da atividade celular em função da angiogênese.

ABSTRACT

In this work we propose a model to describe the dynamics of growth of neoplasia using the complex network theory. The complex networks, due their topological characteristics, allow the natural inclusion of factors as metastasis and the change of density of the tumor. They also allow the no-local dependence, once they had not fixed number of neighbors. Our model has four types of vertices: empty, proliferative, non-proliferative and necrotic and a resource matrix associated. It includes angiogenesis and the change of density of the tumor. The indices (number of vertices, number of edges, diameter, average clustering coefficient, average path length and average degree) of the complex networks have been also calculated. The main characteristic of this work is an exploratory description of diverse possibilities that the complex network theory can offer in modeling of neoplasia. As result we have obtained that, also with simple model as the presented here, is possible describe the main properties of neoplasia dynamics. These proprieties are: Gompertz growth, formation of necrosis and increase of cellular activity as a function of angiogenesis.

Índice

Introdução.....	1
Capítulo I – Câncer.....	3
1.1 - Cronologia do Câncer.....	3
1.2 - Tipos de tumor	5
1.3 - Desenvolvimento do câncer	6
1.4 - Causas do câncer	8
1.5 - Genética do câncer	9
1.6 - Ciclo celular	11
1.7 - Imunologia do câncer	12
1.8 - Tratamentos do câncer	13
Capítulo II – Redes complexas.....	15
2.1 - Teoria dos Grafos	15
2.2 - Propriedades das redes complexas	18
2.3 - Teoria dos grafos aleatórios (redes aleatórias).....	19
2.4 - Rede de mundo pequeno	20
2.5 - Rede livre de escala.....	22
Capítulo III – Trabalhos prévios.....	24
3.1 - Autômatos celulares	24
3.2 - Modelos que utilizam autômatos celulares	25
3.3 - Modelos que utilizam redes complexas	28
Capítulo IV – O modelo	31
Capítulo V – Resultados	39
5.1 - Rede Aleatória.....	39
5.2 - Rede de Mundo Pequeno.....	57
5.3 - Rede Livre de Escala.....	70
Capítulo VI – Conclusões e observações	79
Capítulo VII – Bibliografia.....	81
Apêndice A.....	87

Lista de Figura

Figura 1. Fases do ciclo celular.	12
Figura 2. Ilustração de um grafo e sua matriz adjacência.	17
Figura 3. Problema de Konigsberg.	17
Figura 4. Ilustração de uma rede aleatória.	20
Figura 5. Ilustração de redes de mundo pequeno segundo o modelo de WS para diferentes probabilidades de reconexão.	21
Figura 6. Ilustração de uma rede de mundo pequeno.	22
Figura 7. Ilustração de uma rede livre de escala.	23
Figura 8. Ilustração de vizinhanças fixas.	25
Figura 9. Ilustração da criação do diagrama de Voronoi.	27
Figura 10. Fluxograma simplificado do modelo computacional.	32
Figura 11. Fluxograma da dinâmica do modelo computacional.	33
Figura 12. Evolução do número de células neoplásicas em simulações sobre redes aleatórias com diferentes graus médios ajustada com a equação de Gompertz.	40
Figura 13. Comportamento das células neoplásicas para diferentes tamanhos da rede aleatória e grau inicial 6.	42
Figura 14. Comportamento da evolução dos tipos de vértices para diferentes tamanhos de rede na rede aleatória.	44
Figura 15. Dinâmica de crescimento das células neoplásicas na rede aleatória para diferentes graus médios iniciais.	46
Figura 16. Evolução dos diferentes tipos de células da rede aleatória com diferentes graus médios iniciais.	48
Figura 17. Dinâmica de crescimento das células neoplásicas da rede aleatória com diferentes retardos temporais para 30.000 vértices e grau inicial 6.	50
Figura 18. Gráficos para os diferentes tipos de células na rede aleatória com diferentes valores de retardo temporal.	51
Figura 19. Distribuição de graus da rede aleatória para graus médios iniciais 4 e 8.	54
Figura 20. Distribuição de graus da rede aleatória para graus médios iniciais 16 e 32.	55

Figura 21. Evolução do número de células neoplásicas em simulações sobre redes de mundo pequeno com diferentes probabilidades de reconexão com a equação de Gompertz.....	57
Figura 22. Comportamento das células neoplásicas para diferentes tamanhos da rede de mundo pequeno e probabilidade de reconexão 0,5.....	59
Figura 23. Comportamento da evolução dos tipos de vértices para diferentes tamanhos de rede na rede de mundo pequeno.....	60
Figura 24. Dinâmica de crescimento das células neoplásicas na rede de mundo pequeno para diferentes probabilidades de reconexão.....	63
Figura 25. Evolução dos diferentes tipos de células da rede da rede de mundo pequeno com diferentes probabilidades de reconexão.....	64
Figura 26. Dinâmica de crescimento das células neoplásicas da rede de mundo pequeno com diferentes retardos temporais para 30.000 vértices e probabilidade de reconexão 0,5.....	66
Figura 27. Gráficos para os diferentes tipos de células na rede de mundo pequeno com diferentes valores de retardo temporal.....	67
Figura 28. Distribuição de graus da rede de mundo pequeno para diferentes probabilidades de reconexão.....	68
Figura 29. Evolução do número de células neoplásicas em simulações sobre redes livres de escala ajustada com a equação de Gompertz.....	71
Figura 30. Comportamento das células neoplásicas para diferentes tamanhos da rede livre de escala.....	73
Figura 31. Comportamento da evolução dos tipos de vértices para diferentes tamanhos de rede na rede livre de escala.....	74
Figura 32. Dinâmica de crescimento das células neoplásicas da rede livre de escala com diferentes retardos temporais para 30.000 vértices.....	75
Figura 33. Gráficos para os diferentes tipos de células na rede livre de escala com diferentes valores de retardo temporal.....	76
Figura 34. Distribuição de graus da rede livre de escala.....	77

Tabelas

Tabela 1. Índices da rede aleatória com grau médio inicial 4.	53
Tabela 2. Índices da rede aleatória com grau médio inicial 8.	53
Tabela 3. Índices da rede aleatória com grau médio inicial 16.	56
Tabela 4. Índices da rede aleatória com grau médio inicial 32.	56
Tabela 5. Índices da rede de mundo pequeno com $p = 0,2$	69
Tabela 6. Índices da rede de mundo pequeno com $p = 0,3$	69
Tabela 7. Índices da rede de mundo pequeno com $p = 0,4$	70
Tabela 8. Índices da rede livre de escala	78

Introdução

A neoplasia é muito estudada por se tratar de uma das doenças que mais matam no mundo. Ela é um conjunto de mais de 100 doenças juntas. O surgimento da neoplasia acontece devido a mudanças na base do DNA da célula e quando essa célula se duplica ela passa o erro genético à sua progênie. Este erro, ocasionado após várias mutações, provoca o crescimento rápido e desordenado das células neoplásicas e, também, a perda da sua diferenciação. Uma das características dos tumores sólidos é que quando o espaço disponível acaba ele continua a se proliferar e, portanto, diminui o seu tamanho aumentando a densidade das células neoplásicas. Ele também possui a capacidade de invadir os tecidos e assim, se espalhar pelo organismo.

Neste trabalho propõe-se um modelo computacional de crescimento para o câncer. Na literatura encontram-se muitos modelos que utilizam autômatos celulares, contudo essa teoria tem limitações quanto à mudança de densidade no tumor e a inclusão da metástase. Isso acontece devido aos autômatos celulares serem formados por uma rede regular (mesmo número de vizinhos para cada elemento de rede). Com o objetivo de contornar esta limitação, as redes complexas (redes aleatória, mundo pequeno e livre de escala) foram utilizadas, pois permitem a inclusão desses fatores, devido à não possuírem um número fixo de vizinhos.

O primeiro capítulo relata a parte teórica conhecida do câncer, como a sua cronologia, os tipos de tumor conhecidos, sua evolução, epidemiologia, características genética, ciclo celular, imunologia e como o tratamento é feito no caso de um indivíduo desenvolver essa doença. O segundo capítulo expõe os conceitos das redes complexas e suas aplicações. O modelo teórico utilizado para a geração das três redes complexas (redes aleatórias, de mundo pequeno e livre de escala) é apresentado e também é feita uma discussão das propriedades de cada rede. Estes três tipos de redes complexas foram estudados para verificar qual delas é a que melhor representa a dinâmica de crescimento do câncer.

O terceiro capítulo discute a teoria dos autômatos celulares, os modelos que utilizam a teoria dos autômatos celulares para simular o crescimento do câncer, e os modelos que empregam redes complexas na organização das funções celulares e no câncer. O quarto

capítulo aborda a metodologia utilizada, com justificativa, de todos os passos que foram utilizados para o desenvolvimento do modelo computacional e dos parâmetros que o constituem.

O quinto capítulo apresenta os resultados para os diferentes tipos de redes complexas e a dinâmica de crescimento das células neoplásicas. Uma análise detalhada é feita para se verificar qual é a melhor rede que descreve, com eficácia, o comportamento dessas células. O sexto capítulo aponta as conclusões que se obteve com a modelagem computacional utilizando redes complexas e as perspectivas para a melhoria do modelo computacional.

Capítulo I – Câncer

O câncer é uma enfermidade que tem relatos muito antigos, mas que ainda não foi desvendada completamente. Este capítulo apresentará um pouco da teoria conhecida sobre o desenvolvimento e a evolução desta doença. Inicialmente, a cronologia do câncer será abordada desde os tempos antigos até os dias atuais e, em seguida, os tipos de tumor serão descritos. Em seqüência serão discutidas as características que levam uma célula a se tornar neoplásicas e a sua causa. A genética do câncer será contextualizada para uma compreensão de quais tipos de mutação podem levar uma célula a se proliferar incontroladamente. Posteriormente, as fases ciclo celular serão mostradas para que se perceba onde ela falha nas células neoplásicas e a imunologia tratará como o corpo reage quando uma célula está alterada. Por fim, alguns tratamentos para combater e minimizar os efeitos do câncer serão relatados.

1.1 - Cronologia do Câncer

A descrição mais antiga sobre o câncer encontrada foi escrita no Egito Antigo, em papiros, e é datada do século 16 a.C.[1]. Somente no século 5 a.C os gregos tomam conhecimento dos tumores e Hipócrates nomeia de “karkino” (nome grego para caranguejo) a doença. Este nome é dado porque o tumor se espalha formando projeções que se parecem com as patas do caranguejo [1,2]. Hipócrates acreditava que o organismo possui quatro humores ou fluidos: sangue, fleuma, bile amarela e bile negra e que todas as doenças eram causadas por um desequilíbrio entre os humores [2] .

No século I, Aulus Cornelius Celsus, médico romano, traduziu a palavra “karkino” para o romano como câncer e descreveu seus estágios de evolução [3]. No século II, Cláudio Galeno, um dos médicos mais importantes da Antiguidade, expandiu a teoria humoral. Ele achava que a substância que degenerava o corpo devia ser retirada [2]. No final do século X, Ibn Sina ou Avicenna, médico persa, descreveu que no processo de crescimento o câncer podia induzir o crescimento de vasos em sua direção e poderia invadir tecidos vizinhos. Ele escreveu um tratado, chamado Cãnon, que foi referência nos cursos de medicina por 600 anos [2,4].

O renascimento da ciência no Ocidente só ocorreu no século XVI, mas ainda acreditava-se que o câncer era causado por um excesso de bile negra e era incurável. A principal evolução da medicina ocorreu no campo da anatomia. Durante o século XVII, a medicina experimental começou a se desenvolver [5]. Gaspare Aselli (1627) descobre o sistema linfático e acredita que as anormalidades nesses vasos sejam responsáveis pelo câncer [6]. Malpighi (1661) descreve os glóbulos vermelhos [1]. Robert Hooke (1665) observa que a estrutura da cortiça é formada de unidades e, assim, denomina cada parte de célula. Atualmente, podemos definir que uma célula é a unidade básica de todo ser vivo [7].

Em 1775, Percival Pott publica um trabalho no qual percebe que os limpadores de chaminé têm uma alta taxa de câncer escrotal e, então, começam os estudos que relacionam fatores ambientais como possíveis causas de câncer [8]. No início do século XIX o microscópio acromático foi inventado possibilitando o avanço na compreensão do câncer [1]. Johannes Muller (1838) mostrou que o câncer era constituído por células e, assim, o estudo para identificar as diferenças entre células normais e neoplásicas foi iniciado [9]. Em 1895, Wilhelm Conrad Röntgen descobriu os raios-X e três anos depois o rádio é isolado por Marie-Curie. A partir desta data a radioterapia é desenvolvida [7].

Peyton Rous, descobre o primeiro vírus associado à formação de tumor no ano de 1909. Na década de 1930, ficou evidente que o câncer podia ser induzido em animais no laboratório através de agentes químicos e, assim, percebeu-se que essa doença pode ser desencadeada por substâncias nocivas à saúde. Nesse mesmo período, Hermann Muller descobriu que o raio-X podia causar mutações genéticas, e essas mutações podiam, algumas vezes, ser transmitidas à prole [8]. Na metade da Segunda Guerra Mundial, o câncer começa a ser tratado também com quimioterapia [9].

Em 1953, Francis Crick e James Watson descobriram a estrutura do DNA (ácido desoxirribonucléico) o que permitiu um avanço no estudo do câncer através da biologia molecular [10]. Em 1970, Howard Temin e David Baltimore descobriram a enzima transcriptase reversa, que explica como o RNA (ácido ribonucléico) do vírus converte seu material genético dentro do DNA da célula [11]. Em meados da década de 1970, sabia-se que um conjunto de genes podia provocar câncer os quais foram chamados de oncogenes [8-9].

Na década de 80, progressos na tecnologia permitiram avanços no diagnóstico por imagem (tomografia computadorizada, ultra-sonografia) [9]. Também foram identificados os genes supressores de tumor, que são os genes que barram o câncer [8], e foi percebido que o sistema imunológico pode ser usado contra o câncer [9]. Na década de 90 foram feitos os primeiros testes com terapia genética. Começa, então, o projeto Genoma Humano, cujo objetivo é mapear todos os genes humanos [8].

Atualmente, estudos com ratos indicam que o sistema imunológico pode eliminar tumores e tenta-se descobrir uma vacina contra o câncer usando células dendríticas. Esta vacina poderá reduzir a massa tumoral, contudo dependerá do estágio da doença [12]. A aplicação dos princípios das células-tronco pode trazer avanços nas pesquisas que buscam a cura do câncer, pois há similaridades entre células neoplásicas e células-tronco normais. Como muitas mutações são necessárias para uma célula normal tornar-se neoplásica, pode-se supor que as mutações devem acumular-se nas células-tronco antes do tumor se originar [13].

1.2 - Tipos de tumor

O tumor é uma proliferação anormal de qualquer célula do corpo que são descendentes de uma única célula progenitora. Ele tem que possuir pelo menos um bilhão de células para que possamos detectá-lo [8]. O surgimento de um tumor é um processo lento e, na maioria dos tumores sólidos, demora cerca de vinte anos [14]. O que diferencia uma célula normal da tumoral é que esta não reconhece os fatores de parada de crescimento [9]. As células neoplásicas possuem duas propriedades hereditárias: se reproduzem ilimitadamente e podem invadir tecidos vizinhos [15].

Um tumor pode ser benigno ou maligno. O tumor benigno pode se originar em qualquer tecido e geralmente se assemelha ao tecido de origem [9]. Ele é localizado, dessa forma não invade tecidos vizinhos [16] e a cura completa pode ser obtida através de remoção cirúrgica [15]. O tumor maligno tem a capacidade de invadir os tecidos vizinhos e se espalhar pelo corpo através do sistema circulatório ou linfático, provocando a metástase. Somente o tumor maligno é considerado câncer e, quanto mais metástase ele produzir, mais difícil é a sua cura [15,16].

Os cânceres podem se desenvolver a partir de um conjunto células aberrantes, tais como displasia e carcinoma *in situ*. Na displasia as células não estão mais confinadas e ainda apresentam grau de diferenciação, mas é incompleto [15]. O carcinoma *in situ* normalmente se desenvolve no epitélio, é localizado, normalmente pequeno e possui uma pequena diferenciação [9,15]. O câncer só tem origem quando as células invadem tecidos vizinhos, formando a metástase [15].

A nomenclatura dos tumores, benignos e malignos, é dada de acordo com os tecidos de origem e os tipos de células do qual se originaram [9]. O câncer que se origina em células epiteliais e representa a maior parte dos casos, em torno de 90% é denominado de carcinoma. O câncer que se originam em tecidos conjuntivos, tais como, osso, cartilagem e musculares é denominado de sarcoma. Os cânceres que não fazem parte desses dois tipos (cerca de 8%) são as leucemias, o câncer derivado do sistema nervoso e os cânceres de tecido misto [15,16].

1.3 - Desenvolvimento do câncer

Sabe-se que na ordem de 10^{16} divisões celulares ocorrem no corpo humano durante a vida. Uma célula, livre de mutagênicos, tem a probabilidade de sofrer uma mutação a cada milhão de divisões celular. Então, cada gene deve sofrer mutação em cada 10^{10} ocasiões independentes, entretanto não somos organismos inviáveis e isso se deve a termos genes que reparam o DNA modificado [15].

Evidências indicam que para o câncer surgir vários acidentes raros e independentes devem ocorrer juntos em uma célula. Uma dessas indicações se originou de estudos da incidência do câncer como função da idade. Se somente uma mutação fosse responsável pelo desenvolvimento do câncer, ocorrendo com uma probabilidade fixa por ano, a chance de desenvolver câncer não dependeria da idade. Só que com a idade a incidência de câncer aumenta muito. A partir desses dados, estimou-se que é necessário de três a sete mutações [15] ou de quatro a seis mutações [17], ao acaso e independentes para tornar uma célula normal em neoplásica.

Uma das características do câncer é a capacidade que suas células possuem de formar clones. Contudo, com o crescimento muito rápido, as células neoplásicas sofrem

novas mutações e com isso há o aparecimento de subpopulações de células. Algumas dessas mutações conferem vantagens seletivas à célula, tais como, crescimento mais rápido e imortalidade celular. Devido a esse crescimento desenfreado, as células neoplásicas aumentam a sua densidade e, dessa maneira, podem ocupar o menor espaço com a maior quantidade de células possível [16].

O desenvolvimento de um tumor envolve várias fases de mutação que dependem de quatro fatores principais: (1) velocidade de mutação - probabilidade por gene e por tempo que a população irá sofrer mutações; (2) número de indivíduos na população - quando se têm poucos indivíduos na população, o seu número cresce muito rápido e quando o número de indivíduos é alto seu número cresce menos; (3) velocidade de reprodução; (4) vantagem seletiva obtida pelo indivíduo mutante bem-sucedido [15].

Ao crescer, o tumor maligno apresenta anormalidades na regulação da proliferação, da diferenciação e na sobrevivência celular. Tanto que, quando as células neoplásicas começam a se proliferar, as células normais começam a enviar fatores para elas pararem de crescer, só que, as células neoplásicas ignoram esses fatores, pois possuem genes que atuam nessa inibição. Além disso, essas células são capazes de produzir o seu próprio fator de crescimento, aumentando, assim, sua taxa de divisão celular. Com o aumento de divisão celular, as células neoplásicas falham em se diferenciar e em atingir a apoptose, que é a morte celular programada que pode ocorrer tanto quando se têm células defeituosas quanto supérfluas no tecido [8,15].

Ao se dividir, os cromossomos possuem extremidades específicas que os protegem da fusão com outro cromossomo ou da fragmentação. Essas extremidades são chamadas de telômeros. Em cada divisão, os telômeros de todas as células normais sofrem uma redução em cerca de 100 bases no seu DNA e, é por isso, que ela tem um número de divisões limitado. Contudo, as células neoplásicas produzem uma enzima, chamada de telomerase, cuja função é regenerar as seqüências de DNA e, assim, permitir que os telômeros não sofram redução e elas possam se tornar “imortais” [8].

Quando o número de células neoplásicas é superior a um milhão e/ou dois milímetros, começa a faltar recursos (nutrientes e oxigênio) para a sua sobrevivência. Então as células tumorais começam a estimular o desenvolvimento de vasos sanguíneos na sua direção, para estes lhe suprirem os recursos que faltam. Para conseguirem que os vasos

cresçam na sua direção, elas inundam o meio com fatores de crescimento, o que faz com que os capilares cresçam em sua direção, e isto é o que caracteriza a angiogênese. A angiogênese é necessária para sustentar o crescimento da neoplasia [15,16,17].

Ao se tornarem um grande aglomerado, várias células podem entrar na corrente sanguínea ou no sistema linfático e se instalar em outro tecido, provocando metástase. A capacidade de invadir tecidos vizinhos é que torna o câncer difícil de ser eliminado. Para uma célula neoplásica conseguir se espalhar pelo corpo, ela tem que diminuir sua adesão às vizinhas, escapar do tecido original entrando nos vasos sanguíneos ou linfáticos, se instalar em um outro local do corpo, sobreviver e conseguir se proliferar nesse novo ambiente [8,15,16].

Uma mudança em toda a fisiologia celular é necessária para o câncer continuar a se desenvolver. Essas características, que têm que ser adquiridas para ele continuar se proliferando, podem ser resumidas em seis que são: proliferação mesmo sem fatores de crescimento do meio, crescimento descontrolado apesar das células normais emitirem sinais para ele cessar, perda dos mecanismos autodestrutivos (apoptose), regeneração dos telômeros para conseguir a imortalidade, habilidade para estimular a vascularização (angiogênese) e ter a capacidade de invadir tecidos vizinhos (metástase) [17].

1.4 - Causas do câncer

Os pesquisadores têm identificado muitas causas para o câncer. Grande parte das neoplasias é iniciada quando acontece uma mudança na seqüência do DNA da célula e esta passa seu defeito para a progênie. Como o desenvolvimento da malignidade é um processo complexo que envolve várias etapas, temos muitos agentes que podem influenciar na probabilidade para que um câncer se desenvolva. Esses agentes são chamados de carcinógenos [15,16].

Algumas substâncias químicas (tabaco), a radiação (raios-X) e os vírus atuam danificando a molécula de DNA e provocando mutações. Esses carcinógenos são tidos como agentes iniciadores. Existem outros agentes que contribuem com o aumento da proliferação celular e são chamados de promotores de tumor, tais como, os hormônios

[15,16]. Com isso, podemos afirmar que o risco de câncer em uma idade mais avançada depende muito da dieta e dos hábitos do indivíduo [18].

A mais importante descoberta na história do câncer foi o efeito do tabaco. Ele é a causa de 80 a 90% dos casos de câncer de pulmão, e também está relacionado ao aparecimento de muitos outros tipos de câncer. A incidência dessa doença é muito maior naqueles que começaram esse hábito na juventude e o estendem por toda a vida. Estima-se que o fumo seja responsável por um terço dos óbitos de câncer [16,18].

A incidência de câncer varia muito entre os países, indicando que fatores ambientais e/ou comportamentais são determinantes. A obesidade também aumenta muito o risco de se desenvolver tipos de câncer em que o nível calórico possa ser importante, como, o câncer de endométrio. Dessa forma, uma modificação na dieta poderia diminuir os riscos de se desenvolver essa doença [9].

1.5 - Genética do câncer

Como o câncer é o resultado de vários acidentes genéticos, não há dois casos da mesma doença que sejam idênticos. As células neoplásicas geralmente possuem uma instabilidade genética, mas como as mutações ocorrem lentamente, o processo de formação do câncer pode demorar algumas décadas. Há dois tipos de mutação que levam uma célula a se proliferar incontroladamente, uma aumenta a ativação em um gene estimulatório (oncogene) e a outra inativa um gene inibitório (gene supressor de tumor) [15,17].

Os oncogenes são os genes que sofreram mutação e, assim, aumentam a sua atividade causando câncer. Eles estão envolvidos na proliferação celular anormal e no desenvolvimento tumoral. Alguns oncogenes mudam o comportamento das células, fazendo com que elas falhem em se diferenciar, em reparar os erros na base do DNA e em sofrer a morte celular programada. Quando esses genes são normais chamam-se proto-oncogenes [15,16].

Os retrovírus, membros de uma família de vírus de RNA, podem atuar como agente iniciador para os oncogenes, pois eles podem modificar a célula do hospedeiro inserindo o seu DNA nos proto-oncogenes normais do hospedeiro. O primeiro tumor de origem viral foi identificado em galinhas por Francis Peyton Rous, em 1909. O agente infeccioso foi

chamado de vírus de sarcoma de Rous, que conhecemos como um vírus RNA (ácido ribonucléico). O proto-oncogene pode se transformar em um oncogene quando o retrovírus trunca ou altera a sua seqüência de DNA [15,16].

Atualmente, cerca de 60 proto-oncogenes são conhecidos e cada um deles pode se tornar um oncogene. O gene pode ser alterado das seguintes formas, para se tornar um oncogene: (a) mutação de ponto: é a substituição de um único nucleotídeo numa seqüência de DNA. Essa mutação pode ocorrer pela perda, entrada ou transição desse nucleotídeo. (b) translocação cromossômica: troca de segmentos entre cromossomos. (c) inserção de elemento genético móvel, como os retrovírus [15,16].

Os genes supressores de tumor atuam inibindo a proliferação celular e o desenvolvimento do câncer. Quando a célula sofre mutações esse gene torna-se anormal. Em muitos tumores esses genes são desativados ou apagados, o que possibilita uma maior divisão celular. A inativação dos genes supressores de tumor, portanto, leva ao desenvolvimento do tumor. Uma predisposição hereditária ao câncer pode ser adquirida quando existe a perda de uma cópia do gene supressor de tumor. O primeiro gene supressor de tumor identificado em estudos de um tipo raro de câncer de olho na infância, o retinoblastoma [15,16].

O retinoblastoma pode aparecer de forma esporádica ou ser hereditário. Em 1971, Alfred Knudson, propôs uma teoria que unificava os dois tipos da doença, para isso, ele afirmou que tinha que ocorrer duas mutações para o retinoblastoma se desenvolver. Na forma esporádica, duas mutações deveriam ocorrer na retina e no caso hereditário uma das duas mutações está presente no óvulo fertilizado. Então, as células da retina precisam de somente uma mutação para desencadear o câncer de olho [8,15,16].

A seqüência completa necessária de eventos para o desenvolvimento de qualquer câncer humano ainda não é conhecida, mas está claro que tanto a ativação de oncogenes como a inativação de genes supressores de tumor são etapas críticas na iniciação e progressão do tumor. [15,16].

1.6 - Ciclo celular

Chama-se de ciclo celular o conjunto de todas as etapas que uma célula percorre até que ela se divida em duas, ou seja, seus ciclos de crescimento e divisão. Os detalhes do ciclo celular variam de um organismo para o outro, mas certas características são comuns a todos os seres vivos. A tarefa fundamental de uma célula é copiar e transferir sua informação genética a sua progênie e é o sistema de controle do ciclo celular que controla essa função [15].

O ciclo celular possui duas fases distintas que são a interfase (I) e a mitose (M). A interfase é composta de três fases (G_1 , S, G_2) e a fase M é composta de seis fases que são: prófase, prometáfase, metáfase, anáfase, telófase e citocinese. A duração de cada fase é variável e quando uma célula está em repouso, apresentando uma atividade metabólica menor e não cresce de tamanho, ela está na fase G_0 ou de repouso [15]. Um desenho ilustrativo do ciclo celular é mostrado na figura 1.

Na fase G_1 a célula capta nutrientes para poder aumentar de tamanho e começa a ocorrer à síntese protéica. Por outro lado, as células em G_1 podem entrar em um estado de repouso e de não-crescimento (fase G_0), em que podem permanecer por muito tempo. Quando a célula vence esse obstáculo ela passa para a fase S, onde faz a síntese do DNA e replica os seus cromossomos. Na fase G_2 ela checa se a cópia do DNA está completa e torna a crescer para se preparar para a divisão [15].

Na fase M ocorre a mitose (divisão nuclear) e a citocinese (divisão citoplasmática) para dar origem a duas células-filha [8]. Na prófase os cromossomos se condensam e há a formação e separação do fuso mitótico. O fuso mitótico atua no afastamento dos cromossomos que estão replicados. Na prometáfase acontece o rompimento do envelope nuclear e na metáfase os cromossomos se alinham para poder ser separado. Na anáfase começa a ocorrer a separação dos cromossomos, mas é somente durante a telófase que os cromossomos se separam e um novo envelope nuclear é desenvolvido. Na citocinese, o citoplasma é dividido em dois e o ciclo celular está completo [15].

