

Angiogênese Tumoral e Padronização Vascular: Um Modelo Matemático

MAURÍCIO SOARES¹; ALEXANDRE DIEHL²; RUI TRAVASSO³

¹Universidade Federal de Pelotas – mms@student.fisica.uc.pt

²Universidade Federal de Pelotas – diehl@ufpel.edu.br

³Universidade de Coimbra – rui.travasso@gmail.com

1. INTRODUÇÃO

A angiogênese, termo cunhado em 1787 por John Hunter para denotar o crescimento de vasos sanguíneos a partir de vasos existentes (HUNTER, 1787), desde a sua descoberta tem estimulado a curiosidade de cientistas sobre a sua complexa fisiologia e a vasta presença em fenômenos biológicos. A sua importância deve-se principalmente quando os mecanismos reguladores são alterados, ocasionando desordens como a hipervascularização ou ainda a insuficiência de vascularização (CARMELIET, 2003). Atualmente existem mais de meia centena de patologias catalogadas cuja angiogênese exerce papel fundamental, de forma a motivar uma busca incessante pelo desenvolvimento de novos tratamentos baseados na supressão ou promoção da angiogênese, através de conhecidas proteínas pró e anti-angiogênicas (RAFII, 2002).

Assim, este trabalho é fruto da necessidade de encontrar melhor entendimento sobre os mecanismos biofísicos envolvidos na angiogênese. Para isso, utilizou-se o modelo proposto por TRAVASSO et al. (2011) para estudar a padronização vascular no fenômeno da angiogênese. Implementou-se o modelo no espaço tridimensional, de forma a possibilitar simulações de neovascularizações em tumores sólidos e em patologias oculares, como a retinopatia e a maculopatia. A primeira preocupação deste projeto foi buscar uma forma de aperfeiçoar a implementação do código, visando máxima performance computacional, de forma a permitir o estudo de sistema na escala macroscópica em um tempo computacional hábil.

Por conseguinte, após as melhorias computacionais propostas, pensou-se em contribuições a nível do modelo, apresentando-se a problemática do cálculo do fluxo sanguíneo em morfologias complexas, como redes vasculares. Assim, propôs-se a utilização de um algoritmo de *thinning* para extrair o esqueleto das redes vasculares, composto pelas linhas médias de cada um dos seguimentos vasculares obtidos, sem prejuízo topológico (MA and SONKA, 1995; PALÁGYI et al., 1998).

Neste trabalho, apresentar-se-á alguns dos resultados preliminares obtidos até aqui.

2. METODOLOGIA

O modelo para angiogênese proposto por TRAVASSO et al. (2011) utiliza uma teoria do campo médio, baseada na energia funcional livre de Ginzburg-Landau, de forma a definir um parâmetro de ordem que distingue o tecido endotelial da matriz extracelular. Ou seja, utilizando essa teoria consegue-se tratar trivialmente os problemas de condições de fronteira e continuidade entre as interfaces endotélio-estroma. Soma-se ainda um termo

proliferativo, com uma taxa de proliferação proporcional a concentração de fator angiogênico,

$$\partial_t \phi = M \nabla^2 (-\phi + \phi^3 - \varepsilon \nabla^2 \phi) + \alpha_p(T) \phi \Theta(\phi) \phi \quad (3.1)$$

Assim, necessita-se ainda descrever a dinâmica da concentração de fator angiogênico, ou seja, uma equação que regule a produção, a difusão e o consumo de proteínas originadas na matriz extracelular por células que requerem oxigênio. A constante de difusão irá depender das isoformas proteicas estudadas. As isoformas dividem-se em dois grupos: ligantes de heparina e difusíveis. Proteínas heparina-ligantes implicam em uma maior aderência a matriz extracelular, devido a capacidade de ligações dos peptídeos com a heparina, refletindo-se em uma constante de difusão como função da posição espacial.

$$\partial_t T_i = \nabla(D_i(\mathbf{r}) \nabla T_i) - \alpha_T T_i \Theta(\phi) \quad (3.2)$$

A componente microscópica do modelo refere-se a migração das células endoteliais. Primeiramente, as células endoteliais são definidas por esferas caracterizadas por um raio celular e um parâmetro de ordem ϕ_c . Essas células são ativadas de acordo com a via de sinalização Delta-Notch, realizando a comunicação através da produção e inibição de proteínas nas vinhanças da célula ativa. As células ativas são deslocadas de acordo com uma velocidade quimiotática.

$$\vec{v} = \chi \nabla T \left[1 + \left(\frac{G_M}{|\nabla T|} - 1 \right) \Theta(|\nabla T| - G_M) \right]. \quad (3.3)$$

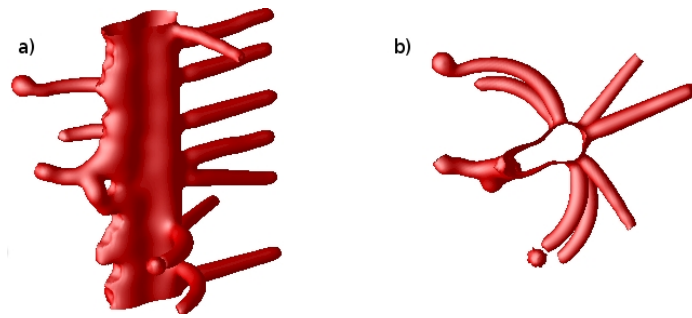
O código foi implementado na linguagem Fortran90 e paralelizado em MPI, inserido dentro do projeto Octopus. Os resultados foram obtidos no cluster Milipeia no Laboratório de Computação Avançada da Universidade de Coimbra.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A obtenção dos resultados aqui expostos deu-se através de condições iniciais definidas por um vaso sanguíneo em formato cilíndrico, circundado por fontes de fator angiogênico a uma distância máxima para a difusão de oxigênio ($d = 25 \mu m$). Foram ainda utilizadas condições de fronteira periódicas.

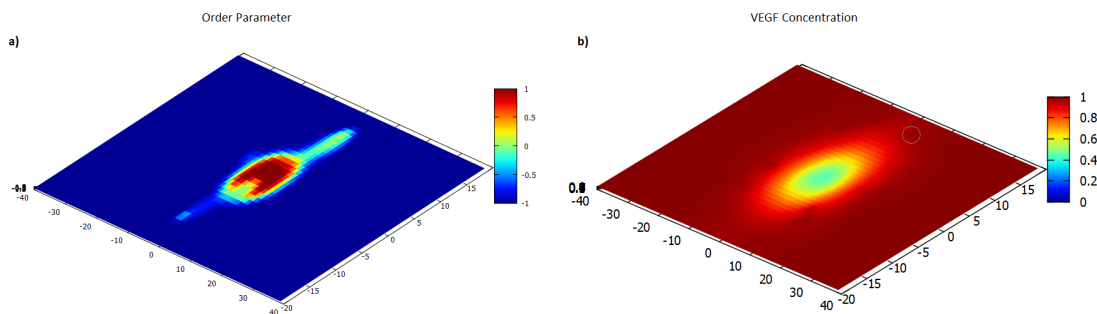
A figura 3.1 mostra dois tipos de angiogênese, a por *splitting*, que ocorre quando um vaso sanguíneo possui diâmetro suficiente para dividir-se em dois, e a angiogênese por *sprouting* que recebe o nome devido a formação de novas ramificações a partir de um capilar existente. Observou-se que para um coeficiente de proliferação celular baixo as neovasculaturas apresentam-se com um diâmetro reduzido, fazendo com que a probabilidade dos novos vasos sanguíneos também ramifiquem seja muito baixa, por não haver material endotelial suficiente. Dados que estão de acordo com os resultados obtidos por TRAVASSO et al. (2011) para o modelo bidimensional.