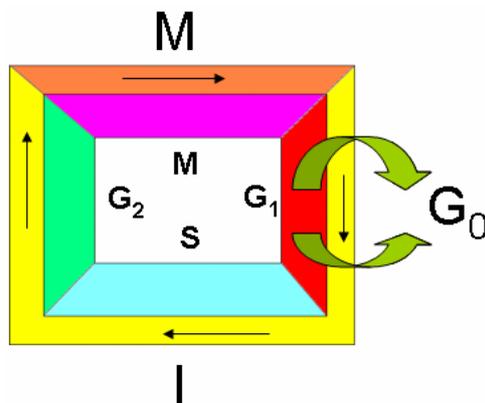


Figura 1. Fases do ciclo celular.

Existem vários pontos de checagem no ciclo celular, nos quais ele pode cessar se os eventos anteriores não estiverem completos. As células humanas normais podem passar por esse ciclo todos os dias. Contudo, nas células neoplásicas esse ciclo torna-se descontrolado, pois as células passam a não avaliar as alternativas de crescimento e repouso e passam a inibir os pontos de checagem na divisão celular. Dessa forma, a célula vai crescer e se dividir ilimitadamente [15].

1.7 - Imunologia do câncer

O sistema imunológico tem a capacidade de proteger o corpo de ameaças internas e externas. Ele é responsável pela eliminação de células mortas, renovação de algumas estruturas e possui memória. As moléculas estranhas que entram em contato com o organismo podem ser reconhecidas pelos linfócitos [glóbulos brancos que derivam da medula óssea (B) ou do timo (T)] desencadeando uma resposta imunológica. A principal função dos linfócitos B é sintetizar e secretar anticorpos capazes de se ligar a moléculas estranhas (antígenos) e a dos linfócitos T é executar as funções dos anticorpos [9].

Em 1909, Paul Ehrlich propôs que a incidência de câncer seria muito maior se o sistema imune não eliminasse tumores iniciais. Em torno de 50 anos depois, inicialmente Lewis Thomas e depois, Frank Macfarlane Burnet propuseram a teoria da vigilância imune. Esta teoria afirma que os tumores surgem frequentemente e que a maioria é eliminada pelo sistema imune antes de se tornarem aparentemente detectável. De certo, temos que, as

respostas imunológicas contra tumores evidenciam mecanismos imunológicos capazes de eliminar células tumorais e os tumores surgem com mais frequência quando a resposta imune está comprometida.[9].

Atualmente, os esforços são concentrados para definir a natureza da resposta imune contra tumores humanos espontâneos, tanto em termos de antígenos como de mecanismos imunes. Também, tenta-se identificar as células responsáveis pela atividade “Natural Killer” (destruição das células humanas transformadas e outras que apresentem sinais de invasão interna), sua relação com outros linfócitos, seu papel biológico e a identificação de antígenos reconhecidos por eles nas células-alvo [8,9].

1.8 - Tratamentos do câncer

Um dos problemas no tratamento é distinguir células neoplásicas de normais. Ambas são muito semelhantes e, assim, muitas células tumorais podem passar despercebidas pelo sistema imunológico. No tratamento deve-se levar em conta não somente o tumor primário, mas também os que podem ter se desenvolvido em outras partes do corpo. Dessa forma a cirurgia, a quimioterapia e a radioterapia podem ser combinadas. A terapia paliativa deve ser usada quando a cura não é possível, melhorando a qualidade de vida do indivíduo. O tratamento do câncer inclui várias partes que não podem ser esquecidas, tais como: os sintomas, o tumor, a dor, o emocional, a metástase e outras complicações. Então, para se tratar o câncer tem-se que ter uma equipe multidisciplinar [9].

O tratamento local pode ser usado se o câncer puder ser curado, como no caso dos carcinomas in situ ou quando o câncer tem tendência mínima formar metástase. Então, quando o tumor é localizado, ou seja, não se espalhou para tecidos vizinhos, pode-se recorrer à cirurgia, que pode ser exclusiva ou combinada com a quimioterapia e/ou radioterapia para tentar curar o paciente. Nos casos em que não há mais cura, devido ao câncer apresentar um estado avançado, a terapia paliativa deve ser empregada melhorando a sobrevivência do paciente [9].

A radioterapia normalmente tem bons resultados nos tratamentos de certos tumores e pode ser utilizada com irradiação externa ou interna. A irradiação externa geralmente aplica radiações ionizantes de alta energia para conseguir destruir células neoplásicas

localizadas profundamente. A irradiação interna ou braquiterapia é utilizada quando elementos que emitem baixa radiação são implantados diretamente nos tumores. Muitas vezes é utilizada a combinação dessas duas radioterapias para curar o câncer. Um dos efeitos colaterais nestes tratamentos é que se podem danificar células normais, pois elas podem sofrer mutações ao receber radiação [9].

Uma promessa de cura para o câncer só foi alcançada com a quimioterapia. Esta terapia consiste na utilização de fármacos que agem na destruição das células malignas. Pode ser utilizada por via oral, intravenosa e intramuscular. As drogas utilizadas podem ser ativadas ou não na divisão celular e geralmente lesam tecidos normais. Entretanto, os tecidos normais se recuperam muito mais rápido que os neoplásicos, por isso que esse tratamento é viável. A quimioterapia pode ser usada combinando-se duas ou mais drogas para melhorar o seu efeito [9].

Capítulo II – Redes complexas

A teoria de redes tem sido usada para criar modelos de diversos fenômenos celulares, tais como: a organização funcional das células [21], a interação das proteínas no corpo humano [22,23], a organização das redes metabólicas [24] e a proliferação das células neoplásicas [25]. A teoria de redes complexas também é usada para descrever a estrutura de textos escritos [26], a cadeia alimentar [27], a organização e desenvolvimento do cérebro [28], a rede funcional do cérebro [29], a rede de citação das publicações científicas [30], as páginas da web [31], as interações intermoleculares [32], as redes de contato sexual [33], as redes em lingüística [34] dentre outros. Neste trabalho, a teoria das redes complexas foi utilizada para descrever a dinâmica de crescimento do câncer que é um sistema complexo.

Este capítulo começa abordando a teoria que deu origem as redes que é a teoria dos grafos e seguirá com a generalização desta teoria, que acabou culminando na construção da teoria dos grafos aleatórios ou redes aleatórias. Uma discussão sobre o modelo que origina a rede aleatória e as características desse tipo de rede é feita e, posteriormente, faz-se o mesmo para a rede de mundo pequeno e para a rede livre de escala.

2.1 - Teoria dos Grafos

Matematicamente, todas as redes são representadas por grafos. Um grafo é definido por um par $G = \{B,C\}$, onde B é o conjunto de vértices ou nós e C é o conjunto de arcos que conecta dois vértices de G. Um grafo é dirigido ou orientado quando as conexões entre os pares de vértices são orientadas e é não-dirigido ou não-orientado quando tais conexões não são orientadas. Só se pode utilizar o termo aresta em vez de arco quando o grafo é não-orientado. O termo aresta é denominado para as conexões de grafos não-orientados e o termo arco para as conexões de grafos orientados. Dois vértices são denominados adjacentes quando existe um arco que os une. O grau de um vértice é definido como número de arcos incidentes no vértice, e se todos os vértices possuírem o mesmo grau tem-se um grafo regular [35,36].

A seqüência de vértices e arcos que une dois vértices quaisquer do grafo, é denominada de caminho e se todos os vértices que compõe esse caminho forem diferentes ele é dito ser simples. Um grafo é considerado conexo se todos os seus vértices estão ligados por um caminho e é cíclico se possui um ciclo. Um grafo conexo que não possua ciclo é denominado de árvore. Um subgrafo de um grafo consiste num conjunto de B_1 vértices e C_1 arestas, ou seja, $G_1 = \{B_1, C_1\}$, no qual, todos os arcos e vértices do subgrafo pertencem ao conjunto dos arcos e vértices do grafo. Então, um subgrafo é um subconjunto do grafo [35,36].

Os grafos podem ser representados através de diagramas, nos quais os vértices são representados por pontos e os arcos por linhas que ligam esses pontos [36,37]. Também se pode representar o grafo através de uma matriz adjacente. Se tivermos um grafo $G = \{B,C\}$ a matriz adjacente será representada por uma matriz $|B| \times |B|$, tal que o elemento da matriz $d_{ij} = 1$ se existir um arco entre b_i e b_j e 0 (zero) se não existir um arco entre b_i e b_j . A figura 2 mostra a ilustração de um grafo não orientado com 8 vértices e 9 arestas e a representação da matriz adjacente desse grafo [35,37].

A teoria dos grafos surgiu no século XVIII, em Königsberg, na Prússia, atual Caliningrado, na Rússia. Esta cidade era cortada por um rio que possuía uma ilha e existiam pontes que a conectavam à cidade. O problema era planejar um caminho de modo que só se podia passar uma vez em cada ponte e por todas elas, sem repeti-las. Leonhard Euler resolveu essa questão mostrando que esse caminho só é possível se todo o grafo for conexo e todos os seus vértices possuírem grau par. Como o grafo dessa cidade tem vértices com grau ímpar, o problema era impossível de se resolver. Este trabalho foi muito importante porque Euler percebeu que o problema só podia ser resolvido usando-se a sua topologia [38]. A figura 3 ilustra esse problema.

Uma rede é um conjunto de vértices que são conectados por arcos e descritos pela teoria dos grafos. Em uma rede regular todos os vértices estão ligados ao mesmo número de vértices, então, pode-se concluir que todos os vértices possuem o mesmo número de arcos. Numa rede complexa esse número varia e é essa arquitetura que difere esses dois tipos de rede. A topologia da rede complexa é muito importante porque é através dela que os sistemas são caracterizados, mas o seu entendimento é complicado devido a sua

distribuição de graus, tamanho, evolução, número de arestas entre os vértices e diferentes tipos de pontos [39].

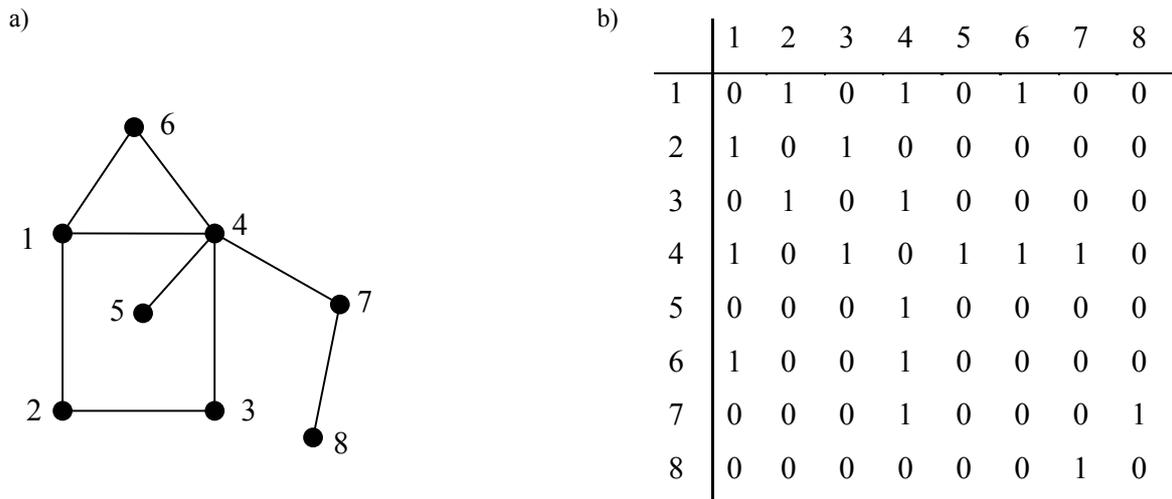


Figura 2. Ilustração de um grafo e sua matriz adjacência. a) Ilustração de um grafo não orientado com 8 vértices e 9 arestas. O conjunto de vértices é $B=\{1,2,3,4,5,6,7,8\}$ e o conjunto de arestas é $C=\{ \{1,2\}, \{1,4\}, \{1,6\}, \{2,3\}, \{3,4\}, \{4,5\}, \{4,6\}, \{4,7\}, \{7,8\} \}$. b) Representação da matriz adjacente desse grafo.

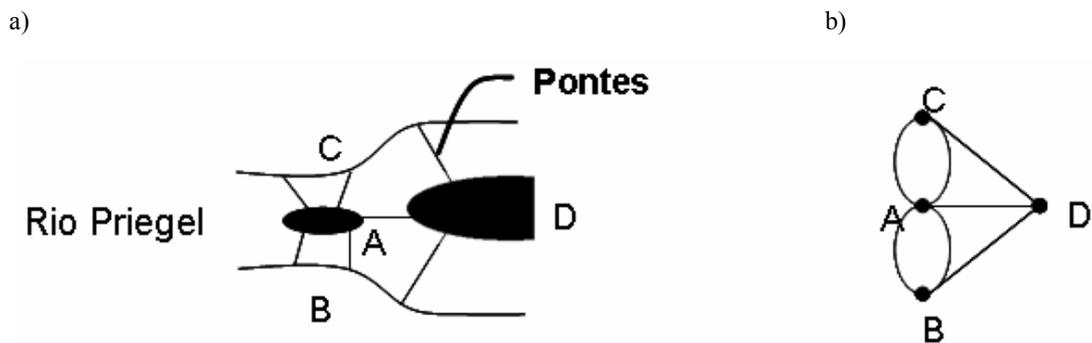


Figura 3. Problema de Königsberg. a) Ilustração do problema da cidade de Königsberg. b) Representação do diagrama do grafo associado ao problema.

2.2 - Propriedades das redes complexas

A estrutura de rede é representada por um grafo, então para medir sua complexidade tem-se que considerar quantidades mensuráveis. Nas últimas décadas, as medidas para melhor compreender as redes complexas incluem três conceitos básicos que são: caminho mínimo médio (L), coeficiente de aglomeração (C) e distribuição dos graus (K). Existem outros índices que caracterizam as redes estudadas, contudo, só utilizamos estes índices para caracterizar a nossa rede [40,41,42].

A definição de caminho mínimo médio depende do conhecimento de como se mede a distância (d) entre dois vértices. Numa rede, a distância entre dois vértices é dada pelo número de arestas do menor caminho que os conecta. Então, o caminho mínimo médio é a média da distância entre dois vértices medida sobre todos os pares de vértices. O diâmetro de uma rede é definido como a máximo caminho mínimo entre quaisquer dois pontos da rede [40,41,42].

O grau de um vértice é o número de arestas (k) que ele possui e o grau médio da rede é dado pela soma do grau de todos os vértices dividido pelo número de vértices. O coeficiente de aglomeração de um vértice é dado pelo número de arcos que os seus vizinhos têm entre si dividido pelo número total de arcos que eles deveriam possuir para estarem totalmente conectados [40,41,42]. Matematicamente, o coeficiente de aglomeração pode ser dado por:

$$C_i \equiv \frac{2E_i}{k_i(k_i - 1)} \quad (1)$$

Onde, E_i é dado pelo número de arestas dos vértices adjacentes ao vértice i e k_i é o número de arestas do vértice i. A expressão $k_i(k_i-1)/2$ representa o número máximo de arestas que os vizinhos de um nó, com k_i arestas, pode ter. O coeficiente de aglomeração médio é dado pela soma dos coeficientes de aglomeração de cada vértice dividido pelo número de vértice. Então,

$$C = \frac{1}{N} \sum_1^N C_i \quad (2)$$

Se o coeficiente de aglomeração for zero significa que os nós adjacentes a i não estão conectados entre si, mas se for um significa que todos os vértices adjacentes a i estão conectados entre si. A distribuição de graus em uma rede é caracterizada por uma função de distribuição $P(k)$, onde esta função descreve a probabilidade de um determinado vértice selecionado aleatoriamente tenha k arestas [40,41,42]. As redes aleatórias, de mundo pequeno e livre de escala são classificadas e diferenciadas por estas propriedades.

Por exemplo, na figura 2 tem-se que, o caminho mínimo do vértice 1 ao vértice 3 é igual a dois, pois o menor caminho para ir de 1 a 3 é passando pelo vértice 4. O caminho mínimo médio de toda rede é a soma dos caminhos mínimos de todos os vértices, dividido pelo número de vértices da rede. O coeficiente de aglomeração do vértice 1 é igual a $1/3$, pois 1 é o número de arestas que meus vizinhos (vértices 2, 4 e 6) possuem entre si e 3 é o número de arestas que eles deveriam possuir para estarem completamente conectados entre si. O coeficiente de aglomeração médio de toda a rede é a soma dos coeficientes de aglomeração de todos os vértices, dividido pelo número de vértices da rede. O grau do vértice 1 é 3, pois ele possui 3 arestas e o grau médio da rede é a soma dos graus de todos os vértices, dividido pelo número de vértices da rede.

2.3 - Teoria dos grafos aleatórios (redes aleatórias)

No século vinte a teoria dos grafos se desenvolve, tornando-se mais algorítmica e, assim, é possível aplicá-la ao estudo de redes complexas, surgindo, assim, as redes aleatórias. Esta teoria foi proposta por Paul Erdos e Alfréd Rényi. O modelo de Paul Erdős e Alfréd Rényi (ER) apresenta o grafo aleatório como um conjunto de N vértices e n arestas sendo que o número de arestas é dado por $n = pN(N-1)/2$, onde p é a probabilidade dos vértices estarem conectados por uma aresta e $N(N-1)/2$ o número total de arestas possíveis na rede. O parâmetro p pode assumir valores entre 0 (grafo sem arestas) e 1 (grafo com o número máximo de arestas, ou seja, completamente conectado). Cada vértice do grafo é conectado aleatoriamente, assim, todos possuem a mesma probabilidade de se ligar por uma aresta [43] (Figura 4).

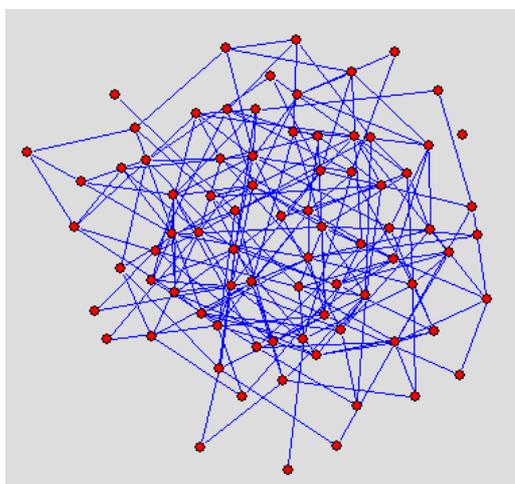


Figura 4. Ilustração de uma rede aleatória.

Em uma rede aleatória o caminho mínimo médio é pequeno (em torno de 2) e o coeficiente de aglomeração também é pequeno (geralmente menor que 0.1). O grau médio de um grafo aleatório é dado pela probabilidade dos vértices estarem conectados vezes o número total de vértices na rede. Os vértices possuem aproximadamente o mesmo grau, ou seja, seguem uma distribuição normal ou de Poisson. Neste modelo, também podem existir vértices desconectados [40,41,42].

2.4 - Rede de mundo pequeno

Em 1998, Watts e Strogatz (WS) propuseram uma rede que não era nem completamente regular nem completamente aleatória, estava no meio desses dois extremos. Eles denominaram essa rede de mundo pequeno. O modelo deles tinha início em uma rede regular de quatro vizinhos, com N vértices e cada vértice era conectado a k vizinhos e em seguida, cada vértice era reconectado aleatoriamente com uma probabilidade p . Nesse processo, o número de vértices que são reconectados é igual a $pNk/2$. Quando p for igual a zero a rede é regular e quando p for igual a um a rede é aleatória (Figura 5) [44].

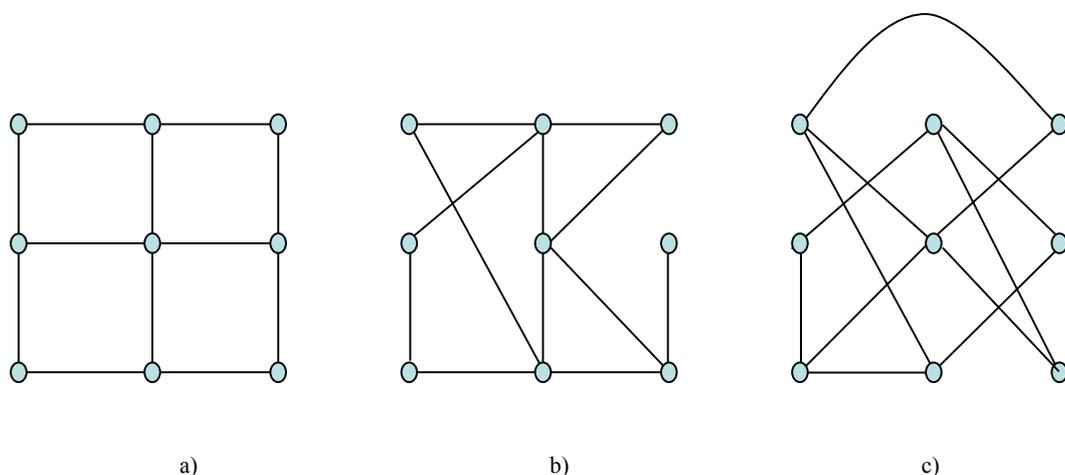


Figura 5. Ilustração de redes de mundo pequeno segundo o modelo de WS para diferentes probabilidades de reconexão. a) $p = 0$, rede regular. b) $0 < p < 1$, rede de mundo pequeno. c) $p = 1$, rede aleatória gerada por uma regular.

Um ano depois, um novo modelo que não removia as conexões da rede regular foi proposto por Newman e Watts (NW) para construir redes de mundo pequeno. Contudo, igualmente ao anterior ele adicionava conexões entre os vértices. Esse modelo é mais fácil de ser analisado, pois ele não forma aglomerados ou vértices desconexos como o original de WS, devido a manter o padrão da rede regular. O modelo de NW é equivalente ao de WS para pequenas probabilidades (p) e grande número de vértices (N) [46,47].

As redes de mundo pequeno (Figura 6) se caracterizam por possuírem um caminho mínimo médio pequeno (da mesma ordem das redes aleatórias) e coeficiente de aglomeração alto (normalmente maior que 0,5). A distribuição de graus numa rede de mundo pequeno pode se assemelhar à distribuição de Gauss do grafo aleatório, isso indica que a rede é relativamente homogênea e os vértices tem aproximadamente o mesmo número de arestas [40,41,42]. As redes sociais são descritas por esse tipo de rede, pois as pessoas geralmente são amigas de seus vizinhos imediatos tais como: vizinhos de rua, colegas de trabalho, de academia dentre outros. Contudo, as pessoas sempre têm um conhecido que mora em outra cidade ou país e isso se assemelha a reconexão do modelo de Watts-Strogatz [40].

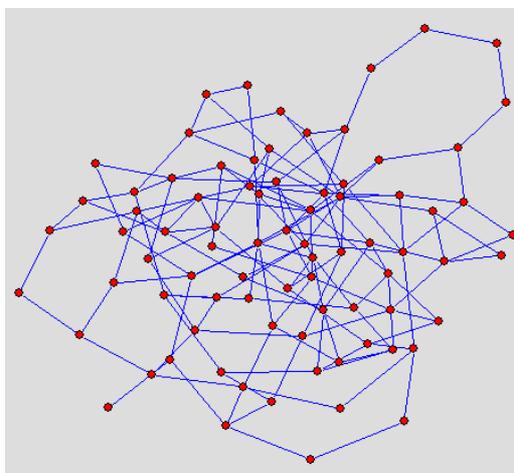


Figura 6. Ilustração de uma rede de mundo pequeno.

2.5 - Rede livre de escala

Em 1999, Barabási e Albert (BA) propuseram uma rede em que a distribuição de graus seguia uma lei de potência, ou seja, poucos vértices possuem muitas conexões e muitos vértices possuem poucas conexões. O modelo de BA começa com um número pequeno de vértices (m_0) e a cada passo de tempo novos vértices (m) são adicionados e se conectam aos vértices existentes por uma ligação preferencial. A probabilidade (Π) de um vértice se conectar depende do grau (k_i) do vértice (i) [40], tal que:

$$\Pi(k_i) = \frac{k_i}{\sum_i k_i} \quad (3)$$

Depois de t passos de tempo, esse modelo produz uma rede com $N = t + m_0$ vértices e mt arestas (Figura 7) e como o número de vértices e arestas aumenta linearmente com o tempo, o grau médio da rede é constante. Devido à ligação preferencial os vértices que possuem mais arestas terão maior probabilidade de ganhar novas conexões, a forma da distribuição dos graus não muda com o tempo e é descrita por uma lei de potência com

expoente igual a -3. Isso significa, que a probabilidade de encontrar um vértice com k arestas é proporcional a k^{-3} [40].

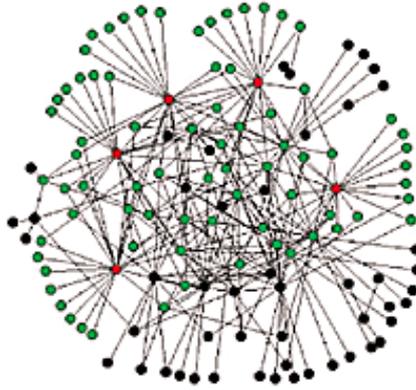


Figura 7. Ilustração de uma rede livre de escala

A distribuição de graus na rede livre de escala segue uma lei de potência, ou seja, poucos vértices possuem muitas conexões e muitos vértices possuem poucas conexões. As redes livres de escala são vulneráveis a ataques, pois se um vértice com muitas ligações ou concentrador for removido o diâmetro da rede aumentará muito e muitos vértices poderão se desconectar da rede. Contudo, se houver falha na rede e vértices forem removidos aleatoriamente o diâmetro não aumenta muito, devido à maioria dos vértices possuírem poucas arestas [48].

Muitos sistemas reais são mais bem descritos por redes livres de escala, pois o número de vértices não é fixo, as ligações no mundo real não são aleatórias (modelo de ER) e os vértices não são reconectados aleatoriamente (modelo WS). O mundo real é qualificado por ser aberto a entrada de novos vértices e de novas arestas. Então, crescimento e ligação preferencial são mecanismos comuns a muitos sistemas complexos que se caracterizam pelos vértices “ricos” ficarem cada vez mais “ricos” [49].

Capítulo III – Trabalhos prévios

Inúmeras pesquisas têm sido realizadas para tentar compreender a dinâmica de crescimento do câncer. Embora essa doença seja conhecida desde a antiguidade, pouco se sabe sobre como ela se origina e como é que ela se espalha pelo corpo. Assim, existem inúmeros modelos que tentam descrever como isso acontece e neste capítulo serão apresentados alguns dos modelos que descrevem o desenvolvimento das células neoplásicas. A maioria dos modelos descritos utilizou a teoria dos autômatos celulares para modelar o aumento das células tumorais e somente um utilizou a teoria dos grafos para simular o mesmo. Também serão descritos outros modelos biológicos que empregam as redes complexas para simular o comportamento das redes celulares e sua evolução. Para uma melhor compreensão dos modelos desenvolvidos a partir da teoria dos autômatos celulares, segue uma breve apresentação do assunto.

3.1 - Autômatos celulares

A teoria dos autômatos celulares foi introduzida na década de 1950 pelo matemático John von Neumann como uma possível idealização para modelar a replicação de sistemas biológicos. Os autômatos celulares são idealizações matemáticas de sistemas físicos e consistem em uma rede regular de N sítios ou células que é caracterizada por possuir o tempo, o espaço e o estado discretos. Eles possuem números de vizinhos fixos e o estado de cada sítio é determinado por uma regra dinâmica que é função da entrada no tempo anterior. Geralmente utiliza-se a vizinhança de Neumann (figura 8.a), que é feita tomando-se os quatro primeiros vizinhos adjacentes, ou a de Moore (figura 8.b) que é feita tomando-se os oito primeiros vizinhos [52].

A evolução temporal dos sítios é feita através de regras locais, usando-se um desses dois tipos de vizinhanças. Os autômatos celulares podem ser tanto determinista quanto probabilista. Nos autômatos deterministas, o estado depende apenas das entradas no tempo anterior e nos autômatos probabilistas o estado depende também de uma ou mais variáveis aleatórias [52]. Os autômatos celulares podem ser usados para simular diversos fenômenos

totalmente diferentes, tais como: epidemia de sarampo [53], crescimento das células neoplásicas [54,55], dinâmica do laser [56], fluxo de veículos no trânsito [57] dentre outros.