Figura 3.1: Baixa taxa de proliferação celular ($\alpha_p = 0.055$)



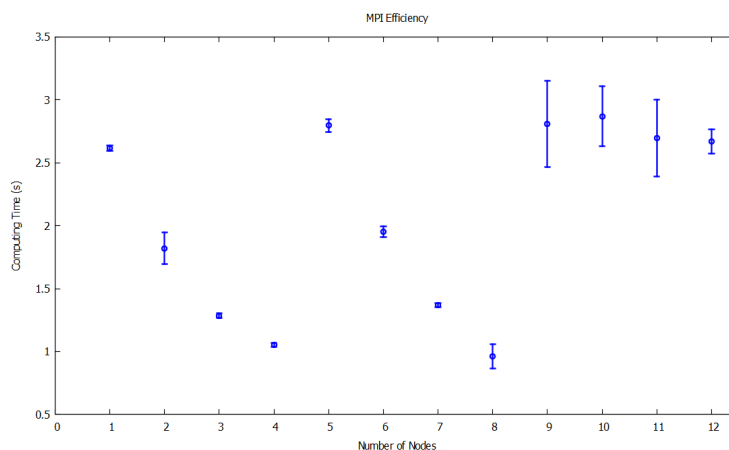
A figura 3.1 a) mostra o aparecimento de uma anastomose, à esquerda na imagem, onde um vaso sanguíneo absorveu uma célula endotelial de ponta fazendo com que apenas um vaso continuasse a crescer (bifurcação).

Figura 3.2: Crescimento de um vaso sanguíneo na direção de uma fonte de VEGF



A figura 3.2 mostra o estabelecimento de um novo vaso sanguíneo na direção de uma fonte de VEGF (circulada em cinza), ou seja, as células endoteliais movem-se na direção de maior gradiente de fator pró-angiogênico (quimiotaxia).

Figura 3.4: Gráfico de eficiência computacional



A figura 3.4 mostra o gráfico do tempo computacional gasto para execução do código em função do número de processadores em paralelo. Observa-se que a eficiência computacional depende de um equilíbrio entre o tempo de *overhead*, dado pela troca de informações entre os processadores, e o tempo de cálculo de cada um deles. Por isso, aparecem “números mágicos” de processadores que maximizam a performance e minimizam a comunicação entre nodos.

4. CONCLUSÕES

Os resultados parciais obtidos são promissores, a implementação encontra-se com um ganho em eficiência computacional relevante quando comparado com versões anteriores do código, mesmo em série. Obteve-se padrões morfológicos e fisiológicos coerentes com resultados prévios da literatura. Espera-se até ao final do projeto implementar-se o cálculo do fluxo sanguíneo, utilizando o método de *thinning*, e publicar a versão estável do código em paralelo.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

CARMELIET, P. Angiogenesis in health and disease. **Nature Medicine**, v.9, n.6, p. 653-660, 2003.

CARMELIET, P.; JAIN, R. K. Angiogenesis in cancer and other diseases. **Nature**, Nature Publishing Group, v. 407, n. 6801, p. 249-257, 2000.

HUNTER, J. **Lectures on the Principles of Surgery**, Vol. 1. Longon, 1787.

MA, M; SONKA, M. A fully parallel 3D thinning algorithm and its applications. **Computer vision and image understanding**, v. 64, n.3, 1996.

PALÁGYI; KÁLMÁN; KUBA, A. "A 3D 6-subiteration thinning algorithm for extracting medial lines. **Pattern Recognition Letters**, v. 19, n.7, 1998.

RAFII, S.; LYDEN, D.; BENEZRA, R.; HATTORI, K.; HEISSIG, B. Vascular and haematopoietic stem cells: novel targets for anti-angiogenesis therapy? **Nature Reviews Cancer**, Nature Publishing Group, v. 2, n. 11, p. 826-835, 2002.

TRAVASSO, R. D. M.; POIR_E, E. C.; CASTRO, M.; RODRIGUEZ-MANZANEQUE, J. C.; HERNÁNDEZ-MACHADO, A. Tumor angiogenesis and vascular patterning: A mathematical model. **PLoS ONE**, Public Library of Science, v. 6, n. 5, 2011.