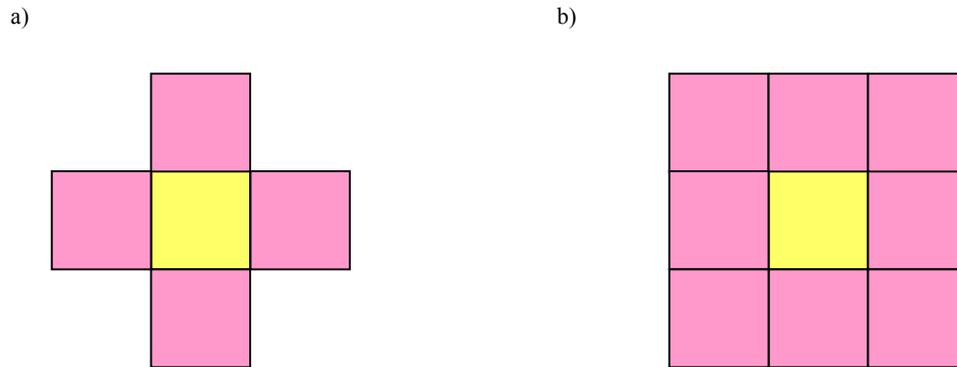


Figura 8. Ilustração de vizinhanças fixas. a) Vizinhança de Neumann - o sítio central (amarelo) possui quatro vizinhos (rosa). b) Vizinhança de Moore - o sítio central (amarelo) possui oito vizinhos (rosa).

3.2 - Modelos que utilizam autômatos celulares

Patel e colaboradores [58] desenvolveram um modelo bidimensional híbrido entre autômatos celulares e equações diferenciais que descreve o crescimento do tumor e sua invasão. Este modelo apresenta células normais, tumorais, necrosadas ou espaço vazio, e a difusão de glicose, de íons H^+ e a densidade vascular são calculadas através de equações diferenciais. Esse modelo possui como resultados que: quanto maior é a concentração de H^+ , mais favorável é o crescimento do tumor e sua invasão; a densidade vascular abaixo de certa taxa induz células normais e neoplásicas à morte, e acima de certa taxa levam à perda das vantagens das células neoplásicas para com as normais.

Josef Smolle e Haro Stettner [54] simularam computacionalmente a invasão celular tumoral por um modelo de crescimento estocástico. Eles utilizaram uma rede bidimensional com 100 x 300 sítios, vizinhança de Moore (oito vizinhos) e como ponto de partida, colocaram uma célula tumoral ou um conjunto de células no topo ou no centro da rede. As regras locais são tais que: uma célula neoplásica pode se dividir, migrar ou morrer, em cada iteração. Quando a célula se divide ela escolhe aleatoriamente um de seus oito vizinhos, na

migração celular um dos oitos vizinhos é escolhido também aleatoriamente e a morte celular é simulada pelo apagamento da célula em um sítio. Nesse modelo, o padrão que se repete com as simulações é igual para diferentes pontos de partida iniciais ou sementes (uma única célula neoplásica inicialmente no centro ou na extremidade ou um conjunto de células neoplásicas inicialmente no centro ou na extremidade) e ele possui limitações, pois é bidimensional, discreto, não inclui angiogênese e nem as reações imunológicas.

No mesmo período, An-Shen Qi e colaboradores [55] escreveram um modelo de autômatos celulares para o crescimento do câncer. Ele possui quatro tipos de células: normais, neoplásicas (não-normais), mortas pelo câncer e citotóxicas ou assassinas e os produtos complexos produzidos pelas células citotóxicas. Eles consideraram uma rede quadrada de duas dimensões e a vizinhança de Neumann (quatro vizinhos). Inicialmente, colocaram cinco células neoplásicas na parte central da rede e uma célula de efeito escondida em cada compartimento, todos os outros sítios continuaram sendo ocupados por células normais. O crescimento do câncer é descrito pela equação de crescimento populacional de Gompertz,

$$V(t) = V_0 \exp\left\{\frac{A}{B}[1 - \exp(-Bt)]\right\} \quad (4)$$

onde, V é o volume final do câncer, A e B são parâmetros, t é o tempo e V_0 é o volume inicial.

Cada passo de tempo tem a duração de um dia e o modelo possui três regras que são as seguintes: a) uma célula neoplásica pode se proliferar invadindo aleatoriamente um dos seus quatro vizinhos ou pode se ligar a uma célula citotóxica, b) se o sítio for ocupado por um complexo, ele se dissolve e é tomado por uma célula neoplásica morta, c) uma célula morta pode escapar ou se dissolver e no seu lugar aparecerá uma célula normal acompanhada por uma célula citotóxica. Nesse modelo a replicação das células pode ocorrer dentro do tumor e a forma do tumor é irregular, apresentando estrutura fractal. Essas características tornam o modelo mais realista, tanto que ele foi aplicado no estudo de dois tipos de câncer de ratos.

Um modelo bastante atual na descrição da dinâmica de crescimento das células neoplásicas foi proposto por Kansas e colaboradores (2000) e escrito em dois artigos simultaneamente [59,60]. Ele representa o primeiro uso do Diagrama de Voronoi em autômatos celulares tridimensionais para estudar a dinâmica de crescimento do tumor como função do tempo. Para o diagrama de Voronoi ser gerado são necessários dois passos, que são os seguintes: a) criação de uma rede a partir de pontos distribuídos aleatoriamente no espaço (pontos geradores). Entre esses pontos, retas eqüidistantes entre si são traçadas e formarão polígonos que contém apenas um dos pontos geradores. (figura 9.a). b) uma ligação entre três pontos geradores é feita e, então, três pontos se conectam formando um triângulo (triangulação de Delaunay) (figura 9.b).

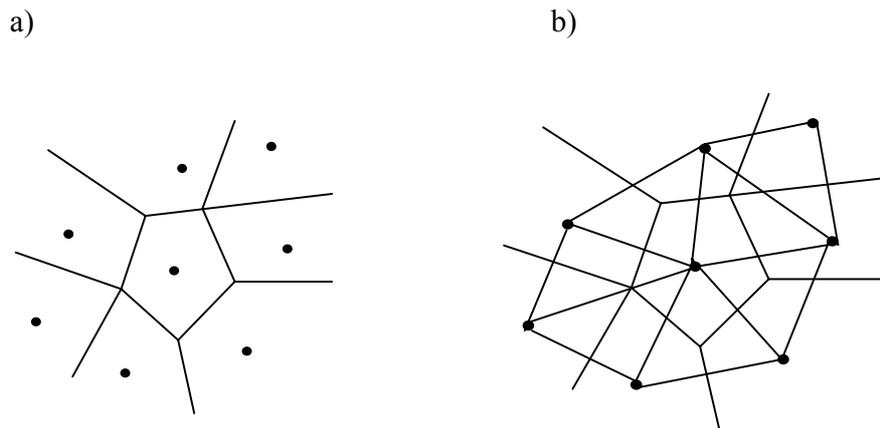


Figura 9. Ilustração da criação do diagrama de Voronoi. a) Célula de Voronoi, b) Célula de Voronoi com triangulação de Delaunay.

Essa rede possui 1.5 milhões de sítios e o tumor inicial é composto de mil células neoplásicas localizadas no centro da rede. No algoritmo utilizado, gera-se um corpo esférico, no qual o núcleo é formado por uma região necrosada (células neoplásicas mortas), a segunda camada é não-proliferativa (células neoplásicas que não podem se duplicar) e a terceira camada é proliferativa (células neoplásicas podem se duplicar). Esse modelo possui, além desses três tipos de sítios, a célula normal e tem início quando células

dentro de um raio inicial fixo são designadas proliferativas. O tempo é tido como discreto e a cada passo de tempo as células são checadas por tipo. As células normais e as necrosadas são inertes e as células proliferativas têm uma probabilidade de se dividir. Se a célula tem dificuldade para se dividir, ela é dita não-proliferativa. Depois de uma quantidade predeterminada de tempo, o volume e o raio do tumor podem ser plotados como função do tempo.

Os resultados dessa simulação foram comparados com dados médicos, experimentais e clínicos, que estão disponíveis na literatura para o caso do tumor não-tratado glioblastoma multiforme. A rede que descreve o modelo possui densidade variável e isso permite simular o crescimento do tumor na região em que as células são necrosadas, não-proliferativas e proliferativas. Esse modelo também é mais realístico que os anteriores, pois ele apresenta uma situação em que a célula tem a probabilidade de se dividir e, dessa forma, pode mudar a dinâmica de crescimento do câncer. Além de permitir uma vizinhança não regular.

Alguns meses depois, Kansas e colaboradores publicaram outro artigo [61] em que incluíram a emergência de subpopulações no tumor. Esses novos tipos de populações são gerados a partir de uma probabilidade de divisão alterada que acarreta em mutações nas células neoplásicas. As subpopulações com pequenas vantagens na taxa de crescimento têm uma maior probabilidade de se sobressair no tumor e as mutações também podem proporcionar uma maior resistência a drogas. A manifestação dessa característica no modelo permitiu que ele ficasse ainda mais parecido ao que acontece quando o tumor cresce.

3.3 - Modelos que utilizam redes complexas

A rede funcional do cérebro foi descrita por Eguíluz e colaboradores [29] usando a imagem da ressonância magnética obtida do cérebro em funcionamento. No experimento, foram determinadas áreas de dimensão $3 \times 3.475 \times 3.475 \text{ mm}^3$ (“voxels”) no cérebro e a atividade dessas áreas foi medida, em um passo de tempo de 2.5 segundos, utilizando imagens da ressonância magnética funcional do cérebro. A medida foi feita em quatrocentos passos de tempo e analisada para duas atividades diferentes. A imagem foi

obtida para duas ações diferentes: quando uma pessoa ouvia música e quando ela batia o dedo polegar com o indicador. Para garantir a generalidade do trabalho, empregaram-se três protocolos diferentes na aquisição dos dados ao bater os dedos. Dois “voxels” foram conectados funcionalmente se as suas atividades excediam uma correlação temporal com valor pré-determinado. Dessa maneira, a rede foi construída e ao ser analisada verificou-se que, apesar das redes funcionais serem diferentes nas duas atividades, elas possuíam um comportamento similar e correspondiam a uma rede livre de escala.

Jeong e colaboradores [25] modelaram a organização das redes metabólicas de 43 organismos e verificaram que elas possuem as mesmas propriedades topológicas. Primeiro, eles estabeleceram um grafo teórico para simular as reações bioquímicas nas redes metabólicas. Este grafo é orientado, pois as reações bioquímicas são preferencialmente catalisadas em uma direção e nele, os vértices representam os substratos e as arestas às reações metabólicas. Na tentativa de identificação da estrutura das redes metabólicas, eles perceberam que a rede que melhor descreve esse fenômeno pertence à classe da rede livre de escala. Entretanto, o caminho bioquímico dessa rede tem características de mundo pequeno.

Um artigo de revisão sobre a organização funcional das células foi escrito por Barabási e Oltvai [22]. Neste artigo, eles abordam que as redes celulares são livres de escala, tais como a interação das proteínas [24], mas a totalidade das redes dentro da célula não é livre de escala. Um exemplo é a rede que regula a transcrição do *S. Cerevisiae*, que é uma mistura das características da rede livre de escala e exponencial, e outro exemplo é o da rede metabólica descrita acima. As várias moléculas da célula possuem alta aglomeração, ou seja, há muitas moléculas com poucas ligações e poucas moléculas com muitas ligações e alto grau de organização.

Gunduz e colaboradores escreveram que as células neoplásicas podiam ser descritas pela teoria dos grafos [26]. Este é o primeiro trabalho que usa grafos para entender os princípios das células neoplásicas através da imagem de tecidos. Eles desenvolveram um modelo computacional que descreve um tipo de câncer (glioma) usando as propriedades topológicas das células que foram obtidas das imagens de 285 tecidos, retirado de doze pacientes diferentes. As amostras continham tecidos neoplásicos, inflamados e saudáveis.

Um grafo não-orientado que continha de 1000 a 3000 vértices e 2000 a 10000 arestas foi gerado de uma imagem do tecido que contém 384 x 384 pixels.

A ligação entre os vértices e arestas foi feita utilizando o modelo de Waxman [62], que afirma que a probabilidade de uma aresta ligar dois vértices cai exponencialmente com a distância Euclideana entre eles. As propriedades topológicas dos grafos foram calculadas com as 285 imagens de tecidos e ficou demonstrado, com um erro de 15%, que as propriedades das células neoplásicas são diferentes das propriedades das células normais e das células inflamadas. Este trabalho fundamenta a hipótese de se utilizar redes complexas neste trabalho, pois ele constrói um grafo a partir das imagens dos tecidos neoplásicos.

Capítulo IV – O modelo

Como foi mostrado nos capítulos II e III, a rede regular possui uma vizinhança fixa, ou seja, os vértices sempre estão ligados ao mesmo número de vértices, em geral quatro vizinhos (vizinhança de Neumann) ou oito vizinhos (vizinhança de Moore). As redes complexas não possuem um número fixo de vizinhos, ou seja, a forma como que eles se ligam pode variar livremente dependendo de como se construa a rede. Esse tipo de rede é muito mais parecido com a estrutura celular, pois não existe vizinhança fixa nesse meio e, assim, a escolha da utilização das redes complexas foi feita por mais se adequar à simulação do problema proposto.

Um programa para gerar a simulação da dinâmica de crescimento da neoplasia foi desenvolvido em linguagem C++ [63]. Os microcomputadores utilizados para originar as redes tinham as seguintes características: AMD Athlon TM XP 2400, possuindo 512 MB de memória RAM, um HD de 40 GB e com sistema operacional Microsoft Windows 2000.

O cluster Beowulf do Instituto de Física da Universidade Federal da Bahia também foi utilizado para calcular as propriedades das redes, pois é inviável calcular essas propriedades em um microcomputador pessoal comum. O cluster é constituído por 12 nós de trabalho e cada um desses nós tem dois processadores Athlon MP 2000+ e 1GB de RAM. O sistema operacional do cluster é o LINUX e cada rede gerada foi colocada em um nó diferente do cluster para que suas propriedades fossem calculadas e, assim, o custo computacional fosse menor.

O modelo desenvolvido consiste de seis passos e dentro destes há um laço que é percorrido a cada iteração até o fim da simulação. Este modelo possui somente dois parâmetros para a rede livre de escala que são o tamanho da rede e o atraso temporal. A rede de mundo pequeno possui três parâmetros que são o tamanho da rede, o atraso temporal e a probabilidade dos seus vértices de se reconectar. A rede aleatória também possui três parâmetros que são o tamanho da rede, o grau médio inicial da rede e o atraso temporal.

Esse é o primeiro algoritmo desenvolvido que não utiliza redes regulares e sim redes complexas para estudar o comportamento das células neoplásicas. Nesse modelo a rede pode ter quatro tipos de vértices diferentes: espaço vazio, célula proliferativa, célula não-

proliferativa e célula necrosada. A rede também pode aumentar o seu número de conexões e realizar angiogênese. Assim, o modelo computacional foi construído e o fluxograma simplificado do modelo computacional é mostrado na figura 10. A figura 11 apresenta o fluxograma mostra a dinâmica do modelo.

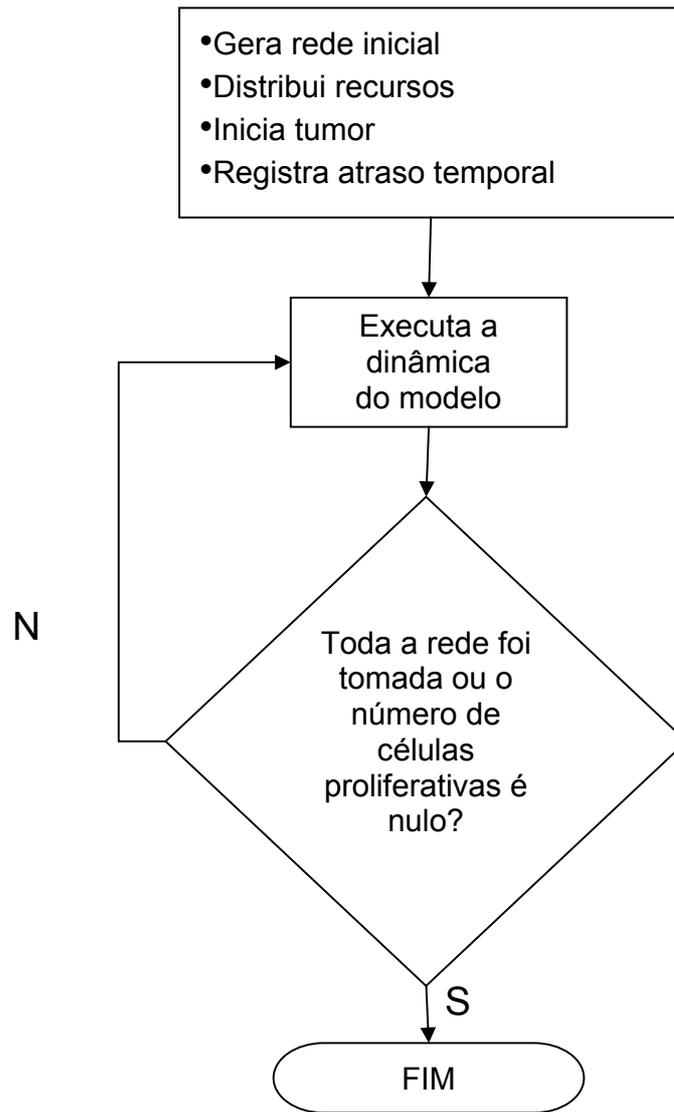


Figura 10. Fluxograma simplificado do modelo computacional.

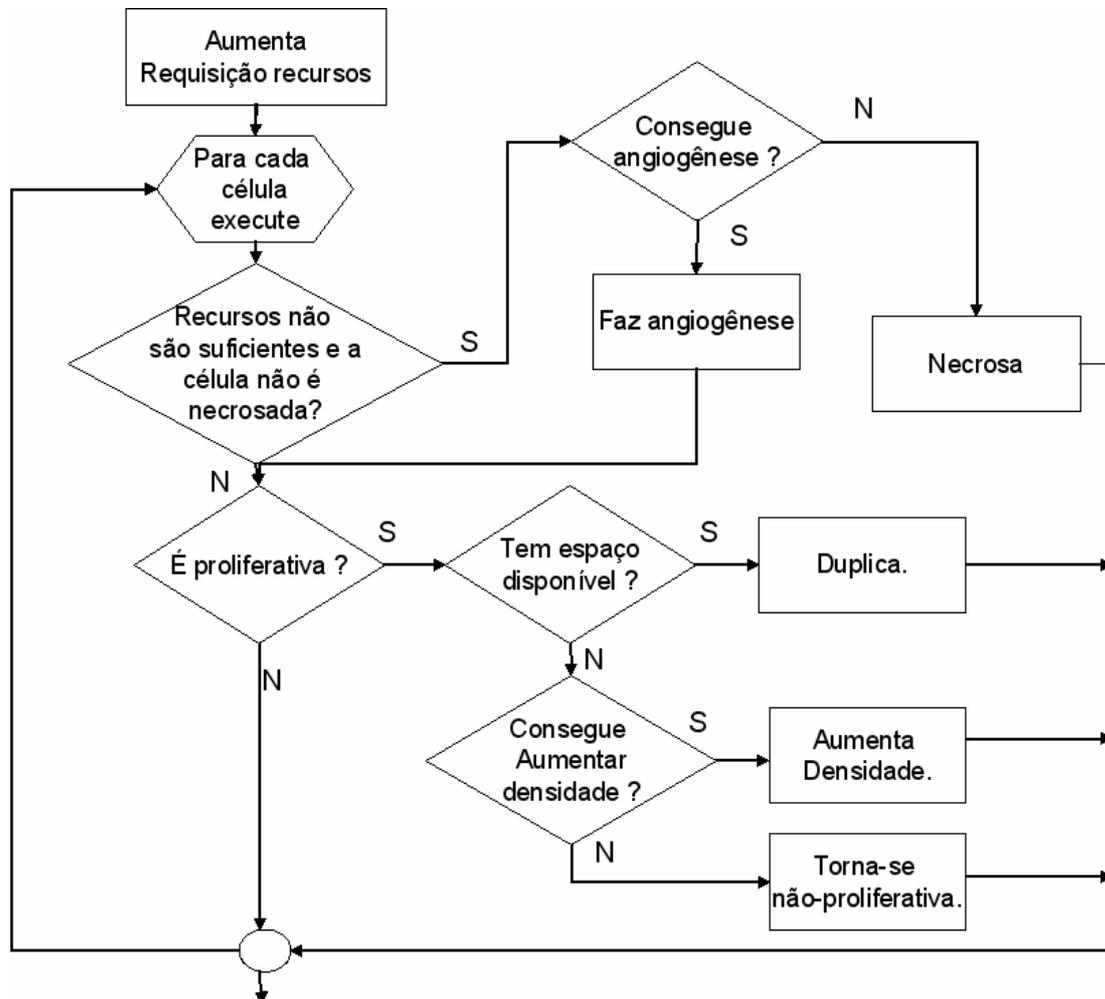


Figura 11. Fluxograma da dinâmica do modelo computacional.

Inicialmente (figura 10), há a geração da rede complexa que pode ser tanto aleatória, quanto de mundo pequeno ou livre de escala. O tipo de rede que se quer utilizar é dado como um parâmetro da simulação. A rede aleatória gerada pelo programa é baseada no modelo de Erdős-Rényi [41] (ER) e nela sempre há, com grande probabilidade, vértices desconexos. Na simulação utilizou-se o maior aglomerado gerado pela rede.

Um fator importante a ser considerado na criação de redes aleatórias grandes é o do período do gerador de números aleatórios, que pode vir a corromper a estrutura de conexões da rede. Neste trabalho utilizamos o gerador disponibilizado da biblioteca da

Numerical Recipes que está disponível no apêndice A. A rede de mundo pequeno é gerada através do modelo de Newman-Watts (NW) [42] para que a condição de todos os vértices serem conexos seja verdadeira. A rede livre de escala é construída pelo modelo de Barabási-Albert (BA) [38] com ligação preferencial e esta rede também possui todos os vértices conectados.

Posteriormente para cada vértice i da rede é atribuído aleatoriamente um valor, no intervalo entre $[0,1]$. Esses valores irão representar os recursos locais disponíveis (R_i) que são os nutrientes e o oxigênio que cada célula terá inicialmente para sobreviver. Numa célula, quanto mais próximo de zero os recursos, menos nutrientes e oxigênio ele possui para sobreviver e quanto mais próximo a um os recursos, mais nutrientes e oxigênio ela possui.

O próximo passo é colocar aleatoriamente uma célula neoplásica na rede. Como a neoplasia pode se iniciar em qualquer lugar do organismo e não se pode saber onde ele tem uma maior probabilidade de se desenvolver, a célula neoplásica é colocada dessa forma e o início da simulação pode começar. O atraso temporal é incluído no modelo no intuito de simular o tempo que uma célula leva para se tornar capaz de se duplicar. Imediatamente após uma célula-mãe dar origem a duas células filhas em uma iteração, essas duas células filhas não podem dar origem a outras quatro filhas na iteração seguinte, pois as células demoram um tempo para se tornarem aptas para a sua duplicação e isso é simulado através do atraso temporal.

Após o registro do atraso temporal se inicia a dinâmica do modelo (figura 11). A cada iteração a requisição de recursos pela rede (R_i) aumenta à razão N/Nt , onde N é número de células do tumor não-necrosadas e Nt é número total de vértices na rede. A requisição de recursos aumenta, pois as células neoplásicas estão continuamente se duplicando e para isso elas necessitam aumentar de tamanho. Dessa maneira, a cada iteração elas vão necessitar de mais recursos e é essa requisição que simula a dinâmica das células neoplásicas, pois todo organismo não possui recursos ilimitados.

Para cada célula presente na rede há uma seqüência de perguntas feitas e, assim, o modelo é executado. Então, para cada célula é perguntado se os recursos não são suficientes e a célula não é necrosada. Se isto for verdadeiro, é perguntado se a célula consegue

angiogênese. Se a célula puder realizar angiogênese, ela realiza. Caso não consiga torna-se necrosada e o processo continua.

Para simular a angiogênese, faz-se que a célula neoplásica na falta de recursos construa um caminho até encontrar um vértice disponível e os recursos nesse caminho aumentem aleatoriamente do mínimo necessário para a célula neoplásica continuar viva até um. Esse valor é aleatório por não se saber que tipo de vaso irá crescer em torno do tumor. Uma célula não pode requisitar angiogênese mais de uma vez e este é o último recurso extra que ela recebe antes de torna-se necrosada.

Caso os recursos sejam suficientes e a célula seja não necrosada, pergunta-se se a célula é proliferativa. Uma célula é proliferativa quando ela possui vizinhos e recursos para continuar se proliferando. Caso isto for verdadeiro, verifica-se se há espaço disponível para a célula se duplicar. O espaço disponível são todos os espaços que ainda não foram ocupados pelas células neoplásicas. Inicialmente toda a rede é formada por vértices que estão disponíveis para o crescimento das células neoplásicas. Se existir espaço disponível, a célula se duplica na direção da sua vizinha que possuir mais recursos, porque ela tem mais nutriente e oxigênio disponível e, assim, é facilitada a sobrevivência e proliferação das células neoplásicas filha e o processo continua.

Caso não exista espaço disponível, verifica-se se a célula pode aumentar de densidade. Caso ela possa aumentar de densidade, ela o faz. Caso contrário, torna-se não-proliferativa, ou seja, não tem mais espaços vizinhos para se proliferar. A célula aumenta de densidade quando ela se conecta aleatoriamente aos segundos vizinhos que têm menos vizinhos que ela, pois dessa forma ela terá mais espaço para continuar sobrevivendo. No modelo, quanto mais conexões uma célula neoplásica tiver mais denso será o meio em que ela estará.

Depois de executar esta dinâmica, verifica-se se toda a rede foi tomada ou o número de células proliferativas é nulo. Caso seja verdadeiro, o programa finaliza. Caso contrário, ele executa de novo a dinâmica. Quando os vértices disponíveis acabam, não tem mais para onde tumor crescer, devido ele ter tomado toda a rede ou os espaços disponíveis. Quando as células proliferativas tornam-se zero, não se tem mais à duplicação das células neoplásicas, ou seja, não existem mais células-mãe para dar origem às células-filha com as mesmas propriedades que ela.

Os parâmetros necessários para a execução do programa são: o número de vértices que a rede terá (Nvert), a probabilidade que os vértices possuem para se conectar ou reconectar (P), a porcentagem que se deseja para que o programa finalize (Pctg), o tipo de rede (T), se a rede possui ou não a propriedade da angiogênese (A), se possui ou não aumento de densidade do tumor (D), a semente inicial (S), o número de simulações (Nsim) e o atraso temporal (At). O nome dado ao programa é Netneo e o código dele está no apêndice A. A sintaxe utilizada no programa é: Netneo Nvert P Pctg T A D S Nsim At.

Os números de vértices que a rede possuirá poderão ser modificados e, assim, poderá se escolher o que melhor representará o problema. Nos microcomputadores utilizados, a maior rede conseguida foi de 70000 vértices, mas devido ao alto custo computacional (em torno de 18 horas), as redes utilizadas para simular a dinâmica da neoplasia foram de 30000 vértices (em torno de 1 hora). Entretanto, a avaliação do efeito de tamanho das redes foi feito e percebeu-se que uma rede desse tamanho pode simular o crescimento da neoplasia.

O grau médio em uma rede aleatória é o produto do número de vértices da rede pela probabilidade que os vértices possuem de se conectar. Então, em uma rede aleatória, a probabilidade que se coloca nos dados iniciais serve para se conhecer qual será o grau médio da rede. Caso ocorra aumento de densidade, o grau médio será maior, pois o número de conexões na rede irá aumentar.

O modelo utilizado para gerar a rede de mundo pequeno foi de Newman e Watts (NW) que não possui vértices não-conectados e a probabilidade p utilizada como parâmetro refere-se à probabilidade que os vértices possuem de aumentar o número de ligações entre si. A rede livre de escala não possui esse parâmetro, pois ela é gerada por uma ligação que é preferencial entre os vértices e, devido a este tipo de ligação preferencial, ela não possui vértices desconexos.

Neste modelo, pode-se simular porcentagens de células neoplásicas do total de vértices da rede. Isto é conseguido colocando-se qual é a porcentagem que se deseja que a simulação finalize no parâmetro (Pctg). Para uma porcentagem de 0%, tem-se somente a simulação da rede sem nenhuma célula neoplásica e para uma porcentagem de 100%, tem-se que todos os vértices da rede tornam-se células neoplásicas. Uma porcentagem entre

esses valores faz com que o programa finalize com o número de células neoplásicas que se deseja. Assim, tem-se que o intervalo de porcentagem para o número de células neoplásicas na rede pode variar de 0 a 100 na simulação.

O tipo de rede T é o tipo de rede inicial que se quer naquela simulação que pode assumir os seguintes valores: A , para uma rede aleatória, M para uma rede de mundo pequeno e L para uma rede livre de escala. Também é posto inicialmente se a rede terá a propriedade da angiogênese e do aumento de densidade, pois pode-se simular uma rede sem essas características. O parâmetro da semente inicial é a escolha de um vértice que se faz para iniciar a simulação. Cada semente está associada a um vértice diferente.

A barra de erro que foi calculada nas simulações advém do número de vezes que se determinam redes diferentes no programa. Se a escolha for de 10 simulações, o erro será o desvio quadrático médio de 10 simulações. Os resultados apresentados neste trabalho possuem uma barra de erro associada à 20 simulações por questões de custo computacional. O atraso temporal (At) que é dado como parâmetro de entrada na simulação é necessário para se analisar qual é o melhor retardo que simula de quanto é tempo gasto para uma célula percorrer o ciclo celular e gerar uma célula-filha. As redes foram calculadas com vários atrasos temporais diferentes para se perceber qual é a que mais se aproxima da dinâmica da neoplasia.

O cálculo dos índices da rede que são o número de arestas, o diâmetro, o coeficiente de aglomeração médio, o caminho mínimo médio e o grau médio foram feitos no cluster do Instituto de Física. Os índices da rede aleatória demoraram de 2 a 8 dias para serem calculados, os da rede de mundo pequeno de 4 a 15 dias e o da livre de escala em torno de 3 dias. Devido a esse grande custo computacional, os índices foram calculados sem barra de erro.

A maioria dos tumores sólidos apresenta um crescimento similar à equação de crescimento populacional de Gompertz (eq. 4, Capítulo III – pág. 26), de forma que a utilizamos como um dos critérios de validação do modelo. Contudo, no nosso modelo, os resultados da evolução das células neoplásicas foram todos normalizados e, assim, nos foi permitido utilizar uma versão simplificada da equação de Gompertz, que é:

$$y = ae^{-e^{-k(x-x_c)}} \quad (5)$$

onde a , k e x_c são os parâmetros utilizados no ajuste dos resultados. O parâmetro a , representa a amplitude da função no limite de tempos infinitos; k a velocidade de crescimento da função e x_c o ponto de inflexão da curva.

Capítulo V – Resultados

Inúmeros testes foram feitos para avaliar qual é a melhor rede que descreve a dinâmica de crescimento das células neoplásicas. As redes aleatórias, de mundo pequeno e livre de escala foram analisadas para que se pudesse encontrar com quais parâmetros o modelo melhor descreve o sistema. Todos os passos para o desenvolvimento do modelo foram seguidos igualmente para os três tipos de redes complexas analisadas.

Em todos os tipos de rede a influência do atraso temporal foi analisada e as redes simuladas continham trinta mil vértices, que inicialmente eram considerados espaços disponíveis para a propagação do câncer. No modelo construído a topologia da rede final pode ser diferente da rede inicial, pois poderá ocorrer um aumento no número de conexões na rede devido ao aumento da densidade do tumor. Desta forma, a evolução da topologia das redes mediante o cálculo dos índices da teoria das redes complexas também é avaliada neste trabalho.

5.1 - Rede Aleatória

Na geração da rede aleatória utiliza-se o modelo de Paul Erdős e Alfréd Rényi (ER) e a rede pode possuir vértices que não pertencem ao aglomerado maior da rede. Na maioria dos tumores sólidos [55] o crescimento das células neoplásicas segue a equação de Gompertz (eq.5, Capítulo IV – pág. 37). Os gráficos da figura 12 apresentam a curva do número de células neoplásicas de uma rede aleatória com 30.000 vértices e atraso temporal de 2. Essa curva é a média de 20 simulações e ela foi ajustada com a equação de Gompertz. Neste gráfico, Neop indica o número de células neoplásicas na rede e o Gptz é o ajuste da equação de Gompertz.

O ajuste foi feito para graus iniciais de 4, 6, 8 e 16 e tem-se que a , x_c e k são os parâmetros que foram ajustados na equação de Gompertz e R é o coeficiente de correlação do ajuste. Quanto mais próximo este coeficiente estiver de 1 melhor é o ajuste da equação.

A curva obtida pela rede aleatória é bem próxima da curva obtida pela equação de Gompertz com coeficientes de correlação todos superiores a 0,99. Pode-se, então, observar que todas as redes aleatórias possuem um bom ajuste com esta equação. Contudo, somente a análise do ajuste de Gompertz não é suficiente para validar o modelo.

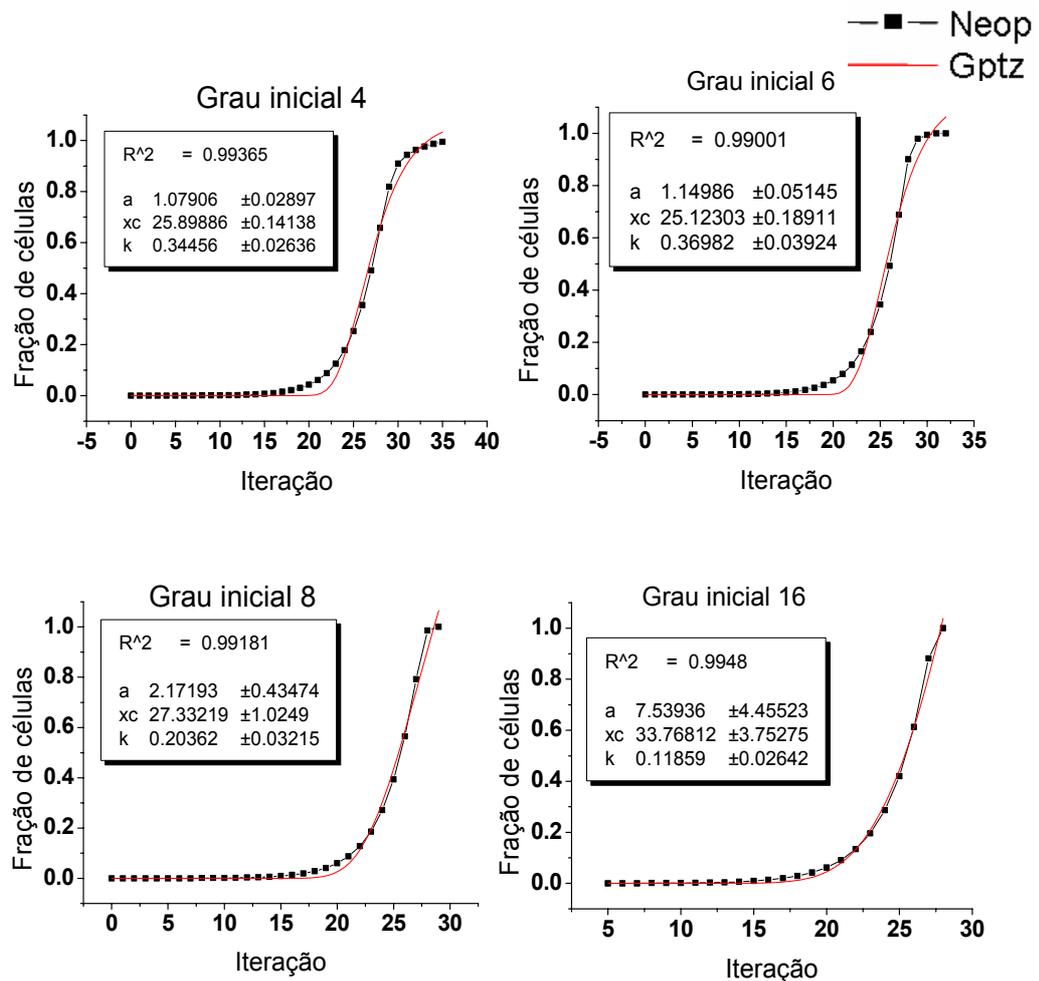


Figura 12. Evolução do número de células neoplásicas em simulações sobre redes aleatórias com diferentes graus médios ajustada com a equação de Gompertz.

Os gráficos da figura 13 descrevem o comportamento dos diferentes tipos de células neoplásicas na rede para diferentes tamanhos de rede aleatória. Estes gráficos apresentam a dinâmica de crescimento dos diferentes tipos de vértices na rede: células neoplásicas (Neop), células proliferativas (Np), células não-proliferativas (Nnp) e células necrosadas (Nn). Também é mostrado o número de células que sofrem aumento de densidade (Den), o número de células que fazem angiogênese (Ang) e o número de vértices vazios (Nv) em cada iteração. As células neoplásicas correspondem ao conjunto de todos os tipos de células que compõe o tumor. Neste gráfico, todas as redes foram iniciadas com grau igual a 6 e o que os diferencia é o número de vértices que cada rede possui.

O comportamento dos tipos de células nos gráficos da figura 13 é similar e o que as diferencia é o tamanho da barra de erro associada ao número de vértices. Para 10.000 vértices tem-se uma barra de erro menor do que para 20.000 vértices e para redes maiores tem-se que o valor do erro diminui. O número de iterações é o número de ciclos que o programa realiza até finalizar. Percebe-se que com o aumento do tamanho da rede o número de iterações também cresce. Nota-se também que a relação entre os diferentes tipos de células permanece praticamente a mesma para os diferentes tamanhos de rede.

A figura 14 apresenta gráficos que comparam os diferentes tipos de vértices na rede aleatória com a variação do tamanho da rede. A barra de erro foi omitida nesses gráficos para se conseguir uma melhor visualização. Os gráficos da figura 14 nada mais são do que os gráficos da figura 13 separados por tipo. Na legenda, o símbolo 10k significa 10.000 vértices, 20k significa 20.000 vértices e assim sucessivamente.

Os comportamentos com a variação do tamanho da rede não são alterados. O que ocorre é um deslocamento para a direita das curvas que descrevem os tipos de vértices, pois quanto maior o número de vértices na rede maior é o número de iterações. Como concluído na figura 13, o comportamento de cada tipo de célula não se altera devido ao tamanho da rede. Dessa forma, pode-se trabalhar com uma rede aleatória de 30.000 vértices e afirmar que ela pode representar a dinâmica de crescimento da neoplasia.

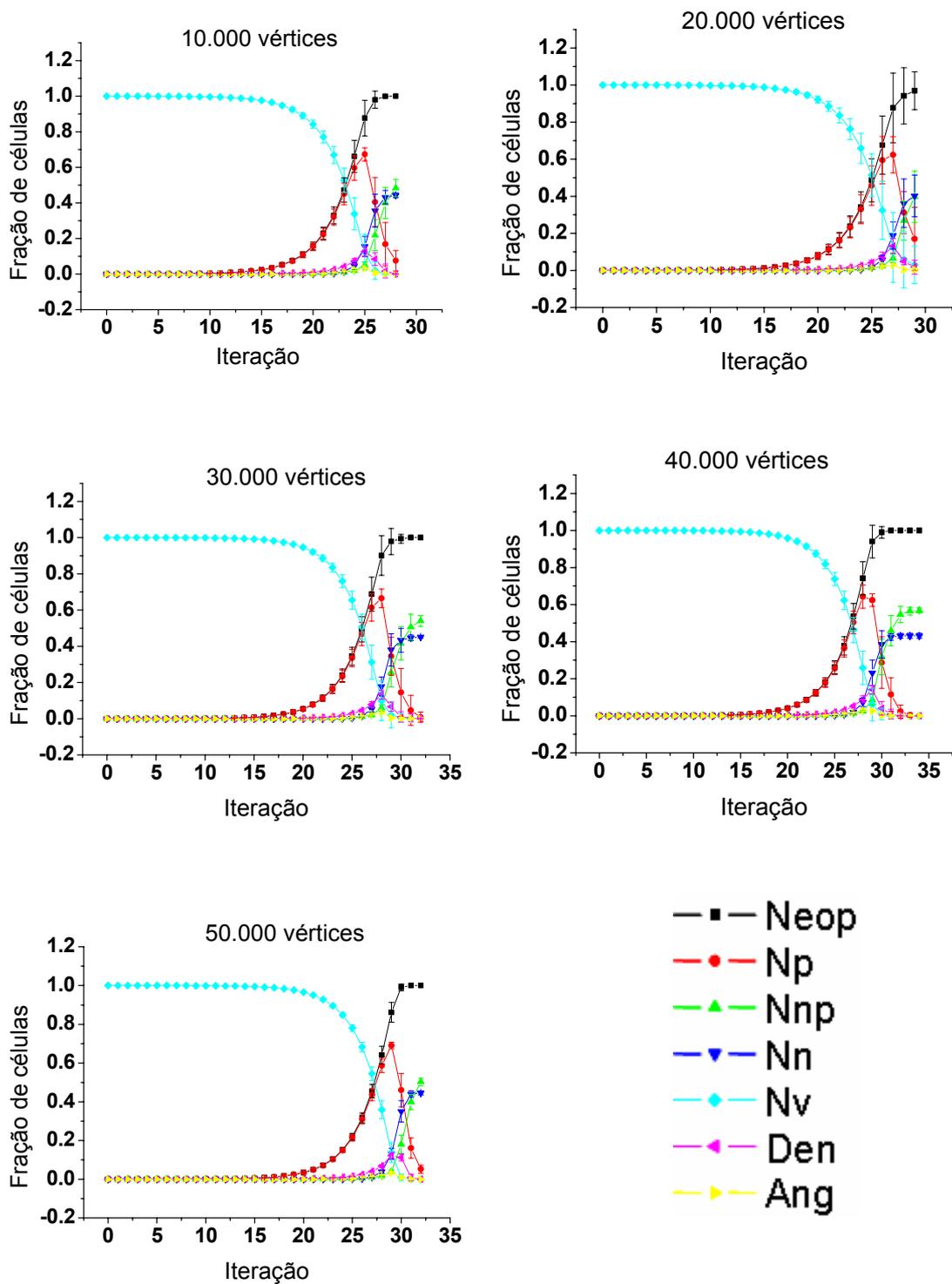


Figura 13. Comportamento das células neoplásicas para diferentes tamanhos da rede aleatória e grau inicial 6.

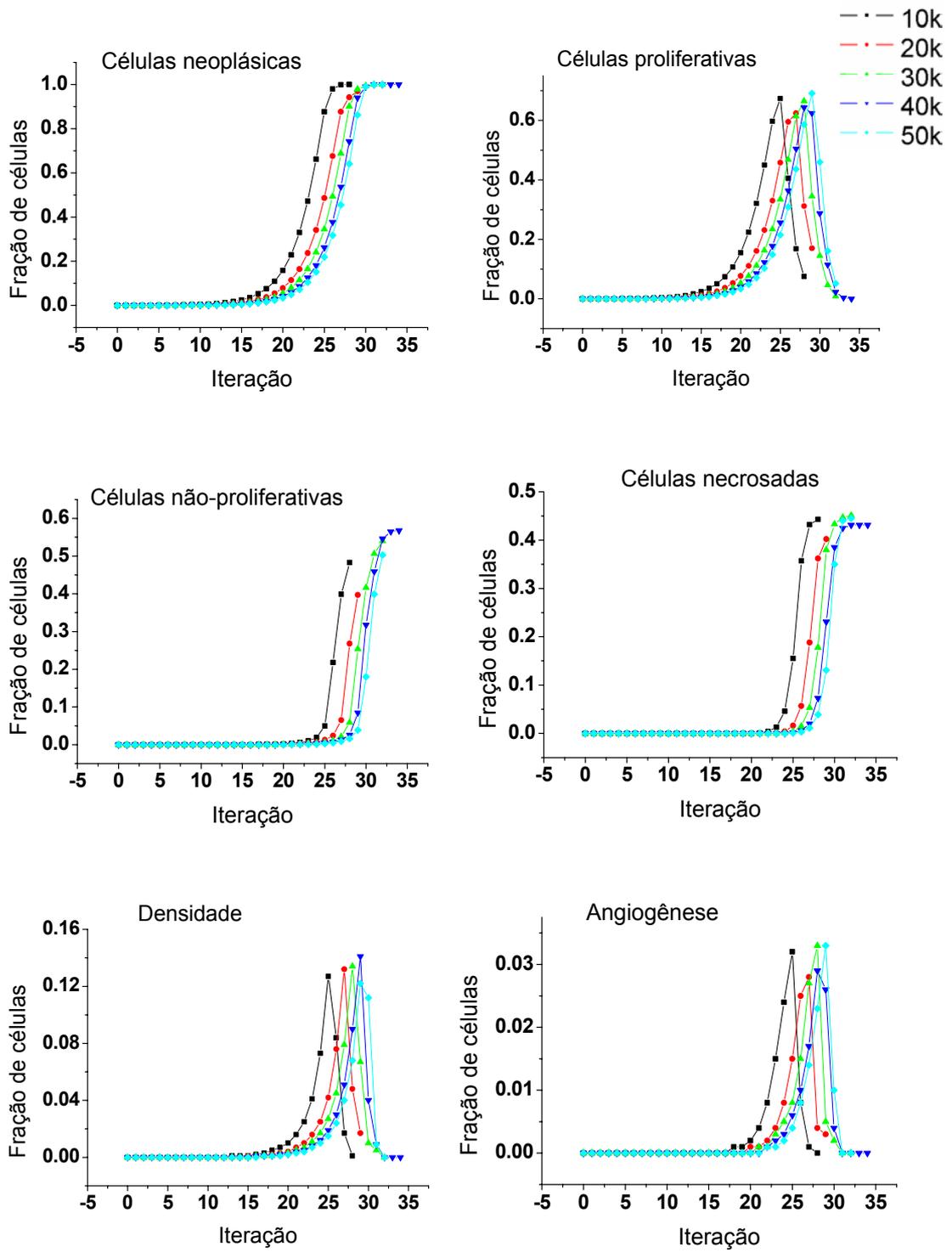


Figura 14. Comportamento da evolução dos tipos de vértices para diferentes tamanhos de rede na rede aleatória.

Na rede aleatória se avaliou a variação do grau médio inicial da rede para avaliar a influência deste parâmetro na dinâmica de crescimento das células neoplásicas. Todos os gráficos foram gerados com 30.000 vértices e retardo temporal de 2 iterações para efeito de comparação e são apresentados na figura 15. Analisando-se os gráficos, percebe-se que quando a rede tem um grau inicial pequeno, a barra de erro é maior que para grau grande. O tamanho da barra de erro está associado às possibilidades que as células neoplásicas possuem para se duplicar.

Quando se diz que a célula neoplásica possui grau inicial pequeno, isso pode ser traduzido por ela possuir pouco espaço disponível para duplicar-se. Devido às regras do modelo, se a rede tem grau inicial pequeno, as possibilidades para onde a célula irá se duplicar, são reduzidas. Então, pequenas variações no modelo podem levar a caminhos completamente diferentes, modificando, assim, as taxas de crescimento do tumor, e conseqüentemente a variabilidade nas simulações. Nota-se também que no início e final das simulações as barras de erros são menores, o que corrobora a idéia de que a variabilidade se dá com maior importância na velocidade de crescimento do tumor.

Observa-se na figura 15 que quando as células neoplásicas possuem espaço disponível (graus médios 16 e 32) elas muito raramente precisam aumentar de densidade, ou seja, aumentar o número de suas arestas, pois dificilmente essas células não terão mais vértices vizinhos para poder se duplicar. Assim, essas células neoplásicas proliferativas dificilmente tenderão a se tornar não-proliferativas. O número de células que realizam angiogênese também é pequeno, pois dificilmente a rede fornecerá menos recursos que o necessário para a célula. Também é observado nesta figura que o grau médio afeta a relação entre os diferentes tipos de células, diferentemente do tamanho da rede que não afeta essa relação.

O gráfico da figura 15 com grau inicial 4, mostra a dinâmica das células neoplásicas em uma rede aleatória. O comportamento dos diferentes tipos de células é bem descrito, pois não possui interrupções abruptas. O número de células neoplásicas inicialmente cresce devagar, em seguida a um crescimento muito rápido e, por fim, o número de células

neoplásicas se estabiliza. Esse tipo de crescimento está de acordo com a equação de Gompertz. O número de células proliferativas cresce rapidamente e, em um determinado momento, esse crescimento diminui e no fim da simulação, esse tipo de células é quase nulo. O número de células não-proliferativas e necrosadas também possui um crescimento rápido e depois se estabilizam. O instante de tempo em que ocorre o ápice do número de células que aumentam de densidade e que fazem angiogênese coincide com o ápice das células proliferativas. Depois há um decréscimo de todos esses tipos de células.

No gráfico com grau inicial 8, o número de células neoplásicas também é descrito pela equação de Gompertz. O número de células proliferativas cresce rapidamente e depois há uma diminuição desse tipo de célula na rede. Contudo, no fim da simulação, esse número de células não se anula, ou seja, células proliferativas ainda estão presentes na rede. O número de células não-proliferativas e necrosadas não se estabiliza e não há coincidência do ápice de células proliferativas com o ápice do número de células que aumentam de densidade e realizam angiogênese.

No gráfico com grau inicial 16, o número de células neoplásicas não se estabiliza e não há o decréscimo do crescimento das células proliferativas. O número de células não-proliferativas, necrosadas e o número de células que aumentam de densidade é quase nulo. Devido aos vértices da rede possuírem um grau inicial alto eles não necessitam realizar a angiogênese, portanto, esse valor é nulo na rede estudada.

No gráfico com grau inicial 32, o número de células neoplásicas, proliferativas e necrosadas não se estabiliza e não há o aparecimento das células não-proliferativas. O aumento de densidade do tumor também não é realizado, pois as células possuem muitos vértices vizinhos, ou seja, elas possuem muitas opções para se proliferar. Como o número máximo de iterações é em torno de 30 e as células possuem mais células vizinhas que o número de iterações para esse tamanho de rede, o número de células proliferativas não chega a se estabilizar e há pouca formação dos outros tipos de células.

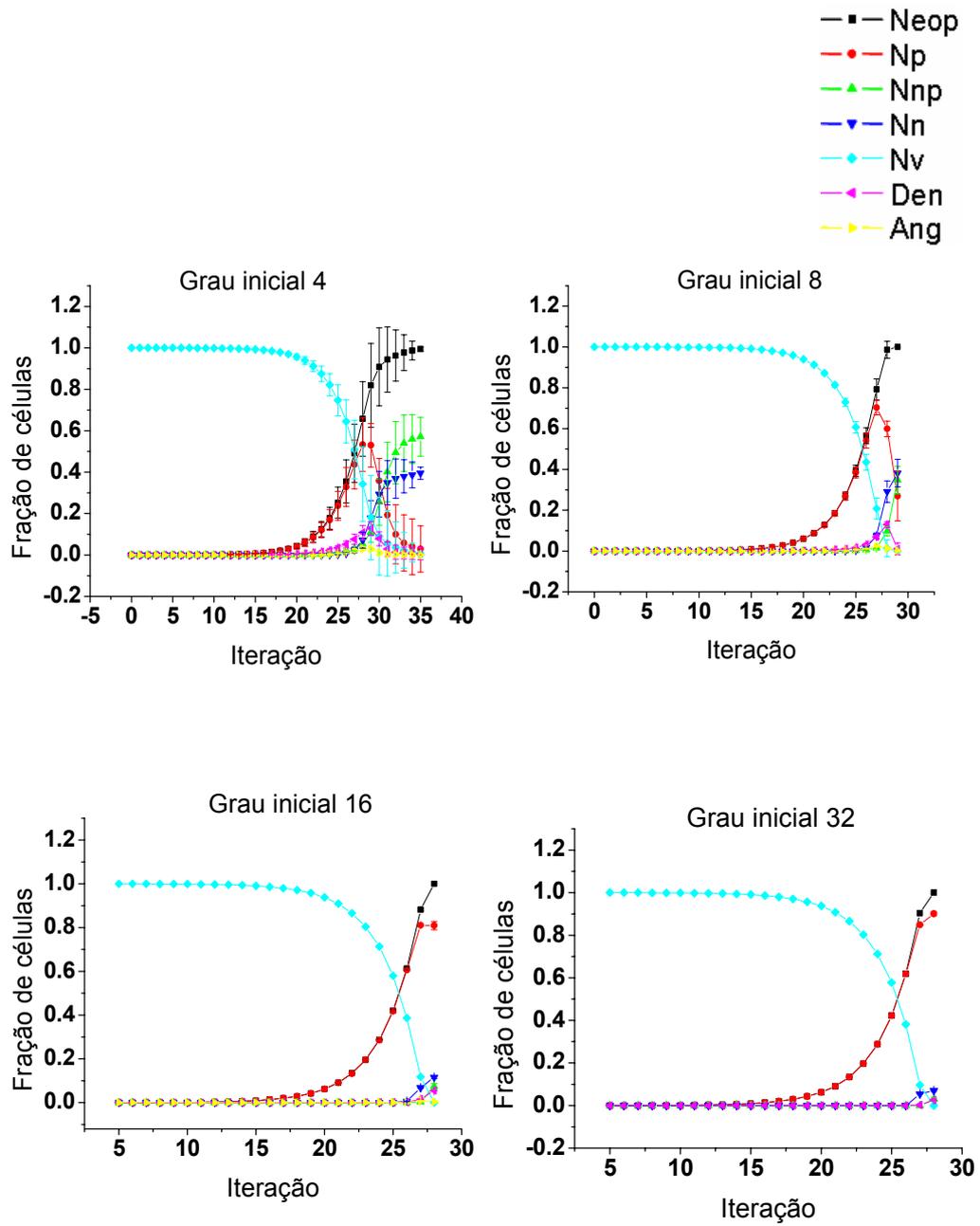


Figura 15. Dinâmica de crescimento das células neoplásicas na rede aleatória para diferentes graus médios iniciais.

A figura 16 apresenta seis gráficos com diferentes tipos de células neoplásicas com seu respectivo grau inicial. Nestes gráficos, utilizou-se uma variação do grau inicial mais fina com o objetivo de se analisar dos graus iniciais que correspondem à dinâmica de crescimento das células neoplásicas. A curva obtida pelo gráfico que descreve o comportamento das células neoplásicas para os diferentes graus é similar para graus iniciais maiores que 8.

No gráfico da figura 16, que apresenta o comportamento das células proliferativas não há uma estabilização e decréscimo quando a rede possui grau maior que 8. O comportamento observado nas células não-proliferativas é que o número delas na rede diminui quando o grau inicial aumenta. Até o grau inicial 8, tem-se um crescimento que se estabiliza e para graus maiores praticamente não há esse tipo de célula na rede. A fração de células necrosadas na rede apresenta um comportamento similar até o grau inicial 8. A partir deste grau, o número de células necrosadas na rede só diminui.

O número de células que aumentam de densidade e que fazem angiogênese na rede aleatória inexistem para graus iniciais maiores que 8. Isso acontece devido às células que possuem graus maiores que este, mais raramente necessitam aumentar sua densidade para estabelecer novas comunicações com células vizinhas. Além disso, elas não precisam fazer angiogênese para ganhar mais recursos e continuar sobrevivendo. Dessa maneira, na análise das curvas de todos os gráficos da figura 16, pode-se concluir que o grau médio da rede inicial está relacionado com a velocidade de crescimento do tumor.

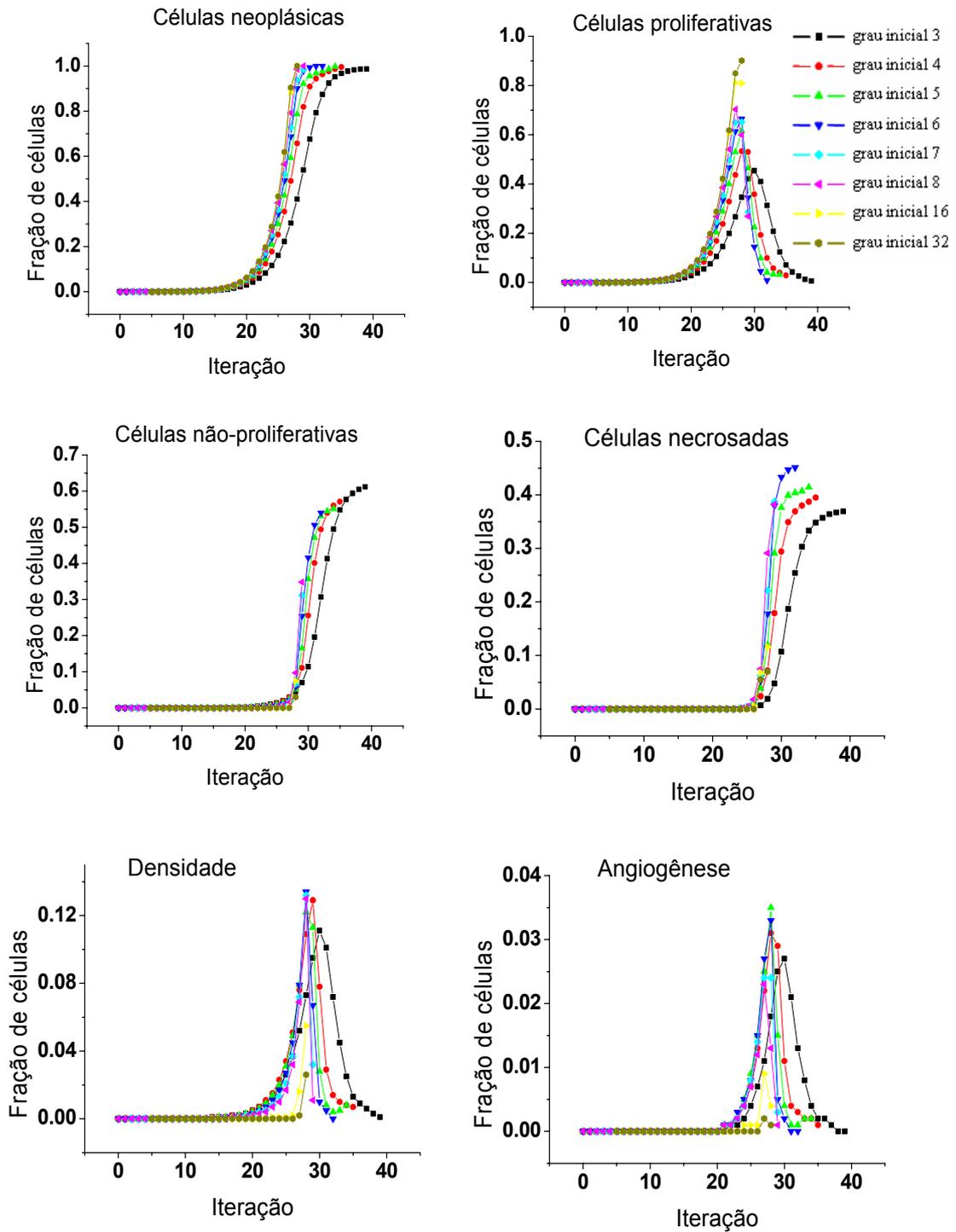


Figura 16. Evolução dos diferentes tipos de células da rede aleatória com diferentes graus médios iniciais.

O atraso temporal das células-filha das células neoplásicas também foi avaliado. Toda célula passa pelas fases do ciclo celular para poder se duplicar e o atraso temporal foi relacionado com o tempo (neste caso, quantas iterações) em que a célula demora para poder se duplicar. Quando uma célula-mãe origina duas células-filha essas células-filha gastam um tempo para atravessar o ciclo celular. O gráfico da figura 17 descreve o que acontece quando o atraso temporal é alterado.

A figura 17 apresenta gráficos para a rede aleatória com 30.000 vértices e diferentes atrasos temporais. Ao se analisar esses três gráficos, percebe-se que a barra de erro é menor para o retardo de 5 e a velocidade de propagação do tumor difere para os diferentes retardos. Pode-se observar que o número final de iterações aumenta com o aumento do retardo temporal.

O número de iterações aumenta, pois a célula neoplásica demora mais tempo para atravessar todo o ciclo celular e a barra de erro aumenta devido ao tempo que a célula tem de esperar para poder se duplicar e gerar duas células filhas. Isto ocorre porque quando uma célula está esperando para poder se duplicar, outra célula que já atravessou o ciclo celular pode já ter ocupado o espaço disponível que a primeira célula iria ocupar. Então, a variabilidade da rede torna-se maior com o aumento do retardo temporal.

A figura 18 apresenta diversos gráficos que analisam o retardo temporal na rede aleatória com grau inicial 6 para os diferentes tipos de células. No gráfico que descreve o comportamento das células neoplásicas, pode-se perceber que a dinâmica de crescimento é alterada devido ao retardo temporal. Isso é percebido porque a inclinação da curva muda para um retardo de 10 e o número de iterações necessárias para as células neoplásicas tomarem toda a rede também muda.

No gráfico das células proliferativas, tem-se que a forma da curva é alterada, pois, com o aumento do retardo, essas células não mais se anulam. No das células não-proliferativas percebe-se que a fração deste tipo de célula diminui com o aumento do retardo temporal e isso é devido a elas esperarem mais tempo para poder se duplicar. A dinâmica das células necrosadas também muda com o aumento do retardo temporal e tem-se que, para retardos grandes, esse tipo de célula não se estabiliza.

Na figura 18 tem-se que, para o gráfico que apresenta a fração de células que aumentam de densidade a cada iteração, quanto maior é o retardo, maior é a fração total

(área sobre a curva) de células que aumentam de densidade. No gráfico que apresenta a fração de células que realizam angiogênese tem-se que o total de células que realizam angiogênese também aumenta com o aumento do retardo temporal. Este aumento ocorre, pois com o aumento do retardo temporal o número de células proliferativas na rede é maior, de forma que as células vão requisitar mais recursos da rede para continuar sobrevivendo. Pode-se então concluir que o retardo temporal afeta a velocidade de crescimento das células neoplásicas.

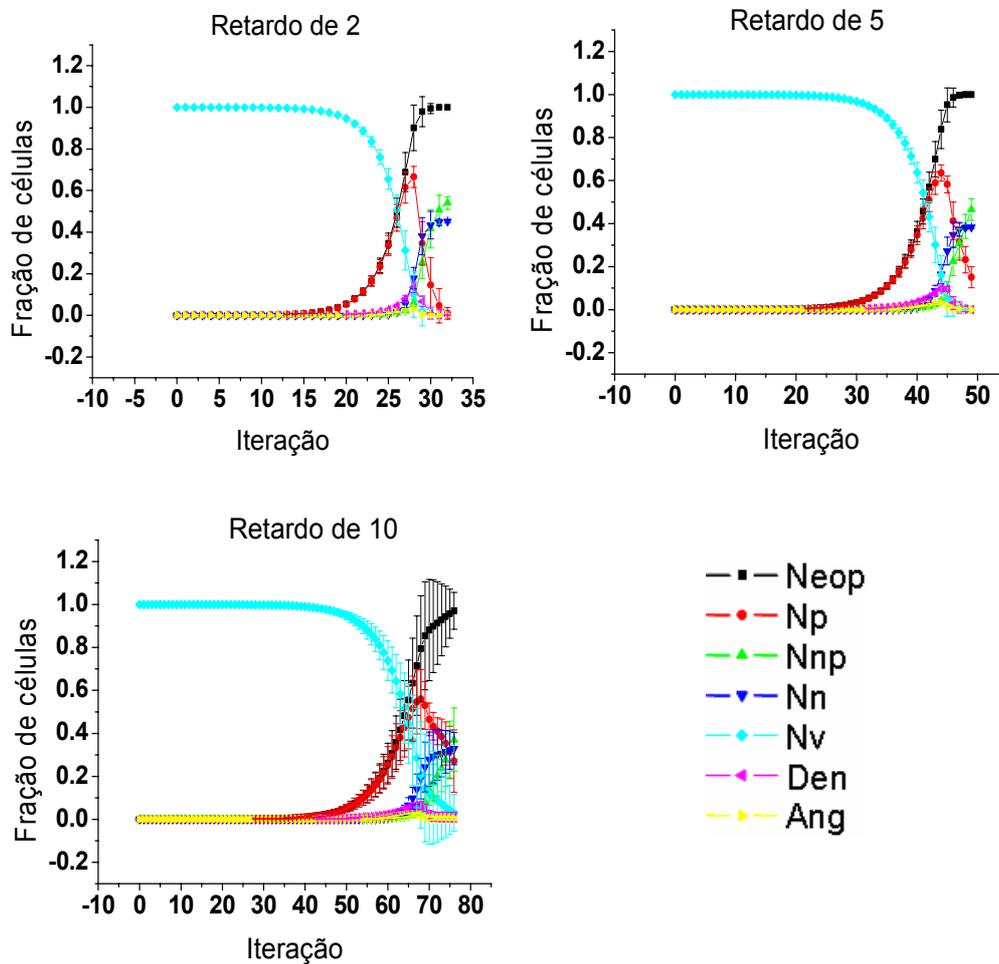


Figura 17. Dinâmica de crescimento das células neoplásicas da rede aleatória com diferentes retardos temporais para 30.000 vértices e grau inicial 6.

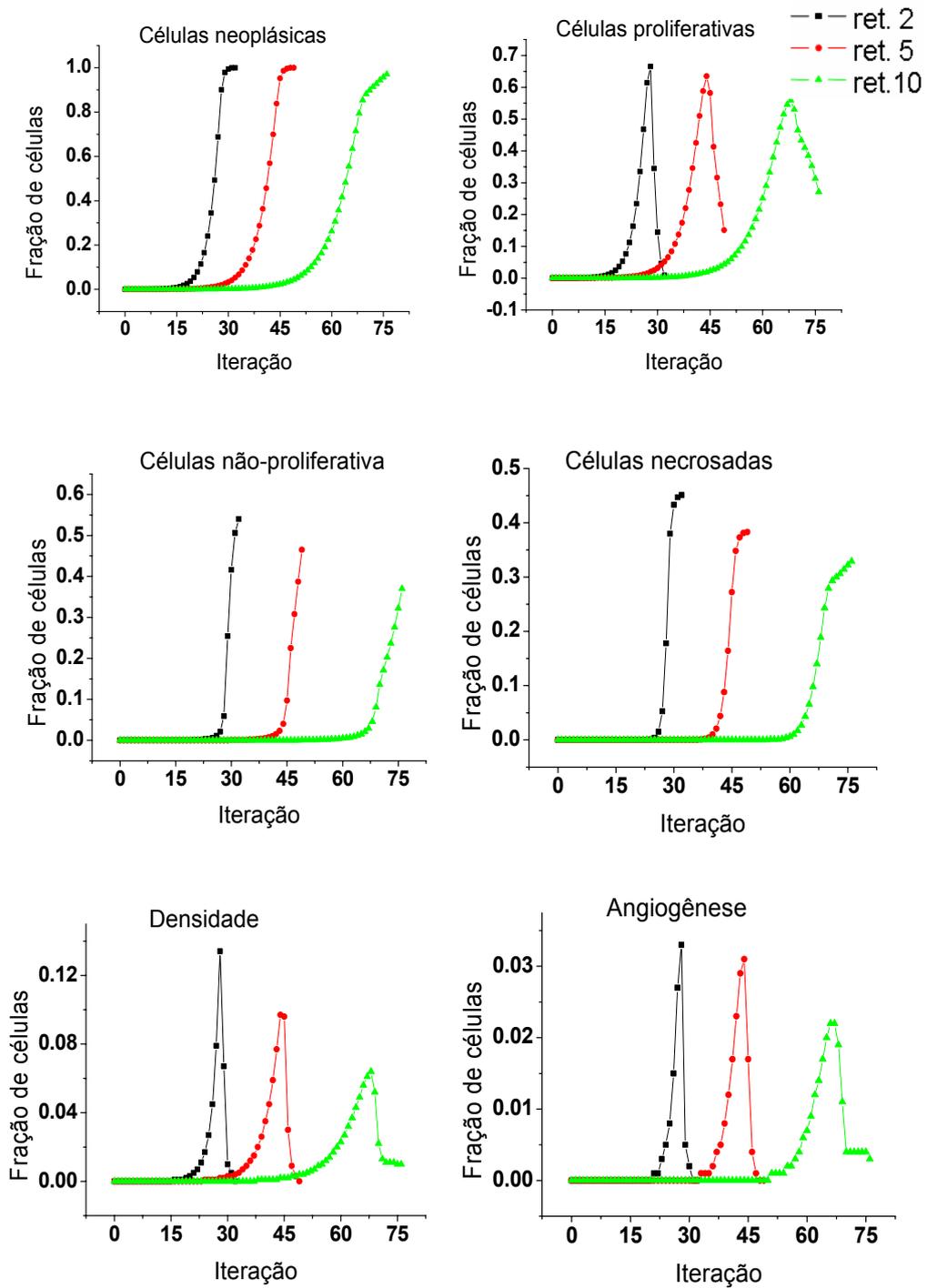


Figura 18. Gráficos para os diferentes tipos de células na rede aleatória com diferentes valores de retardo temporal.

Como discutido anteriormente, uma rede aleatória apresenta uma distribuição de graus que segue a distribuição de Poisson. Neste trabalho, os gráficos que mostram a distribuição de graus da rede possuem a forma de uma gaussiana e isto confirma que todas as redes geradas foram redes aleatórias.

A figura 19 apresenta dois gráficos que mostram a distribuição de graus na rede antes e depois da simulação. A partir deles, pode-se analisar como a topologia da rede muda com o aumento da densidade. A rede antes é a rede gerada com espaços disponíveis pelo programa e sem nenhuma célula neoplásica. Então, pode-se dizer que é a rede antes de ocorrer à simulação da dinâmica de crescimento da neoplasia. A rede depois é a rede que representa a dinâmica da neoplasia, ou seja, é a rede que possui os tipos de células neoplásicas.

No gráfico da figura 19, as redes com grau 4 e 8 são as que apresentam uma maior variação do grau médio em relação às redes antes e depois da simulação. Contudo, o aumento da rede de grau 8 é menor do que a de grau 4, pois os vértices da rede com grau 8 possui mais espaços disponíveis do que a de grau 4.

A tabela 1 apresenta os índices da rede aleatória com grau 4 antes e depois da simulação. O número de vértices que aparece na tabela é o número de vértices que foi inicialmente colocado como parâmetro de entrada, e não o número de vértices que aparece no aglomerado principal. Todas as outras propriedades da rede foram calculadas a partir do aglomerado principal.

Na tabela 1, observa-se que há um acréscimo de 30,73% no número de arestas na rede após a simulação e o diâmetro da rede diminui. O coeficiente de aglomeração médio da rede aumenta enormemente devido ao aumento no número de arestas. O caminho mínimo médio da rede depois da simulação diminui. O grau médio da rede sofre um grande aumento devido também a aumento no número de arestas na rede.

Tabela 1. Índices da rede aleatória com grau médio inicial 4.

	antes	depois
Número de vértices	30.000	30.000
Número de arestas	119966	156824
Diâmetro	15	11
Coefficiente de aglomeração médio	0,00006	0,23766
Caminho mínimo médio	7,48	6,69
Grau médio	4,00	5,23

A tabela 2 apresenta os índices da rede aleatória com grau 8 antes e depois da simulação. Nesta tabela, observa-se que há um acréscimo de 6,95% no número de arestas na rede após a simulação e o diâmetro da rede diminui. O coeficiente de aglomeração médio da rede aumenta devido ao aumento no número de arestas. O caminho mínimo médio da rede depois da simulação diminui. O grau médio da rede sofre um aumento devido também a aumento no número de arestas na rede.

Tabela 2. Índices da rede aleatória com grau médio inicial 8.

	antes	depois
Número de vértices	30.000	30.000
Número de arestas	239986	256672
Diâmetro	9	8
Coefficiente de aglomeração médio	0,0002	0,0404
Caminho mínimo médio	5,17	5,07
Grau médio	8,00	8,56

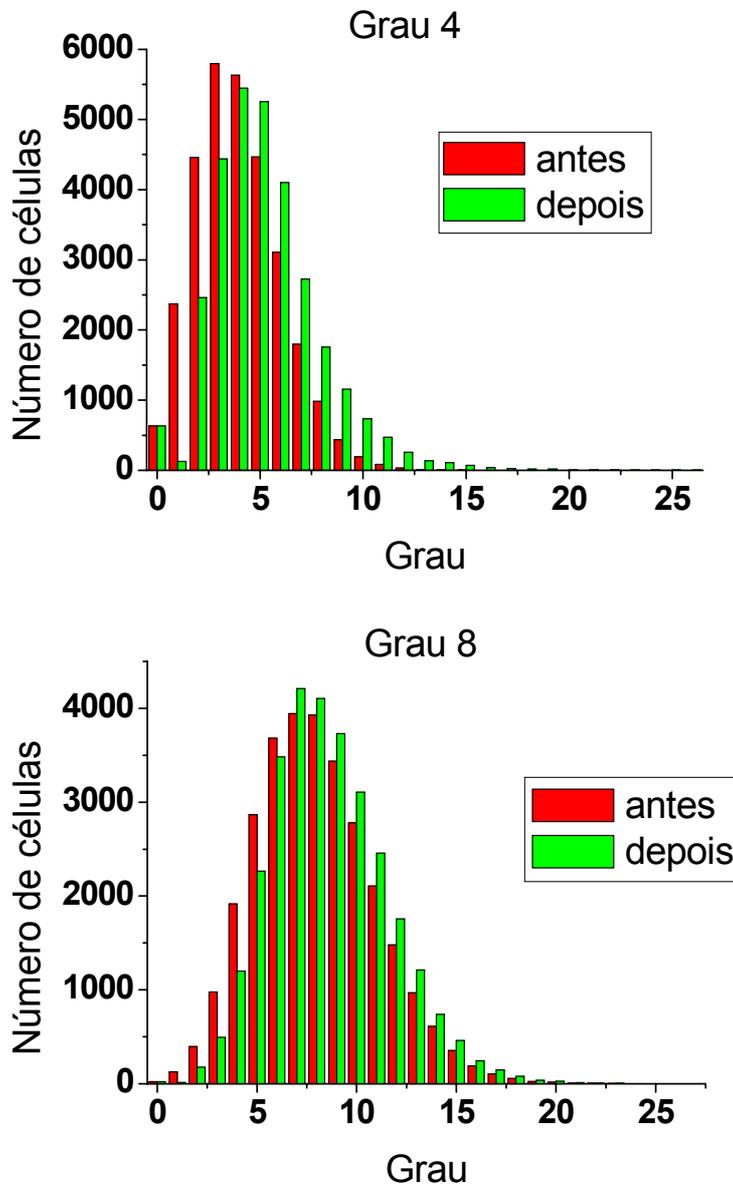


Figura 19. Distribuição de graus da rede aleatória para graus médios iniciais 4 e 8.

Na figura 20 também são apresentados gráficos da distribuição de graus da rede aleatória. A rede com grau inicial 16 apresenta somente um leve aumento do grau médio em relação à rede original e na rede com grau inicial 32 esse aumento é menor ainda. Isto ocorre porque quanto mais vizinhos o vértice possui, menor é o número de ligações que ele precisa realizar para continuar se proliferando.

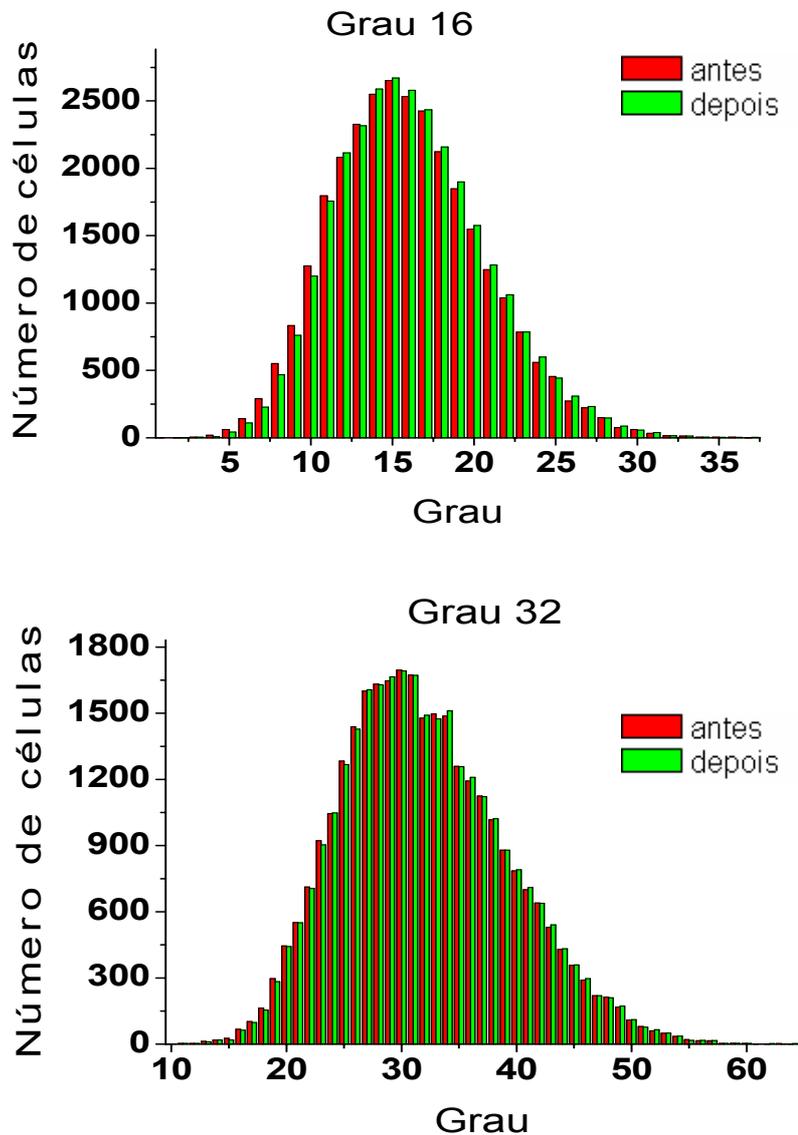


Figura 20. Distribuição de graus da rede aleatória para graus médios iniciais 16 e 32.

A tabela 3 apresenta os índices da rede aleatória com grau 16 antes e depois da simulação. Observa-se que há um acréscimo de 0,92% no número de arestas na rede e o diâmetro das duas redes permanece constante. O coeficiente de aglomeração médio da rede aumenta devido ao aumento no número de arestas. O caminho mínimo médio das duas redes é praticamente o mesmo. O grau médio da rede sofre um leve aumento devido também a aumento no número de arestas na rede. Contudo, este aumento não altera o

padrão estrutural da rede. Esse padrão pode ser percebido nos gráficos, pois o formato das curvas permanece o mesmo.

Tabela 3. Índices da rede aleatória com grau médio inicial 16.

	antes	depois
Número de vértices	30.000	30.000
Número de arestas	479980	484384
Diâmetro	6	6
Coefficiente de aglomeração médio	0,0006	0,0031
Caminho mínimo médio	3,98	3,97
Grau médio	16,00	16,15

Na tabela 4 tem-se os índices da rede aleatória com grau 32 antes e após a simulação. Observa-se que há um pequeno acréscimo de 0,17% no número de arestas na rede de grau inicial e o diâmetro permanece constante. O coeficiente de aglomeração médio da rede de grau inicial 32 aumenta devido ao aumento no número de arestas. O caminho mínimo médio das duas redes é o mesmo. O grau médio da rede de grau inicial 32 sofre um leve aumento devido também ao aumento no número de arestas na rede.

Tabela 4. Índices da rede aleatória com grau médio inicial 32.

	antes	depois
Número de vértices	30.000	30.000
Número de aresta	959962	961570
Diâmetro	5	5
Coefficiente de aglomeração médio	0,001	0,001
Caminho mínimo médio	3,29	3,29
Grau médio	32,00	32,05

5.2 - Rede de Mundo Pequeno

A rede de mundo pequeno originou-se a partir de uma rede regular seguindo o modelo de NW. As redes foram geradas com diferentes valores de probabilidade com o objetivo de verificar qual é a faixa de probabilidade da rede de mundo pequeno que representa o problema. Os gráficos da figura 21 apresentam a curva do número de células neoplásicas de uma rede aleatória com 30.000 vértices e atraso temporal de 2. Essa curva é a média de 20 simulações e ela foi ajustada com a equação de Gompertz.

O ajuste foi feito para as probabilidades de reconexão 0,2, 0,5, 0,8 e 1,0. A curva obtida pela rede de mundo pequeno é bem próxima da curva obtida pela equação de Gompertz. Contudo, somente a análise do ajuste de Gompertz não é suficiente para descrever o crescimento das células neoplásicas.

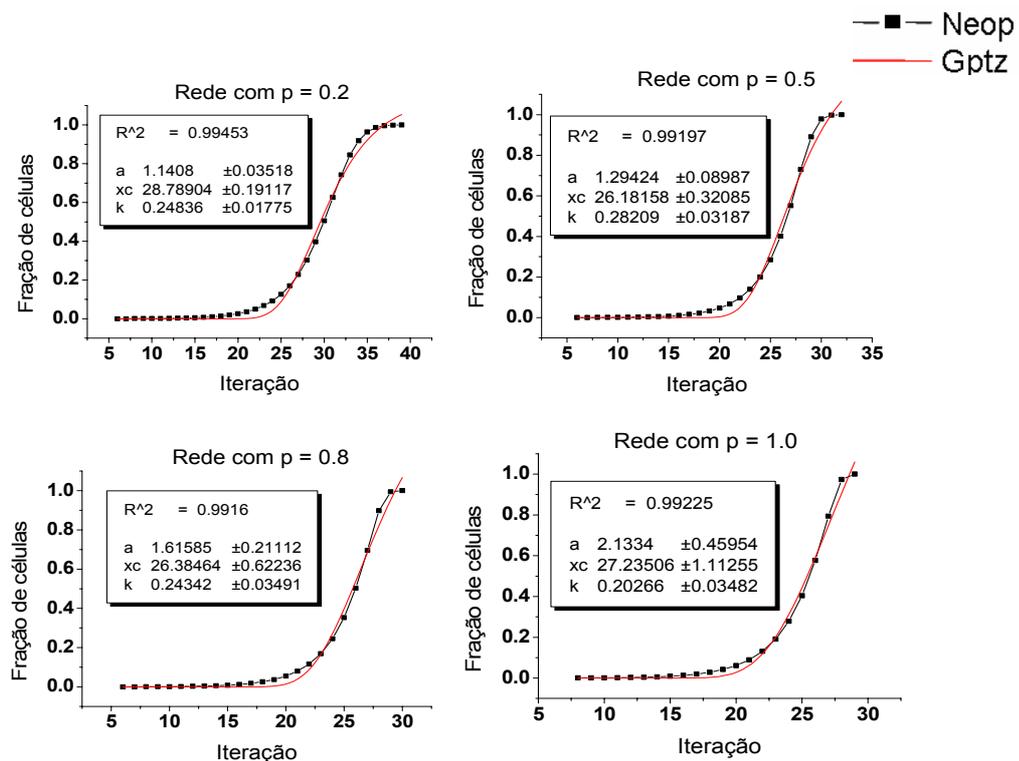


Figura 21. Evolução do número de células neoplásicas em simulações sobre redes de mundo pequeno com diferentes probabilidades de reconexão com a equação de Gompertz.

Os gráficos da figura 22 apresentam a influência do tamanho do número de vértices para a rede de mundo pequeno. Nestes gráficos, a probabilidade de um vértice se reconectar a outro foi mantida constante e igual a 0,5. Estes gráficos mostram como ocorre o crescimento dos mesmos tipos de vértices descritos na rede aleatória e os símbolos utilizados na legenda também são os mesmos.

Os gráficos também foram gerados a partir de vinte amostras, seus resultados foram normalizados para efeito de comparação e apresentam uma barra de erro. A barra de erro que aparece nos cinco gráficos é relativamente pequena e, em todos os gráficos, elas são próximas. As curvas que descrevem a dinâmica da neoplasia também é similar em todos os gráficos. Então, pode-se concluir que o crescimento não é alterado para os diferentes tamanhos de vértices. O que muda para os diferentes tamanhos de vértices é o número de iterações que o programa realiza até ele finalizar.

A figura 23 apresenta os gráficos que comparam os diferentes tipos de vértices na rede de mundo pequeno com a variação do tamanho da rede, ou seja, os gráficos da figura 22 foram separados por tipos e cada tipo foi plotado em um gráfico. Todas as redes possuem a mesma probabilidade de se reconectar de 0,5 e o que as diferencia é o número de vértices que cada uma delas possui. A barra de erro foi omitida nesses gráficos para se conseguir uma melhor visualização.

Os comportamentos com a variação do tamanho da rede não são alterados. O que ocorre é um deslocamento para a direita das curvas que descrevem a evolução dos tipos de vértices, pois quanto maior o número de vértices na rede, maior é o número de iterações. Como concluído na figura 22, o padrão de comportamento da evolução de cada tipo de sitio não se altera devido ao tamanho da rede, validando a escolha de 30.000 vértices utilizada neste trabalho.

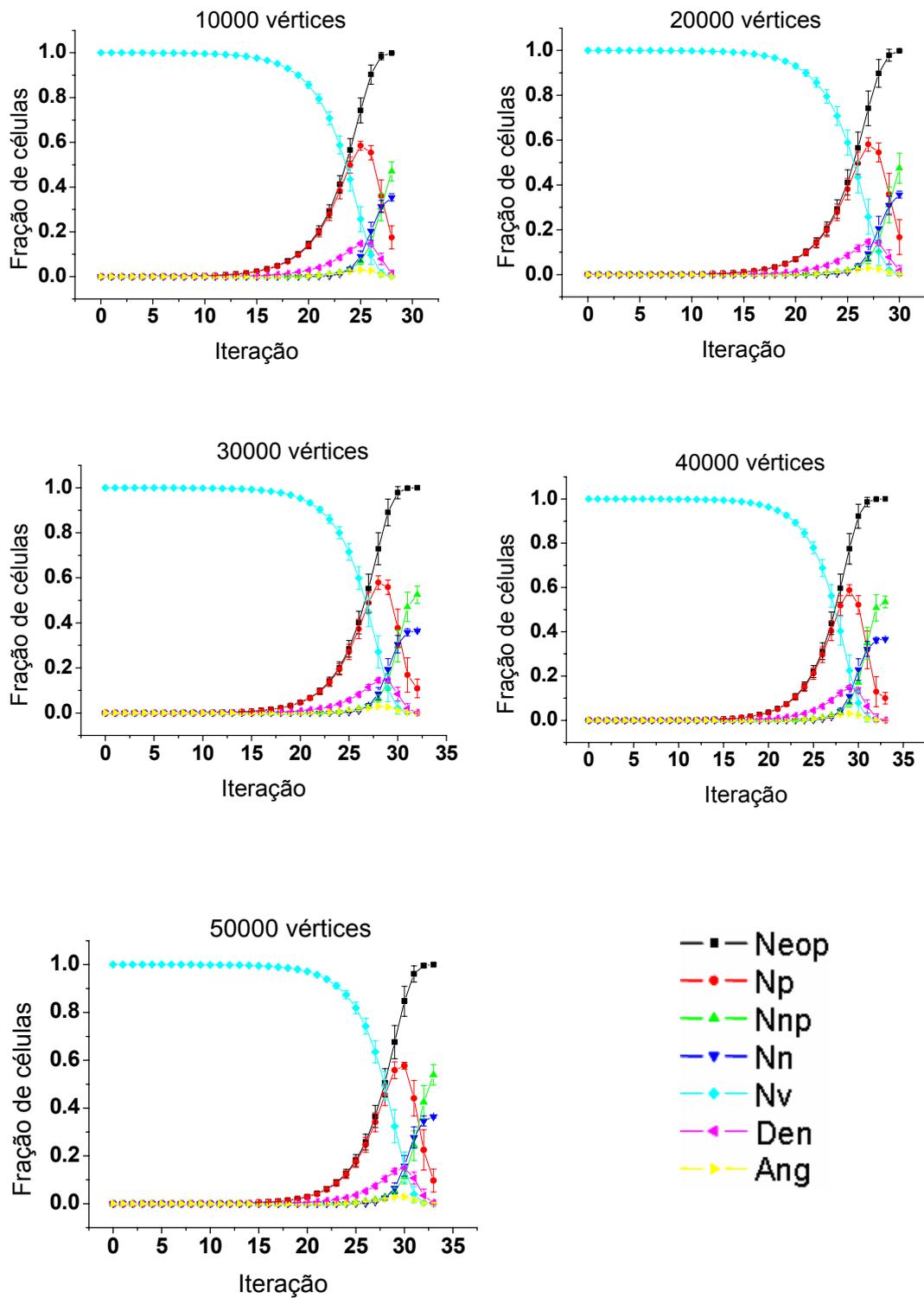


Figura 22. Comportamento das células neoplásicas para diferentes tamanhos da rede de mundo pequeno e probabilidade de reconexão 0,5.

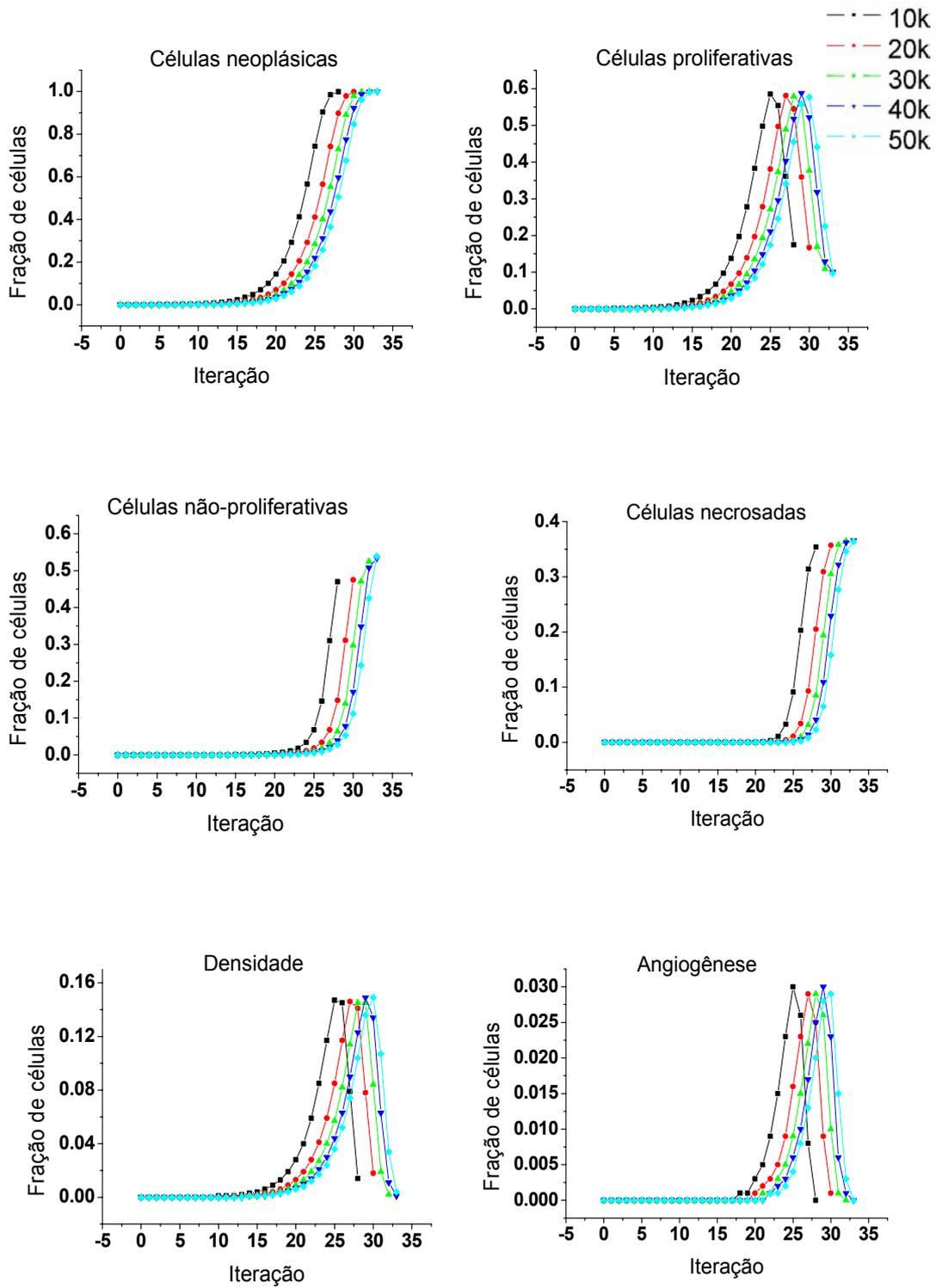


Figura 23. Comportamento da evolução dos tipos de vértices para diferentes tamanhos de rede na rede de mundo pequeno.

A figura 24 apresenta os gráficos da rede de mundo pequeno com diferentes probabilidades de reconexão. O aumento da probabilidade significa que a rede passa de regular ($p = 0,0$) para aleatória ($p = 1,0$). A rede de mundo pequeno é uma rede que está entre uma rede regular e uma rede aleatória. Na figura 24, o gráfico com $p = 0,0$ apresenta a dinâmica de uma rede regular com 4 vizinhos. Esse gráfico não representa o crescimento da neoplasia, pois o número de células neoplásicas cresce quase linearmente, não se ajustando à equação de Gompertz.

Na figura 24 a rede de mundo pequeno com $p = 0,0$ foi gerada com 3.000 vértices, devido ao alto custo computacional para realizar a dinâmica de crescimento da neoplasia em uma rede regular com 4 vizinhos. Todas as redes com probabilidades de reconexão diferentes de 0,0 foram geradas com 30.000 vértices. Todas as simulações nesta figura foram feitas com um atraso temporal de 2.

Para uma rede com probabilidade de reconexão nula, ou seja, rede regular, o número de células proliferativas é sempre menor que para outras probabilidades. Isso acontece porque essa rede é regular. Como todos os vértices possuem o mesmo número de vizinhos, quando o espaço disponível acaba, a célula não pode aumentar o seu número de conexões. Isso é devido à célula só poder criar uma nova ligação com um vértice que tenha menos vizinhos que ela, ou seja, uma célula só migrará entre um meio com maior densidade para um de menor densidade.

O número de células não-proliferativas é maior que para outras probabilidades e o número de células necrosadas é menor que para outras probabilidades. O número de células que aumentam de densidade e que realizam angiogênese é desprezível. Então, uma rede regular com 4 vizinhos, neste modelo, não é capaz de representar a dinâmica de crescimento da neoplasia.

Na figura 24 o gráfico com $p = 0,2$, pode descrever a dinâmica de crescimento da neoplasia. Neste gráfico, as células neoplásicas podem ser descritas pela equação de Gompertz, há um crescimento rápido das células proliferativas e posteriormente há um decréscimo destas até elas se anularem. O instante de tempo em que ocorre o pico das células proliferativas coincide com o pico das células que aumentam de densidade e realizam angiogênese. Quando o número de células proliferativas começa a diminuir, o

número de células não-proliferativas e necrosadas começa a crescer. Isso significa que as células estão mudando de tipo.

O gráfico correspondente a $p = 0,5$ apresenta uma barra de erro menor do que aquele correspondente a $p = 0,2$. A curva que representa a evolução das células proliferativas também cresce rapidamente e em seguida diminui. O número de células não-proliferativas é continua sendo maior que o número de células necrosadas e o instante de tempo em que ocorre o ápice das células proliferativas continua coincidindo com o ápice das células que aumentam de densidade e realizam angiogênese.

No gráfico com $p = 0,8$, tem-se que a barra de erro é menor e o número de células neoplásicas cresce mais rápido do que para a probabilidade de reconexão 0,5. Para $p = 0,8$, o número de células proliferativas não se anula e, no final da simulação, o número de células não-proliferativas é quase igual ao número de células necrosadas. O ápice do número de células proliferativas continua coincidindo com o ápice das células que aumentam de densidade e realizam angiogênese.

O gráfico com $p = 1,0$, descreve a dinâmica da neoplasia em uma rede aleatória gerada a partir de uma rede regular. Uma rede com esta probabilidade não possui barra de erro, o número de células proliferativas não se anula e, no final da simulação, o número de células não-proliferativas é igual ao número de células necrosadas.

Os gráficos apresentados na figura 25 foram plotados de acordo com o tipo e variação da probabilidade de reconexão da rede de mundo pequeno. Esses gráficos não apresentam barra de erro para facilitar a visualização. Com o aumento da probabilidade o número de iterações diminui e todos os tipos de vértices seguem um mesmo comportamento para a esquerda, até as curvas tornarem-se indistinguíveis. Isso é devido à mudança na velocidade do crescimento do tumor, pois, da mesma forma que para as redes aleatórias, ao aumentarmos os valores de p , estamos aumentando o grau médio da rede e conseqüentemente o espaço disponível para crescimento.

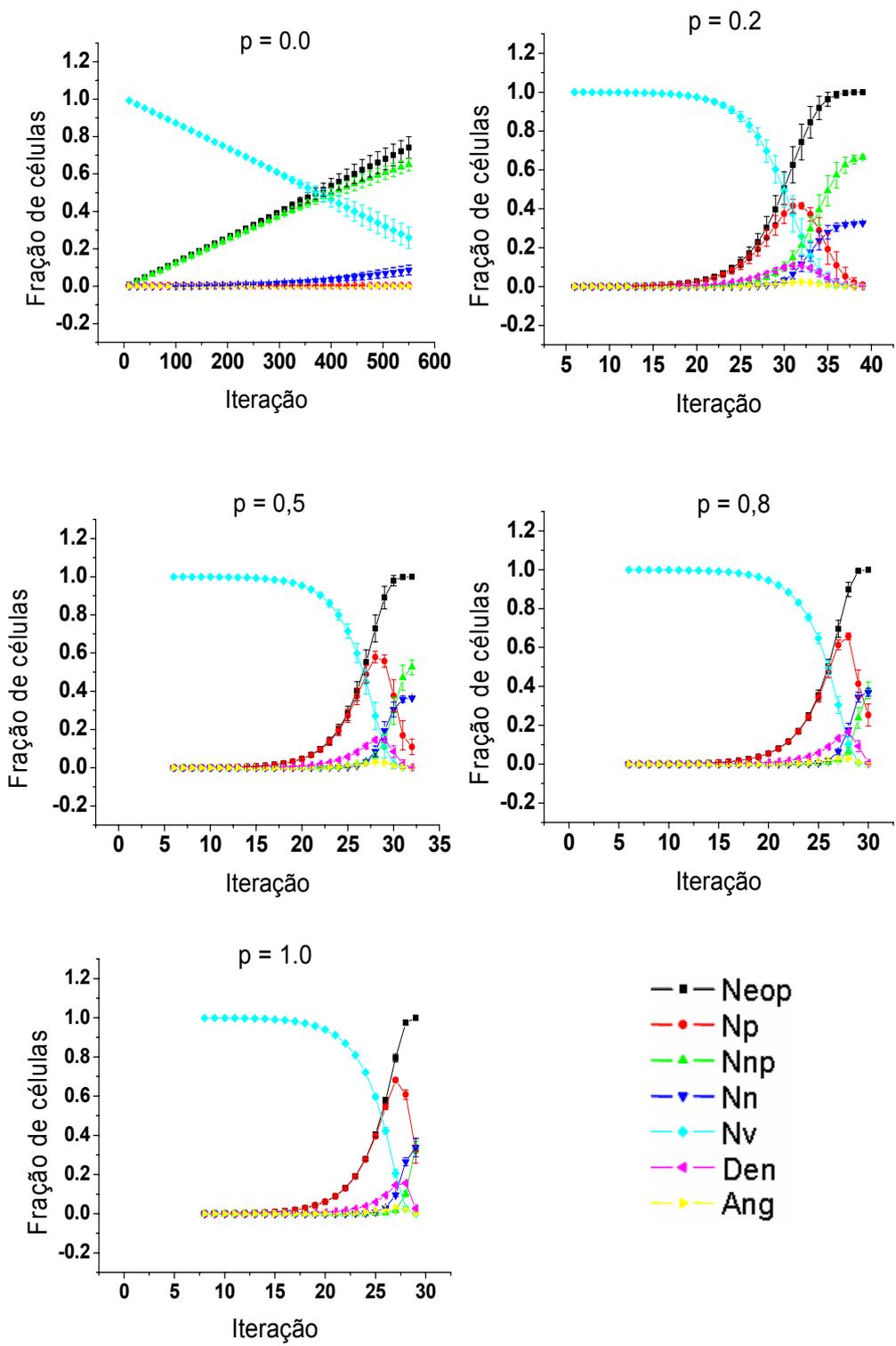


Figura 24. Dinâmica de crescimento das células neoplásicas na rede de mundo pequeno para diferentes probabilidades de reconexão.

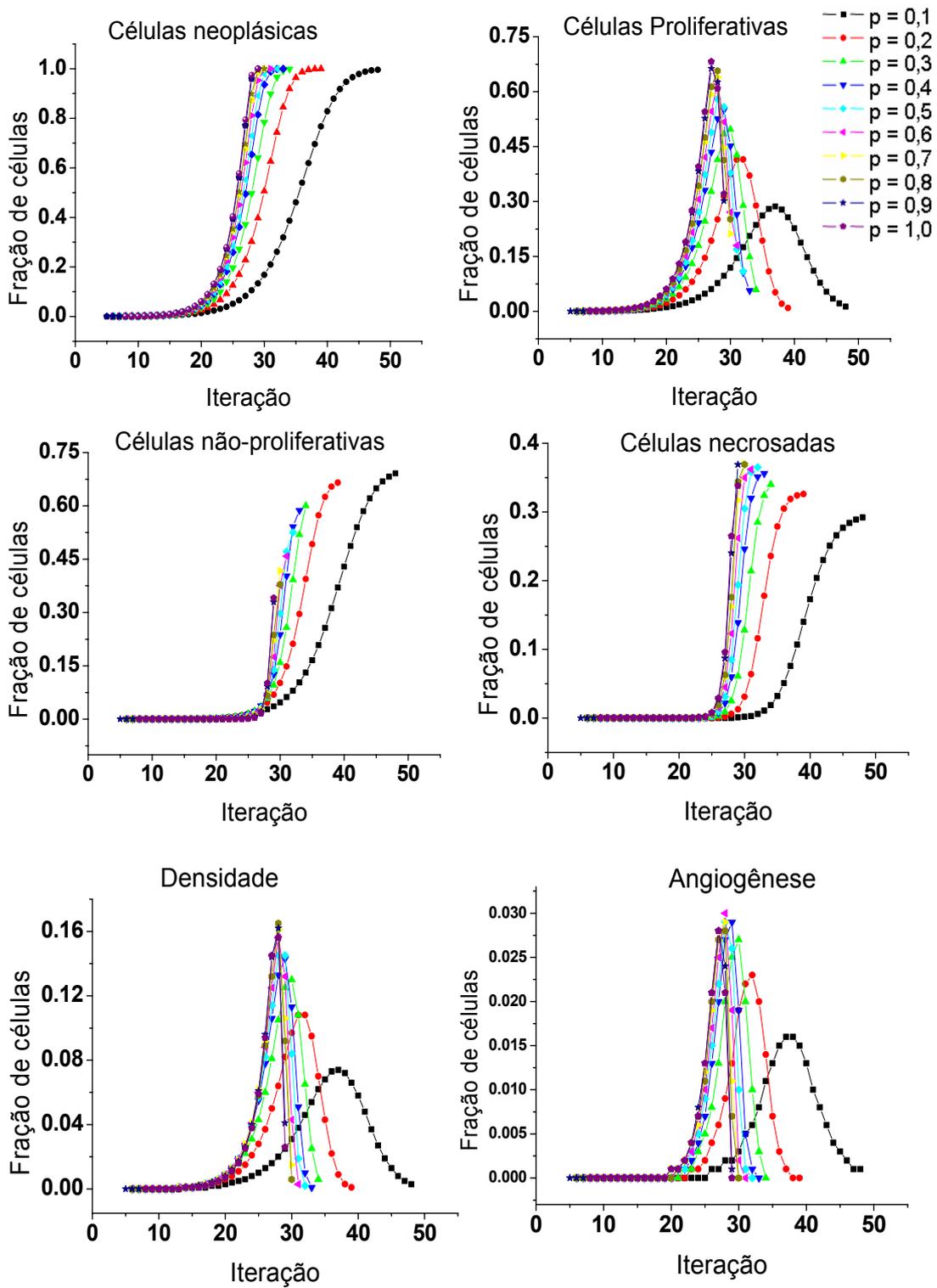


Figura 25. Evolução dos diferentes tipos de células da rede da rede de mundo pequeno com diferentes probabilidades de reconexão.

Os gráficos da figura 26 permitem analisar o efeito do retardo temporal para uma rede de mundo pequeno com a probabilidade de reconexão igual a 0,5 e 30.000 vértices. Como visto na rede aleatória, a dinâmica de crescimento da neoplasia é alterada quando se muda o retardo temporal. Quanto maior o retardo maior é a barra de erro e o número de iterações final. A barra de erro cresce devido à célula demorar mais tempo para poder se duplicar, permitindo, assim, a reestruturação de rede como já foi discutido anteriormente.

No gráfico que apresenta retardo temporal de 2, o número de células neoplásicas se estabiliza, o número de células proliferativas vai a zero e o número de células não-proliferativa supera o número das necrosadas. No que possui um retardo temporal de 5, o número de células neoplásicas não se estabiliza, o de células proliferativas na rede não se anula e o número de células não-proliferativas e necrosadas é quase o mesmo. A barra de erro para o retardo de 5 é maior do que para o retardo de 2.

A barra de erro do gráfico com retardo temporal de 10 é maior do que nos casos anteriores, as células necrosadas não se estabilizam, as células proliferativas não vão a zero e o número de células não-proliferativas e necrosadas coincidem. Analisando-se os retardos temporais nos diferentes tipos de vértices da rede de mundo pequeno, percebe-se que ela não segue o mesmo padrão da aleatória, pois a barra de erro na rede de mundo pequeno cresce com o aumento do retardo.

A figura 27 apresenta a análise do retardo temporal na rede de mundo pequeno com $p = 0.5$ e 30.000 vértices para os diferentes tipos de células. Percebe-se que a dinâmica de crescimento da neoplasia é alterada devido ao retardo temporal. Isso é percebido porque a forma das curvas se altera com o retardo temporal de 5 e também com o de 10. O número de iterações necessárias para as células neoplásicas tomarem toda a rede também muda, cresce com o aumento do retardo. Esse comportamento é semelhante ao descrito para a rede aleatória.

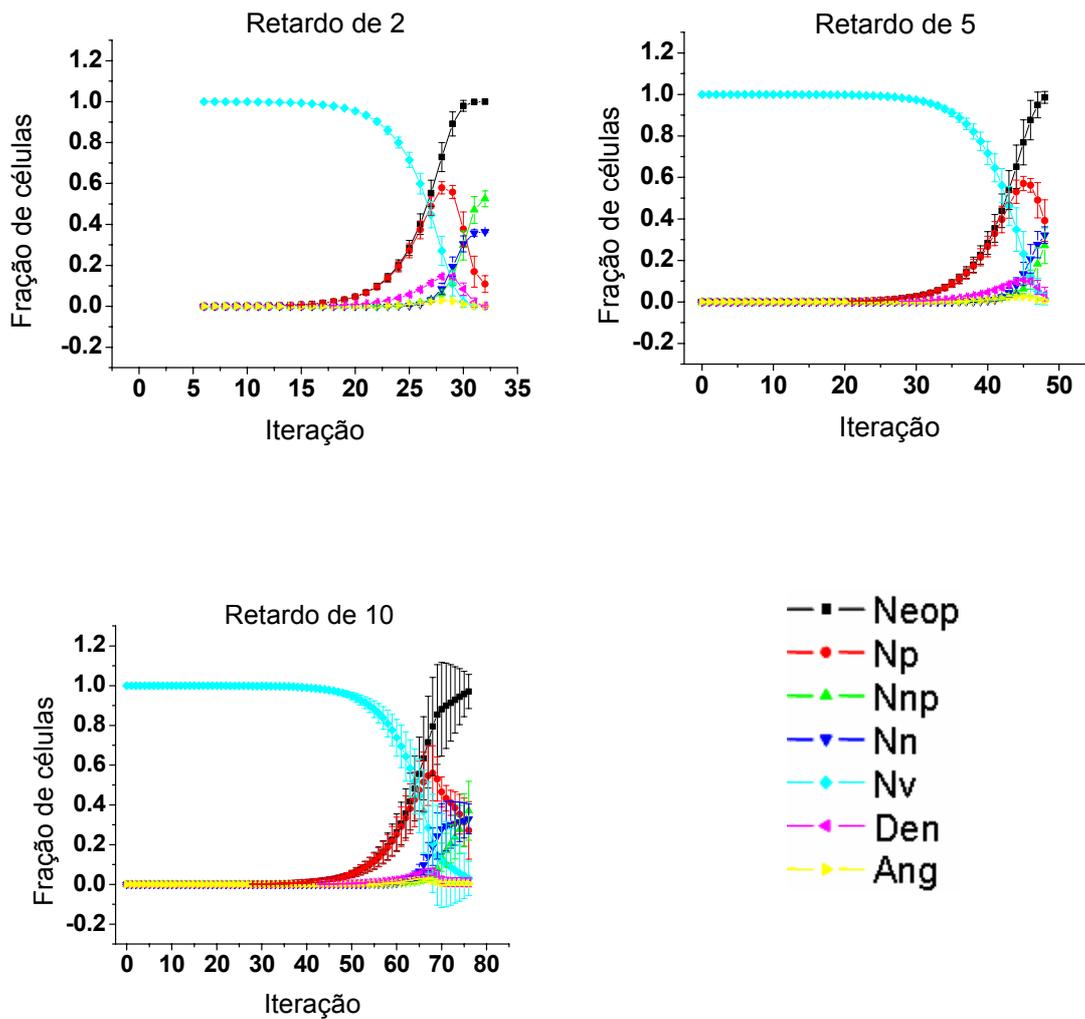


Figura 26. Dinâmica de crescimento das células neoplásicas da rede de mundo pequeno com diferentes retardos temporais para 30.000 vértices e probabilidade de reconexão 0,5.

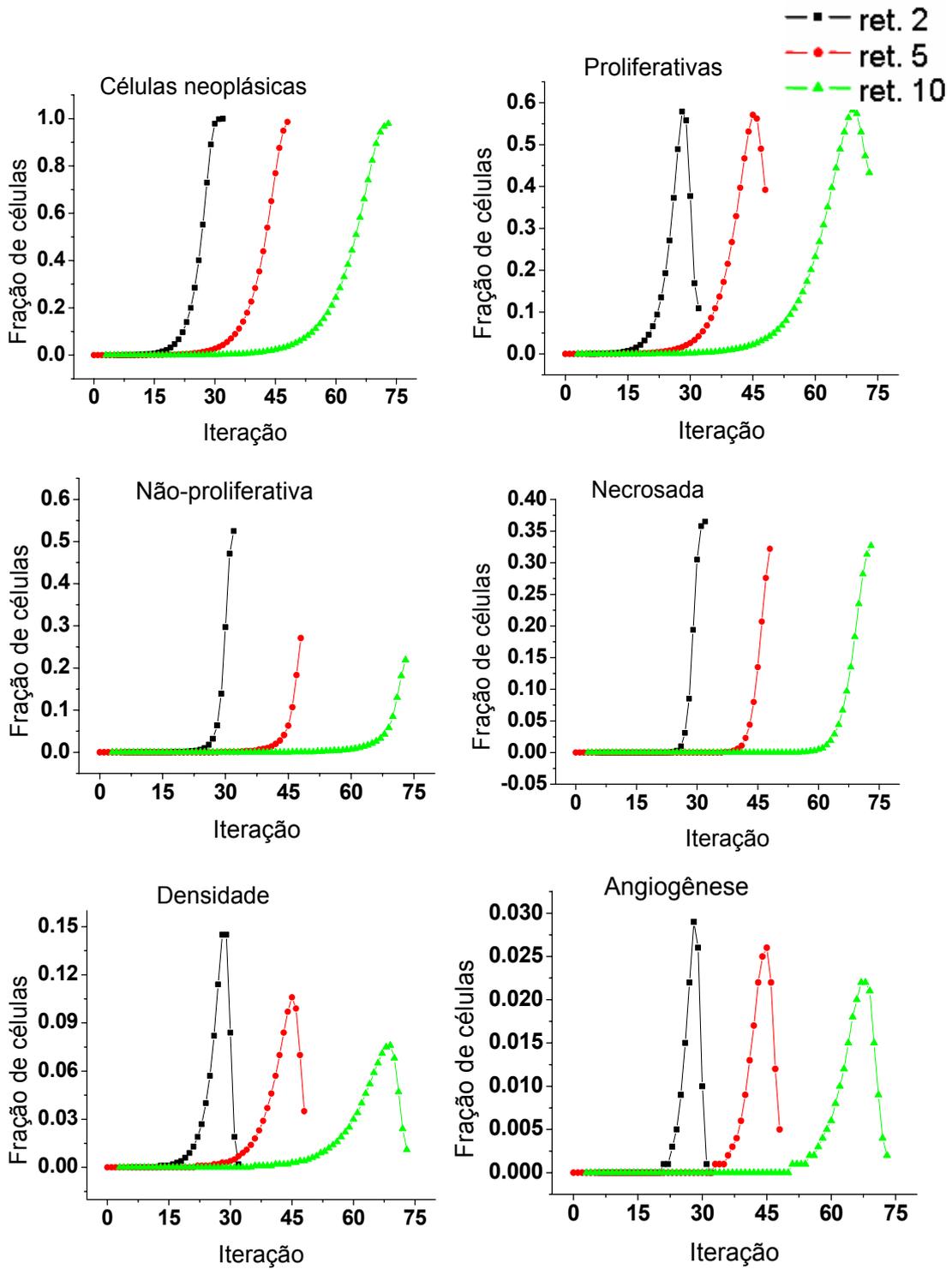


Figura 27. Gráficos para os diferentes tipos de células na rede de mundo pequeno com diferentes valores de retardo temporal.

A figura 28 apresenta o gráfico da distribuição de graus da rede de mundo pequeno com diferentes probabilidades de reconexão. Nos gráficos da rede de mundo pequeno, com $p = 0,2$, $p = 0,3$ e $p = 0,4$, têm-se uma grande diferença nas distribuições de graus entre a rede original e a rede após a simulação. Isto indica que os vértices da rede com essas probabilidades de reconexão aumentam o número de suas ligações com outros vértices. Além disso, a curva da distribuição de graus toma a forma de uma exponencial, o que é característico de uma rede aleatória.

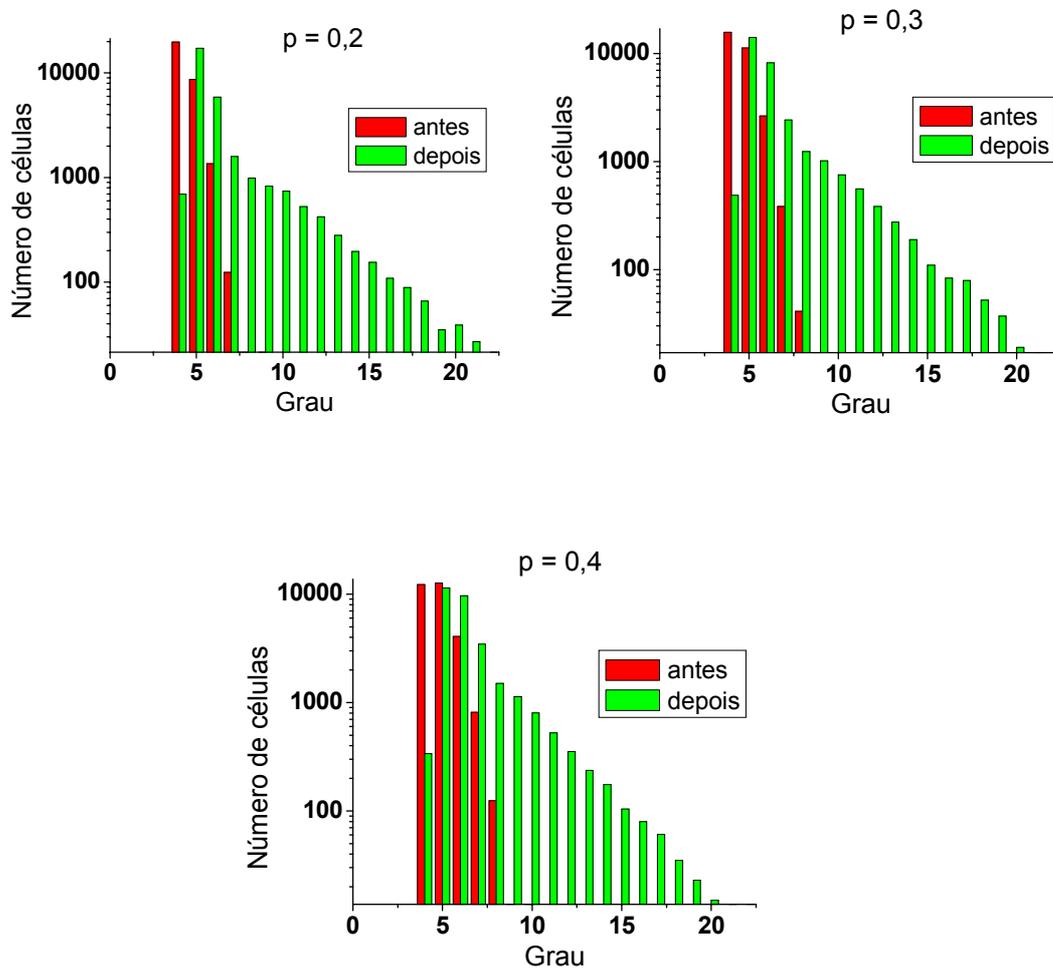


Figura 28. Distribuição de graus da rede de mundo pequeno para diferentes probabilidades de reconexão.

Na tabela 5, têm-se os índices da rede de mundo pequeno com $p = 0,2$ antes e após a simulação. Observa-se que há um acréscimo de 20,48% no número de arestas na rede de mundo pequeno depois da dinâmica. O coeficiente de aglomeração médio da rede diminui devido ao aumento no número de arestas, o que valida a tendência da rede se tornar aleatória. O grau médio da rede depois sofre um leve aumento devido também a aumento no número de arestas na rede.

Tabela 5. Índices da rede de mundo pequeno com $p = 0,2$.

	antes	depois
Número de vértices	30.000	30.000
Número de arestas	131808	158805
Coeficiente de aglomeração médio	0,43	0,41
Grau médio	4,39	5,29

Na tabela 6, têm-se os índices da rede de mundo pequeno com $p = 0,3$ antes e após a simulação. Observa-se que há um acréscimo de 18,70% no número de arestas na rede de mundo pequeno depois da dinâmica. O coeficiente de aglomeração médio da rede se mantém constante e o grau médio da rede depois sofre um aumento devido também ao aumento no número de arestas na rede.

Tabela 6. Índices da rede de mundo pequeno com $p = 0,3$.

	antes	depois
Número de vértices	30.000	30.000
Número de arestas	137828	163608
Coeficiente de aglomeração médio	0,39	0,39
Grau médio	4,59	5,45

Na tabela 7, têm-se os índices da rede de mundo pequeno com $p = 0,4$ antes e após a simulação. Observa-se que há um acréscimo de 17,05% no número de arestas na rede de mundo pequeno depois da dinâmica. O coeficiente de aglomeração médio da rede, da mesma forma que para a probabilidade anterior, se mantém constante. O grau médio da rede depois sofre um aumento devido também ao aumento no número de arestas na rede.

Tabela 7. Índices da rede de mundo pequeno com $p = 0,4$

	antes	depois
Número de vértices	30.000	30.000
Número de arestas	143840	168326
Coeficiente de aglomeração médio	0,36	0,36
Grau médio	4,79	5,61

5.3 - Rede Livre de Escala

A rede livre de escala é a rede mais simples de se analisar, pois ela não possui parâmetros como grau inicial ou probabilidade de reconexão. Ela simplesmente é gerada pelo modelo de Barabási-Albert e só possui dois parâmetros que são o tamanho da rede e o retardo temporal. A figura 29 apresenta o gráfico da rede livre de escala com 30.000 vértices e retardo temporal de dois, ajustada com a equação de Gompertz (eq.5, Capítulo IV – pág. 37). Nele temos um coeficiente de correlação superior a 0,99, o que representa um bom ajuste.

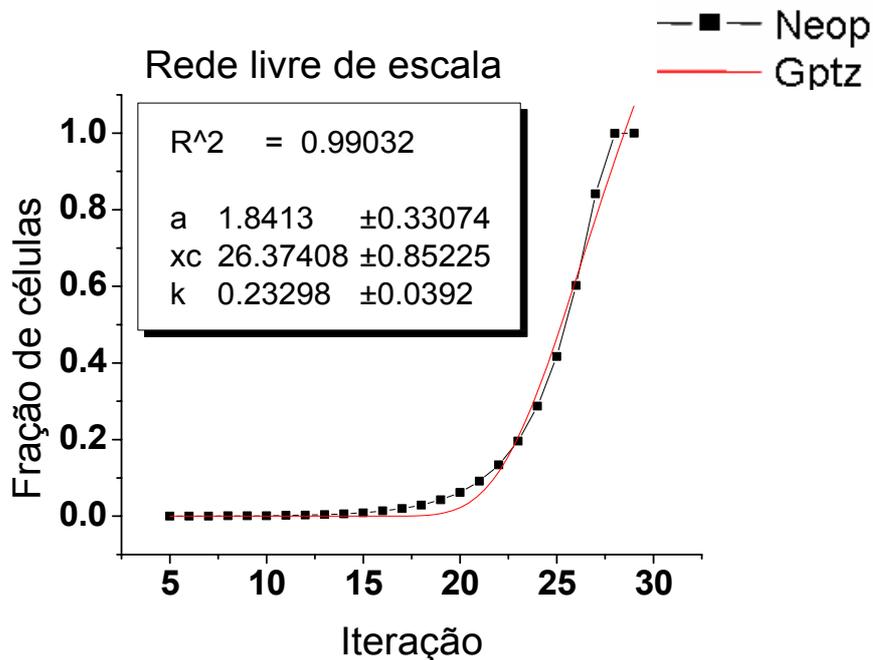


Figura 29. Evolução do número de células neoplásicas em simulações sobre redes livres de escala ajustada com a equação de Gompertz.

Os gráficos da figura 30 apresentam a influência do tamanho da rede para a rede livre de escala. Os gráficos mostram como ocorre o crescimento dos mesmos tipos de vértices descritos na rede aleatória e na rede de mundo pequeno e os símbolos utilizados na legenda também são os mesmos. A relação entre as curvas que representam os diferentes tipos de vértices para este tipo de rede é próxima em todos os gráficos.

A barra de erro praticamente inexistente nos gráficos da rede livre de escala, pois uma das características desta rede é possuir vértices concentradores e mesmo quando o primeiro vértice neoplásico não é concentrador, rapidamente ele se prolifera para esse tipo de vértice e toma toda a rede. Então, quando se calcula a média, o erro é quase nulo, independente do tamanho da rede.

A figura 31 apresenta os gráficos que comparam os diferentes tipos de vértices na rede livre de escala com a variação do tamanho da rede, ou seja, os gráficos da figura 30 foram separados por tipo e cada tipo foi plotado em um gráfico. A barra de erro foi omitida

nesses gráficos para se conseguir uma melhor visualização e a legenda é a mesma utilizada anteriormente.

Os comportamentos com a variação do tamanho da rede não são alterados. O que ocorre é um deslocamento para a direita das curvas que descrevem os tipos de vértices, pois quanto maior o número de vértices na rede maior é o número de iterações. Como concluído na figura 30, o comportamento de cada tipo de vértice não se altera devido ao tamanho da rede.

O atraso temporal das células-filha das células neoplásicas na rede livre de escala também foi avaliado. Os gráficos da figura 32 apresentam o que acontece quando o atraso temporal é alterado. Ao se analisar esses três gráficos observa-se que a barra de erro que eles apresentam é menor que o símbolo que caracteriza o ponto e que a barra de erro não se altera com o aumento do retardo temporal. O que é alterado com o aumento do retardo temporal é o número de iterações que o programa realiza.

A figura 33 apresenta diversos gráficos com o retardo temporal na rede livre de escala para os diferentes tipos de células. Nele se observa que para os vértices que representam as células proliferativas, não-proliferativas e para o número de vértices onde ocorre angiogênese e aumento de densidade, existe uma leve diminuição do valor máximo. Existe também uma diminuição das células necrosadas da rede. O número de iterações aumenta, pois a célula neoplásica demora mais tempo para atravessar todo o ciclo celular.

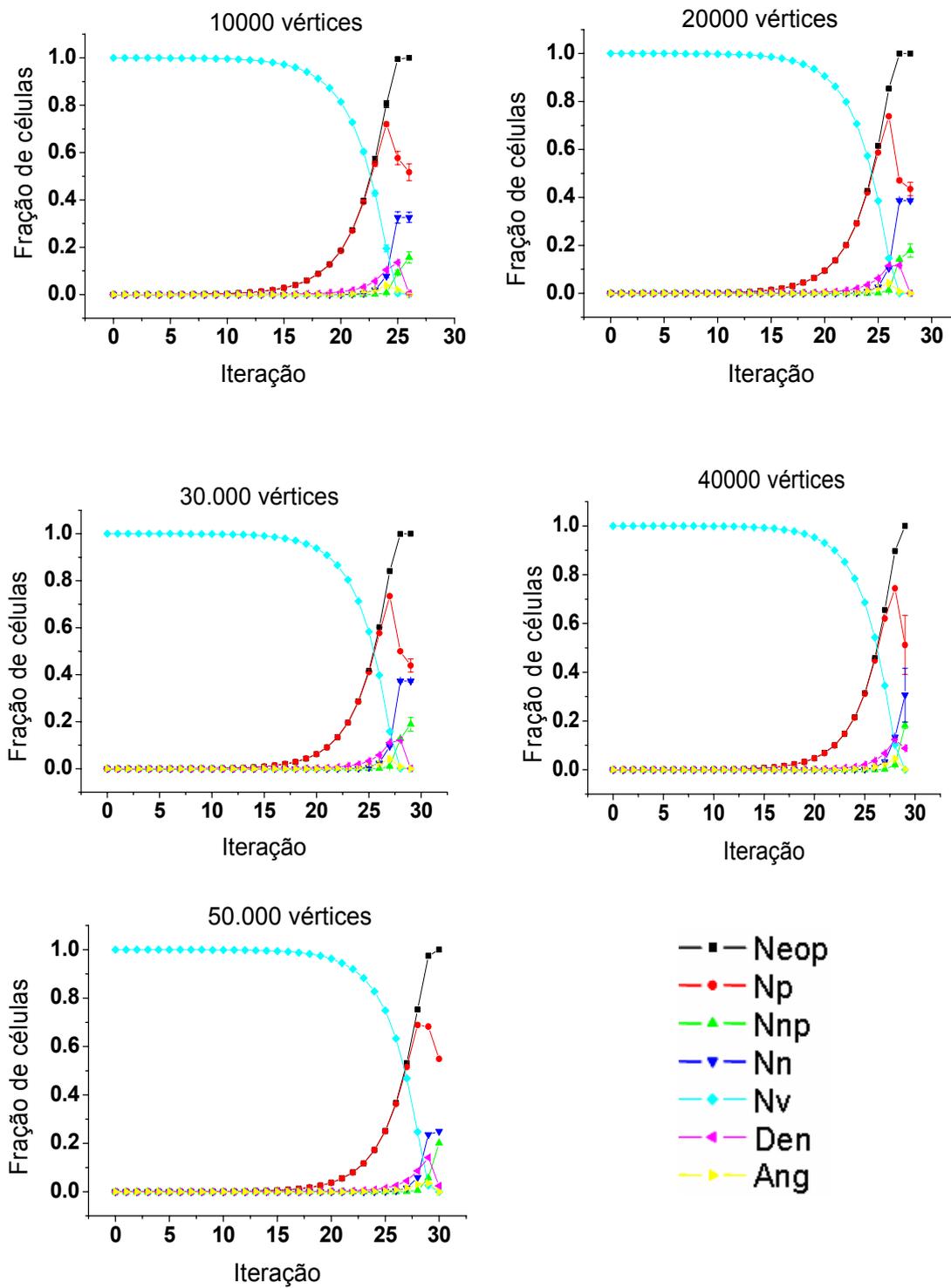


Figura 30. Comportamento das células neoplásicas para diferentes tamanhos da rede livre de escala.

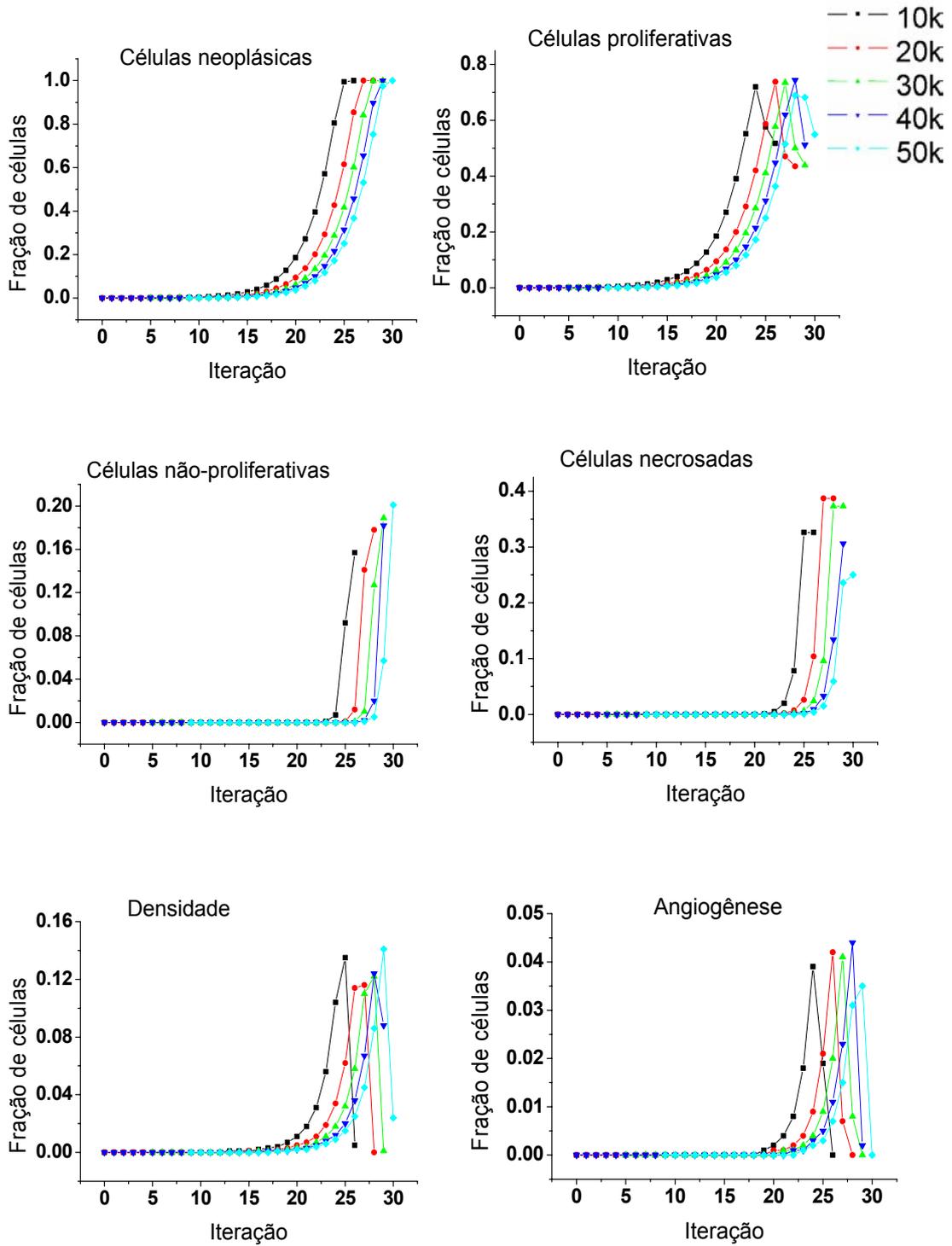


Figura 31. Comportamento da evolução dos tipos de vértices para diferentes tamanhos de rede na rede livre de escala.

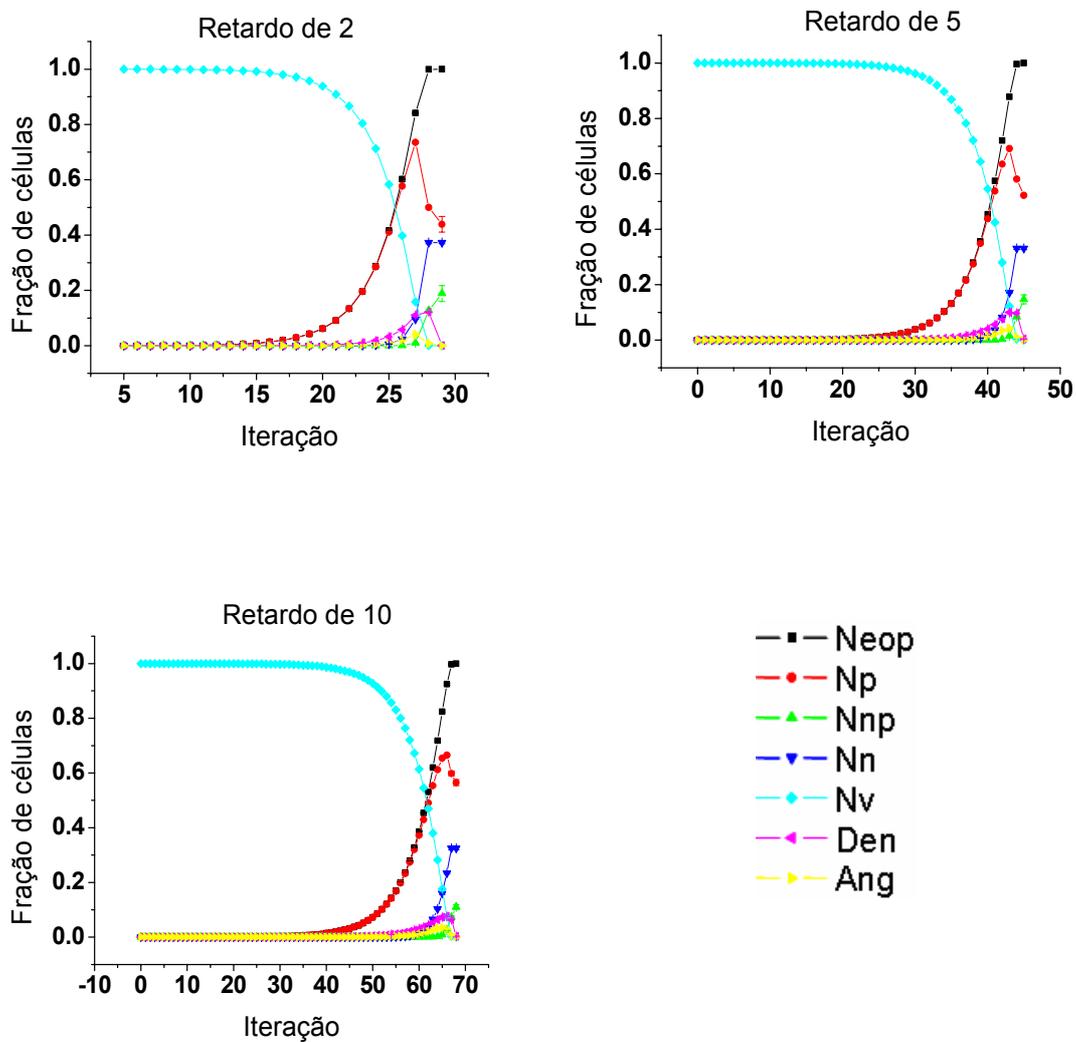


Figura 32. Dinâmica de crescimento das células neoplásicas da rede livre de escala com diferentes retardos temporais para 30.000 vértices.

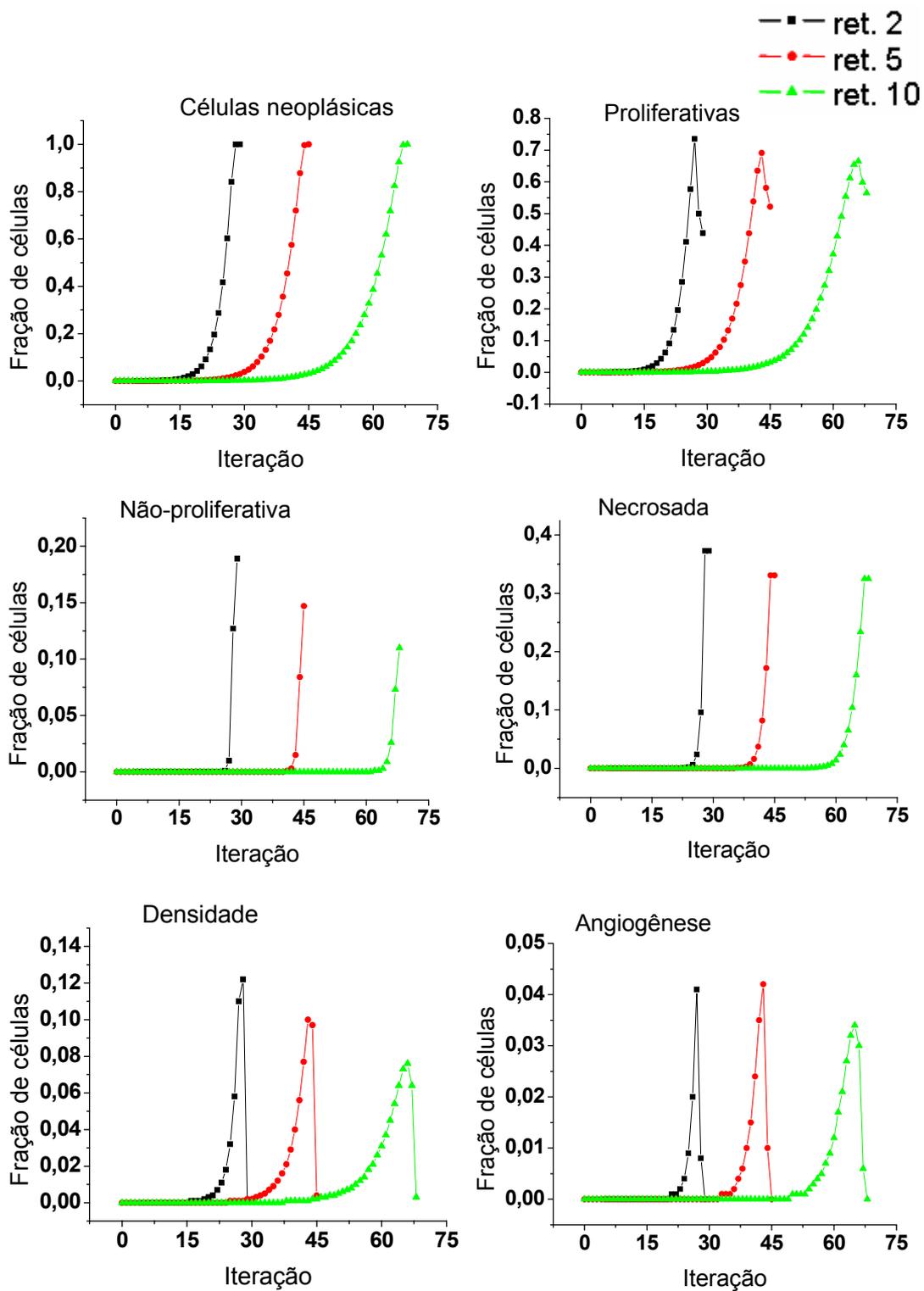


Figura 33. Gráficos para os diferentes tipos de células na rede livre de escala com diferentes valores de retardo temporal.

A figura 34 apresenta o gráfico da distribuição de graus da rede livre de escala antes e após a simulação. Tem-se que o padrão topológico da rede não muda, ocorrendo apenas uma pequena variação para os graus entre 5 e 6. Isto implica que os vértices da rede aumentam o número de suas ligações com outros vértices, ou seja, cresce o número de arestas na rede.

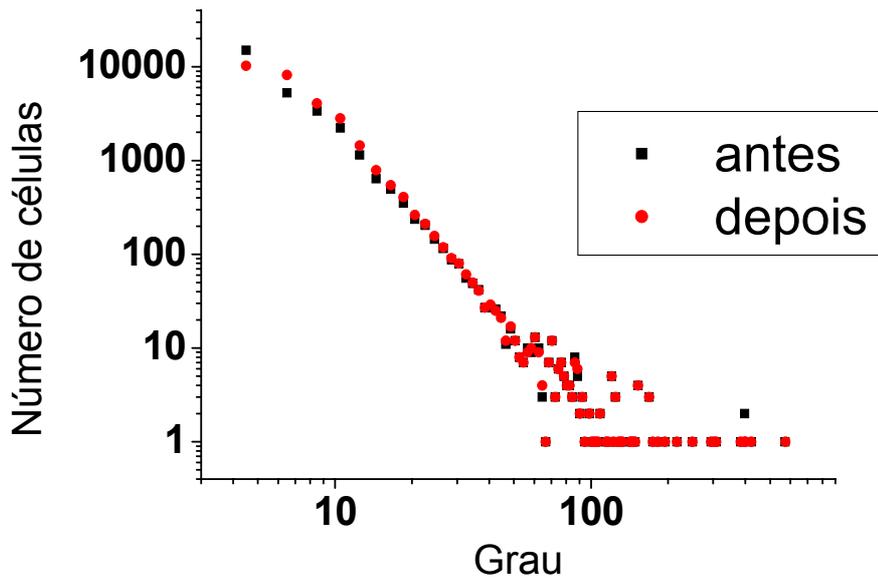


Figura 34. Distribuição de graus da rede livre de escala.

Na tabela 8 tem-se os índices da rede livre de escala antes e após a simulação. Observa-se que há um pequeno acréscimo de 9,44% no número de arestas na rede livre de escala depois da dinâmica e o diâmetro permanece constante. O coeficiente de aglomeração médio da rede aumenta devido ao aumento no número de arestas. O caminho mínimo médio das duas redes é praticamente o mesmo e o grau médio da rede aumento devido também ao aumento no número de arestas na rede.

Tabela 8. Índices da rede livre de escala

	antes	depois
Número de vértices	30.000	30.000
Número de arestas	239976	262632
Diâmetro	7	7
Coefficiente de aglomeração médio	0,002	0,047
Caminho mínimo médio	4,34	4,31
Grau médio	8,00	8,75

Capítulo VI – Conclusões e observações

Este trabalho propôs um modelo simples para simulação das principais características da dinâmica de crescimento de uma neoplasia. Ele partiu da hipótese de que a estrutura dos espaços disponíveis para crescimento do tumor segue uma topologia em forma de redes complexas. Considerando a simplicidade do modelo, é surpreendente notarmos a qualidade dos resultados, visto que, em todos os casos, com exceção da rede de mundo pequeno com probabilidade nula, obtivemos ajustes para a equação de Gompertz com coeficientes de correlação superiores a 0,99. Como todas as redes estudadas apresentaram um bom ajuste Gompertziano e não temos uma validação experimental para o modelo, não podemos dizer qual é a rede que melhor representa a dinâmica de crescimento da neoplasia.

A estrutura em rede de mundo pequeno pode ser vista como uma generalização sobre os autômatos em redes regulares. Contudo, apesar dos modelos em redes apresentarem um algoritmo simples, eles possuem o inconveniente de possuir um alto custo computacional, para calcular os índices da rede. O tempo gasto para simular o crescimento da dinâmica da neoplasia é da ordem de minutos ou poucas horas e da ordem de dias ou semanas para se calcular os índices das mesmas. Uma outra dificuldade aparece na visualização da distribuição espacial dos diferentes tipos de vértices na neoplasia.

Esse modelo não inclui a propriedade de metástase, devido à complexidade algorítmica em simular duas redes grandes e distintas em um mesmo programa. Também é difícil modelar com que probabilidade uma célula neoplásica terá de sair da rede original, se instalar em uma rede secundária, conseguir sobreviver e se duplicar nesse novo ambiente que não possui as mesmas características do original. Devido essas dificuldades, a característica da metástase das células neoplásicas não foi incluída no modelo.

Com relação aos tipos de redes analisadas, observou-se que tanto as redes aleatórias quando as redes de mundo pequeno exibem uma dinâmica de crescimento similar. Contudo, a estrutura topológica é mais afetada para as redes de mundo pequeno. Isso ocorre devido à distribuição de graus tender a um decréscimo exponencial, que pode advir do fato de que a matriz de recursos tenha uma distribuição espacial aleatória. De acordo com o número

máximo de iterações, as maiores taxas de crescimento tumoral foram obtidas para as redes livres de escala, pois este tipo de rede forma vértices concentradores que facilitam a propagação da neoplasia.

A velocidade de propagação da neoplasia é um fator muito importante no seu tratamento. Neste trabalho, o modelo descrito sugere que, além da topologia da rede, o fator mais importante associado à velocidade de propagação é o espaço disponível no meio. Desta forma, quanto maior o espaço disponível, maior a velocidade de propagação do tumor.

Por se tratar de um trabalho inicial, o mesmo sugere uma infinidade de perspectivas. Dentre elas temos a possibilidade de inclusão da metástase e a inclusão da competição entre as células normais e neoplásicas. Também poderá ser feita uma avaliação mais robusta dos índices das redes complexas, para os diferentes valores dos parâmetros dos distintos tipos de redes complexas.

Capítulo VII – Bibliografia

[1] – I. S. G. Kowalski, C. P. Sousa. Câncer: uma doença com representações historicamente construídas. *Acta Oncol. Bras.* **22**, 360-370 (2002).

[2] – Joffre M. de Rezende. A crença na auto-intoxicação por estase intestinal e sua história. *Brasília Méd.* **40**, 33-42 (2003).

[3] – J. J. Puigbó. Aulus Cornelius Celsus (25 a.C. - 50 d.C.) “De Medicina”. *Gac Méd Caracas.* **110**, 517-539 (2002).

[4] – F. Amoozegar. Avicenna, a great Persian physician. *The Proceedings of the 10th Annual History of Medicine Days.* 53-56 (2001).

[5] – B. Fernández-Torres, C. Márquez, M. de las Mulas. Dolor y enfermedad: evolución histórica I. De la Prehistoria a la Ilustración. *Rev. Soc. Esp. del Dolor* **6**, 281-291 (1999).

[6] – G. Oliver e M. Detmar. The rediscovery of the lymphatic system: old and new insights into the development and biological function of the lymphatic vasculature. *Genes e Development.* **16**, 773–783. (2002)

[7] – J. Bernier, E. J. Hall, Amato Giaccia. Radiation oncology: a century of Achievements. *Nature Rev. Câncer* **4**, 737-747 (2004).

[8] – Uma célula renegada: como o câncer começa / Robert A. Weinberg; tradução de Maria Luiza X. de A. Borges. – Rio de Janeiro: Rocco, 2000.

[9] – Introdução à biologia celular e molecular do câncer / L. M. Franks, N. M. Teich; [organização, revisão e tradução de Maria Mitzi Brentani, Roger Chammas]. – São Paulo: Roca, 1990.

- [10] – J. D. Watson, F. H. Crick. Molecular structure of nucleic acids; a structure for deoxyribose nucleic acid. *Nature*. **171**, 737–738 (1953).
- [11] – M. C. Oliveira, R. C. Soares, A. de L. L. Costa. Ação oncogênica do papilomavírus humano. *Rev. Bras. de Patol. Oral*. **1**, 29-38. (2002).
- [12] – J. Banchereau, A. K. Palucka. Dendritic cells as therapeutic vaccine against câncer. *Nature Rev. Immunol*. **5**, 296-306 (2005).
- [13] – R. Pardal, M. F. Clarke, S. J. Morrison. Applying the principles of stem-cell biology to cancer. *Nature Rev, Cancer* **3**, 895-902 (2003).
- [14] – L. A. Loeb, K. R. Loeb, J. P. Anderson. Multiple mutations and cancer. *PNAS* **100**, 776-781 (2003).
- [15] – *Biologia molecular da célula* / Bruce Alberts, Alexander Johnson, Julian Lewis, Martin Raff, Keith Roberts e Peter Walter; trad. Ana Beatriz Gorine et al - 4^a ed. Porto Alegre: Artmed, 2004.
- [16] – *A célula: uma abordagem molecular* / Geoffrey M. Cooper: trad. Itabajara da Silva Vaz Júnior et al – 2^a ed. Porto Alegre: Artmed Editora, 2001
- [17] – W. C. Hahn, R. A. Weinberg. Rules for making human tumor cells. *N. Engl. J. Med*. **347**, 1593-1603 (2002).
- [18] – J. Peto. Cancer epidemiology in the last century and the next decade. *Nature* **411**, 390-395 (2001).
- [19] – C. Guiot, P. Degiorgis, P. P. Delsant, P. Gabrile, T. S. Deisboeck. Does tumor growth follow a “universal law”? *J. Theo. Biol*. **225**, 147-151 (2003).

[20] – O. Sporns. Networks analysis, complexity, and brain functional. *Complex.* **8**, 56-60 (2003).

[21] – A.-L. Barabási, Z. N. Oltvai. Network biology: understanding the cell's functional organization. *Nature Rev. Genetics.* **5**, 101-113 (2004).

[22] – D. R. Rhodes, S. A. Tomlins, S Varambally, V. Mahavismo, T. Barrette, S. Kalyana-Sundaram, D. Ghosh, A. Pandey, A. M. Chinnaiyan. Probabilistic model of the human protein-protein interaction network. *Nature Biotech.* **23**, 951-959 (2005).

[23] – H. Jeong, S. P. Mason, A.-L. Barabási. Lethality and centrality in protein networks. *Nature.* **411**, 41-42 (2001).

[24] – H. Jeong, B. Tombor, R. Albert, Z. N. Oltvai, A.-L. Barabási, 2000. The large-scale organization of metabolic networks. *Nature.* **407**, 651-654.

[25] – Cigdem Gunduz, Bulent Yener, S. Humayun Gultekin. The cell graphs of cancer. *Bioinformatics* **20**, i145-i151 (2004).

[26] – Silvia Maria Gomes Caldeira. Caracterização da rede de signos lingüísticos: um modelo baseado no aparelho psíquico de Freud. Dissertação de mestrado, Faculdade Visconde de Cairu, Salvador – Ba (2005).

[27] – D. Gariascelli, G. Caldarelli, Lucian Pletronero. Universal scaling relations in food webs. **423**, 165-1680 (2003).

[28] – O. Sporn, D. R. Chialvo, M. Kaiser, Claus C. Hilgetag. Organization, development and function of complex brain networks. *Trends in Cogn. Scien.* **8**, 419-425 (2004).

[29] – V. M. Eguíluz, D. R. Chialvo, G. A. Cecchi, M. Baliki, V. Apkarian. Scale-Free brain functional networks. *Phis. Rev. Let.* **94**, 018102 (2005).

- [30] – S. Redner. How popular is your paper? An empirical study of the citation distribution. *Eur. Phys. J. B.*, **4**, 131-134 (1998).
- [31] – R. Albert, H. Jeng, A.-L. Barabási. Diameter of Word-Wide Web. *Nature*. **401**, 130-131 (1999).
- [32] – S. Li et al. A map of interactome network of the metazoan *C. elegans*. *Science* **303**, 540-543 (2004).
- [33] – F. Liljeros, C. R. Edling, L. A. N. Amaral, H. E. Stanley, Y. Åberg. The web of human sexual contacts. *Nature* **411**, 907-908 (2001)
- [34] – R. Ferrer i Cancho¹, R. V. Sole. The small world of human language. *Proc. R. Soc. Lond. B.* **268**, 2261-2265 (2001).
- [35] – Small worlds: the dynamics of network between order and randomness / Duncan J. Watts. Published by Princeton University Press – 1999
- [36] – Aspectos teóricos da computação / Cláudio L. Lucchesi, Imre Simon Istvan Simon, Janos Simon, Tomasz Kowaltowski, Rio de Janeiro, Instituto de Matemática Pura e Aplicada, 1979.
- [37] – Introduction to algorithms / Thomas H. Cormen, Charles E. Leiserson, Ronald L. Rivest, Clifford Stein, seconde edition, The Massachusetts Institute of Technology, 2001.
- [38] – L. A. N. Amaral, J. M. Ottino. Complex systems and networks: challenges and opportunities for chemical and biology engineers. *Chem. Engin. Scien.* **59**, 1653-1666 (2004)
- [39] – S. H. Strogatz. Exploring complex networks. *Nature*. **410**, 268-276 (2001).

- [40] – R. Albert, A.-L. Barabási. Statistical mechanics of complex networks. *Rev. of Mod. Phys.* **74**, 47-97 (2002).
- [41] – X. F. Wang, G. Chen. Complex network: small-world, scale-free and beyond. *IEEE Circuits and Systems Magazine*, **3**, 6-20 (2003).
- [42] – S. N. Dorogovtsev, J. F. F. Mendes. Evolution of networks. *Advances in Physics*, **51**, 1079-1187 (2002).
- [43] – Random Graph / Béla Bollobás – Second Edition, Cambridge University Press, 1985.
- [44] – D. J. Watts, S. H. Strogatz. Collective dynamics of ‘small-world network. *Nature*. **393**, 440-442 (1998).
- [45] – J. M. Kleinberg. Navigation in a small world. *Nature*. **406**, 845 (2000).
- [46] – M.E.J. Newman , D.J. Watts. Renormalization group analysis of the small-world network model. *Phys. Let. A*. **263**, 341–346 (1999).
- [47] – M.E.J. Newman , D.J. Watts. Scaling and percolation in the small-world network model. *Phys. Rev. E*. **60**, 7332-7342 (1999).
- [48] – R. Albert, H. Jeng, A.-L. Barabási. Error and attack tolerance of complex networks. *Nature*. **406**, 378-382 (2000).
- [49] – A.-L. Barabási, R. Albert. Emergence of scaling in random networks. *Science*. **286**, 509-512 (1999).
- [50] – C. Song, S. Havlin, N. A. Maske. Self-similarity of complex networks. *Nature*. **433**, 392-395 (2005).

- [51] – R. V. Solé, R. Ferrer-Cancho, J. M. Montoya, S. Valverde. Selection, tinkering and emergence in complex networks. *Complex*. **8**, 20-33 (2003).
- [52] – Theory and Applications of Cellular Automata / Stephen Wolfram. World Scientific, Singapura, 1986.
- [53] – Rejane Cristina Dorn. Estudo da recorrência de epidemias de sarampo através de um modelo de autômatos celulares. Dissertação de mestrado, UFBA, Salvador –Ba (2004).
- [54] – J. Smollet, H. Stettner. Computer simulation of tumor cell invasion by a stochastic growth model. *J. theo. Biol.* **160**, 63-72 (1993).
- [55] – A.-S. Qi, X. Zheng, C.-Y. Du, B.-S. An. A cellular automaton model of cancerous growth. *J. theo. Biol.* **161**, 1-12 (1993).
- [56] – J. L. Guisado, F. Jiménez-Morales, J. M. Guerra. Cellular automaton model for the simulation of laser dynamics. *Phys. Rev. E* **67**, 066708 (2003).
- [57] – X. Li, Q. Wu, R. Jiang. Cellular automaton model considering the velocity effect of a car on the successive car. *Phys. Rev. E.* **64**, 066128 (2001).
- [58] – A. A. Patel, E. T. Gawlinski, S. K. Lemieux, R. A. Gatenby. A cellular automaton model of early tumor growth and invasion: the effects of native tissue vascularity and increased anaerobic tumor metabolism. *J. theo. Biol.* **213**, 315-331 (2001).
- [59] – A. R. Kansal, S. Torquato, G. R. Harsh IV, E.A. Chiocca, T. S. Deisboeck. Simulated brain tumor growth dynamics using a three-dimensional cellular automaton. *J. theo. Biol.* **203**, 367-382 (2000).

[60] – A. R. Kansal, S. Torquato, G. R. Harsh IV, E.A. Chiocca, T. S. Deisboeck. Cellular automaton of idealized brain tumor growth dynamics. *BioSystems*. **55**, 119-127 (2000).

[61] – A. R. Kansal, S. Torquato, E.A. Chiocca, T. S. Deisboeck. Emergence of a subpopulation in a computational model of tumor growth. *J. theo. Biol.* **207**, 431-441 (2000).

[62] - Bernard M. Waxman. Routing of Multipoint Connections. *IEEE J. S. Areas Commun.*, **6**, 1671-1622 (1988).

[63] – C, completo e total – 3^a edição revista e atualizada. Hebert Schild; tradução e revisão técnica: Roberto Carlos Mayer. São Paulo: Pearson Makron Books, 1997.

[64] – Olaf Sporns, Guilio Tononi. Classes of network connectivity and dynamics. *Complex*. **7**, 28-38 (2002).

Apêndice A

Netneo

```
//#include <stdio.h>  
#include <stdlib.h>  
#include <math.h>  
#include "Grafo.h"
```

```

int rnd(long m);
#define RAND(x) ( ((double)rnd(100000)/100000)*(x) )
#define DESVQ(x,xq,n) (sqrt(((xq)/(n)-(((x)/(n))*((x)/(n))))))

#define MAX_ITE 1000

int Duplica(Grafo *Tumor,unsigned int Pai, char *Vest,double *Vrecur);
char Angio(Grafo *Tumor,unsigned int Pai, char *Vest, double *Vrecur, char *Vang);
int DuplicaDensidade(Grafo *Tumor,unsigned int Pai, char *Vest, double *Vrecur);
long IY;

int rnd(long m)
{
long M2=1073741824,IA=843314861,IC=453816693;
double NR;
IY=IY*IA+IC;
if(IY<0)IY=(IY+M2)+M2;
NR=IY*(0.5/M2);
return ((m+1)*NR);
}

int main(int argc, char** argv)
{
    unsigned int Semente;
    unsigned int Tam=0,TamR=0,TamT;
    unsigned int Iteracao=0;
    unsigned int Ncellm;           // Numero de celulas infectadas maximo
    unsigned int Ncell=0;         // Numero de celulas infectadas
    unsigned int Ncella=0;        // Numero de celulas infectadas na iteracao anterior
    unsigned int i;
    unsigned int *VInf;           // Vetor com a lista de celulas infectadas
    char *Vest;                   // Vetor com o estado de cada celula (0=normal, 1=Proliferativa, 2= nao
    proliferativa e 3=necrotica).
    char *Vang;                   // Vetor com o flag se =1 a celula ja gerou angiogenese.
    double *Vrecur;               // Vetor com a quantidade de recursos(nutrientes) para cada celula.
    unsigned char *Vtemp;
    unsigned *Vtvid;              // Vetor com tempo de vida de cada celula
    double Prob,Pcell;
    double RecI=0.0;              // Quantidade de recursos consumida por interacao por celula
    int N,Np=0,Nn=0,Nnp=0,Inf;

```

```

char DeltaT=2;           // Numero de iteracoes para o retardo na duplicacao           double
TVidMed=0;             // Tempo de vida medio por iteracao
int NTVmed=0;          // Numero de mortes por iteracao
int NAngi=0;           // Numero de angiogenesis por iteracao
int NDens=0;           // Numero de densidades por iteracao
char Tipo;             // Tipo da rede A (aleatoria) ou S (scale free)
char Angi;             // Se considera ou nao a angiogenese (A--> Considera)
char Dens;             // Se considera ou nao o aumento de densidade (D -> considera)
int Namos;            // Numero de amostras na rede
int *VNInt;           // vetor com o numero de iteracoes em cada amostra
int IteMed;           // numero de iteracoes media
int amo;
FILE *aSai,*atmp;
int Ite_min;
double VNcellI[MAX_ITE]; // Vetores para acumular resultados das amostras
double VNp[MAX_ITE];     //
double VNnp[MAX_ITE];   //
double VNn[MAX_ITE];    //
double VNnor[MAX_ITE];  //
double VNden[MAX_ITE];  //
double VNang[MAX_ITE];  //

double VNcellIQ[MAX_ITE]; // Vetores para acumular resultados das amostras Desvio
double VNpQ[MAX_ITE];    //
double VNnpQ[MAX_ITE];   //
double VNnQ[MAX_ITE];    //
double VNnorQ[MAX_ITE];  //
double VNdenQ[MAX_ITE];  //
double VNangQ[MAX_ITE];  //

Tam=TamT=atoi(argv[2]);
Prob=atof(argv[3]);
Pcell=atof(argv[4]);     // Percentual de celulas infectadas.
Tipo=argv[5][0];        // Se aleatoria ou ScaleFree (A ou S)
Angi=(argv[6][0]=='A');  // Considerando ou nao a angiogenese.
Dens=(argv[7][0]=='D');  // Considerando ou nao a o aumento de densidade.
Semente=atoi(argv[8]); // Semente do gerador de numero aleatorio
Namos=atoi(argv[9]);   // Numero de amostras
DeltaT=atoi(argv[10]); // Atraso temporal

```

```

srand(Semente);

aSai=fopen(argv[1],"w");

for(i=0;i<MAX_ITE;i++)          // Zera vetores de amostragem

    VNcell[i]=VNp[i]=VNnp[i]=VNn[i]=VNnor[i]=VNcellIQ[i]=VNpQ[i]=VNnpQ[i]=VNnQ[i]=VNnorQ[i]=VNden[i]=VNang[i]=VNdenQ[i]=VNangQ[i]=0;

    Ite_min=MAX_ITE;
    IteMed=0;
    for(amo=0;amo<Namos;amo++)
    {
fprintf(aSai,"Amostra %d\n",amo);
fprintf(aSai,"i\tNceli\tNp\tNnp\tNn\tNor\tNDens\tNAng\n");

        Tam=TamT;

        Grafo * Tumor = new Grafo();          //cria o objeto
        if (Tipo=='A')
            Tumor->NovaRedeAleatoria(Tam,Prob);          // Rede inicial aleatoria
        else if (Tipo=='S')
            Tumor->NovaRedeScaleFree(Tam,4); // Rede inicial Scalefree
        else if (Tipo=='M')
            Tumor->NovaRedeMundoPequeno(Tam,Prob); // Rede inicial Scalefree
        else
        {
            fprintf(stderr,"Erro: Tipo de rede incorreto (A/S)\n");
            exit(1);
        }
    }
//atmp=fopen("redeIni.dat","w");
//Tumor->imprimeSaida(atmp);
//Tumor->calculaClusterizacao();
//Tumor->calculaCaminhoMinimoMedioBin();
//Tumor->imprimeMedias( "meleca.dat");
//fclose(atmp);

// Fazer tambem para uma rede regular com 4 vizinhos.

// Recalcula tamanho da rede apenas para os nos conectados

```

```

// pois os nos desconectados nunca serao infectados
TamR=0; // Tamanho Real da Rede
for(i=0;i<Tam;i++){
    if(Tumor->Grau(i)>0)TamR++;
}
Tam=TamR;
Ncellm=Pcell/100*Tam; // calcula numero de celulas infectadas

// Aloca memoria para os Vetores auxiliares
VInf=(unsigned int *)malloc(Ncellm*sizeof(unsigned int)+1);
Vest=(char *)malloc(TamT*sizeof(char)+1);
Vang=(char *)malloc(TamT*sizeof(char)+1);
Vrecur=(double *)malloc(TamT*sizeof(double)+1);
Vtemp=(unsigned char *)malloc(TamT*sizeof(unsigned char)+1);
Vtvid=(unsigned *)malloc(TamT*sizeof(unsigned)+1);
VNInt=(int *)malloc(Namos*sizeof(int)+1);

for(i=0;i<TamT;i++){
    Vest[i]=0; // Todos normais
    Vang[i]=0; // Nunca geraram angiogenese
    Vrecur[i]=RAND(1); // Recursos aleatorios
    Vtemp[i]=DeltaT; // Define tempo de divisao celular
    Vtvid[i]=0; // Zera o tempo de vida das celulas
}

do{
    VInf[0]=(int)RAND(TamT); //escolhe a primeira vitima!
}while(Tumor->Grau(VInf[0])==0); // Apenas se ela estiver conectada
Vest[VInf[0]]=1;
Vtvid[VInf[0]]=1;

fprintf(stderr,"\n\nAmostra %d\n",amo+1);
fprintf(stderr,"grau=%d\n",Tumor->Grau(VInf[0]));
fprintf(stderr,"Tam=%d, Tamanho do cluster=%d\n",TamT,Tam);

Ncell=1;
Ncella=-1;
Np=1;
RecI=1.0/Tam; // Taxa de requisicao de recursos inicial
Iteracao=0;

```

```

Nnp=Nn=NDens=NTVmed=TVidMed=0;

// LACO PRINCIPAL
while (Ncell<Ncellm && Np!=0)
{
    N=Ncell;
    Ncella=Ncell;
    NAngi=0;
    NDens=0;
    for(i=0;i<=Ncell-1 && N<Ncellm;i++) // Para cada iteracao varre todas as infectadas
    {
        if(Vrecur[VInf[i]<RecI && Vest[VInf[i]]==1) // Caso os recursos sejam
insuficientes torna-se necrotica
            {
                if(Angi)
                {
                    if(!Vang[VInf[i]] &&
Angio(Tumor,VInf[i],Vest,Vrecur,Vang)) // caso consiga criar angiogenese nao torna-se necrotica
                    {
                        NAngi++;
                        goto NAO_NEGROSA;
                    }
                }
                Vest[VInf[i]]=3;
                Vtvid[VInf[i]]=Iteracao-Vtvid[VInf[i]]; // Calcula
tempo de vida
                Nn++;
                TVidMed+=Vtvid[VInf[i]]; //
tempo de vida medio
                NTVmed++;
            }
        NAO_NEGROSA:
        if(Vest[VInf[i]]==1) // Caso o estado da infectada seja proliferativa
duplica
            {
                if(Vtemp[VInf[i]] Vtemp[VInf[i]]--;
                else
                {
                    Inf=Duplica(Tumor,VInf[i],Vest,Vrecur);
                    if(Inf==-1 && Dens)
                    { // Caso nao consiga duplicar-se tenta
aumentar a densidade

```

```

                    Inf=DuplicaDensidade(Tumor,VInf[i],Vest,Vrecur);
                    if(Inf>=0) NDens++;
                }
                if(Inf==-1 )                // Caso nao consiga duplicar-se
                    {
                        Vest[VInf[i]]=2;
                        Nnp++;
                    }
                else
                    {
                        N++;                // contamina
                        VInf[N-1]=Inf;    // inclui na lista de infectadas
                        Vest[Inf]=1;      // muda o estado para
                    }
                //
                Vtemp[i]=DeltaT;
                Vtvid[Inf]=Iteracao;    // Guarda nascimento
            }
        }
    }
    Ncell=N;
    Recl=(double)(Ncell-Nn)/Tam;    // Aumenta a requisicao dos recursos na rede
    Np=Ncell-Nnp-Nn;
    VNcell[Iteracao]+=(double)Ncell/Tam;
    VNp[Iteracao]+=(double)Np/Tam;
    VNnp[Iteracao]+=(double)Nnp/Tam;
    VNn[Iteracao]+=(double)Nn/Tam;
    VNnor[Iteracao]+=(double)(Tam-Np-Nnp-Nn)/Tam;
    VNden[Iteracao]+=(double)NDens/Tam;
    VNang[Iteracao]+=(double)NAngi/Tam;

    VNcellQ[Iteracao]+=(double)Ncell/Tam*Ncell/Tam;
    VNpQ[Iteracao]+=(double)Np/Tam*Np/Tam;
    VNnpQ[Iteracao]+=(double)Nnp/Tam*Nnp/Tam;
    VNnQ[Iteracao]+=(double)Nn/Tam*Nn/Tam;
    VNnorQ[Iteracao]+=(double)(Tam-Np-Nnp-Nn)/Tam*(Tam-Np-Nnp-Nn)/Tam;
    VNdenQ[Iteracao]+=(double)NDens/Tam*NDens/Tam;
    VNangQ[Iteracao]+=(double)NAngi/Tam*NAngi/Tam;

```



```

ft%5.3f\n",i,VNcell[i]/Namos,ENcell,VNp[i]/Namos,ENp,VNnp[i]/Namos,ENnp,VNn[i]/Namos,ENn,VNnor[i]/Namos,
ENnor,VNden[i]/Namos,ENden,VNang[i]/Namos,ENang);
    }

    free(VNInt);
    fclose(aSai);
    return (0);
}

```

```

int Duplica(Grafo *Tumor,unsigned int Pai, char *Vest, double *Vrecur)
{
    int i;
    int tam,CelEsc=-1;
    double MaxRec=-99;
    tam=Tumor->Vertices();
    for(i=0;i<tam;i++) // Caso o vizinho nao seja o pai e seu estado seja normal, infecta-o
        if(i!=Pai && Tumor->GetMatBin(Pai,i) && Vest[i]==0)
            {
                if(Vrecur[i]>MaxRec){
                    MaxRec=Vrecur[i]; // Escolhe celula com maximo recurso.
                    CelEsc=i;
                }
            }
    return CelEsc; // Caso exista um maximo duplica para ele
}

```

```

int DuplicaDensidade(Grafo *Tumor,unsigned int Pai, char *Vest, double *Vrecur)
{
    int i,v;
    int tam,CelEsc=-1;
    unsigned int MinGrau=999999;
    tam=Tumor->Vertices();
    for(i=0;i<tam;i++) // Caso o vizinho nao seja o pai e seu estado seja normal, infecta-o
        if(i!=Pai && Tumor->GetMatBin(Pai,i) && Tumor->Grau(i)>1)
            {
                for(v=0;v<tam;v++){ // varre vizinho do viz. do pai para buscar menor grau
                    if(v!=i && Tumor->GetMatBin(i,v) && Vest[v]==0) {
                        if(Tumor->Grau(v)<MinGrau){
                            MinGrau=Tumor->Grau(v); // Escolhe celula com minimo
                            grau.
                            CelEsc=v;
                        }
                    }
                }
            }
}

```

```

        }
    }
    if (MinGrau>Tumor->Grau(Pai)) CelEsc=-1;
}
if(CelEsc>=0)
{
    Tumor->SetMatBin(CelEsc,Pai,1);
    Tumor->SetMatBin(Pai,CelEsc,1);
    Tumor->grau[Pai]++;
    Tumor->grau[CelEsc]++;
    Tumor->nArestas++;
}
return CelEsc; // Caso exista um minimo duplica para ele
}
char Angio(Grafo *Tumor,unsigned int Pai, char *Vest, double *Vrecur, char *Vang)
{
    int i;
    int tam,CelEsc=-1,Inf;
    double MinRec=999;
    tam=Tumor->Vertices();
    for(i=0;i<tam;i++) // Caso o vizinho nao seja o pai e seu estado seja normal, busca nele
    {
        if(i!=Pai && Tumor->GetMatBin(Pai,i) && Vest[i]==1 && !Vang[i])
        {
            if(Vrecur[i]<MinRec){
                MinRec=Vrecur[i]; // Escolhe celula com minimo recurso.
                CelEsc=i;
            }
        }
    }
    if(MinRec!=999) // Caso exista um minimo infectado vai para ele
    {
        Vang[Pai]=1;
        if(Angio(Tumor,CelEsc,Vest,Vrecur,Vang))
        {
            Vrecur[Pai]+=(RAND(1-Vrecur[Pai]));
            return 1;
        }
    }
    Inf=Duplica(Tumor,Pai,Vest,Vrecur); // Busca vizinho com maximo recurso
    if(Inf>=0)

```

```
{
    Vang[Pai]=1;
    Vrecur[Pai]+=(RAND(1-Vrecur[Pai]));
    return 1;
}
else
{
    Vang[Pai]=0;
    return 0;
}
}
```