

ΕΙΔΙΚΟ ΑΡΘΡΟ SPECIAL ARTICLE

Μαθηματικά μοντέλα δημιουργίας, ανάπτυξης και μετάστασης του καρκίνου

Τα επιστημονικά δεδομένα αποκαλύπτουν ότι, για την κατανόηση της συμπεριφοράς των όγκων, αυτοί δεν πρέπει πλέον να θεωρούνται ως μια μεμονωμένη συλλογή από ομοιόμορφα καρκινικά κύτταρα, αλλά ως τμήμα μιας «δυναμικής κοινωνίας» τόσο φυσιολογικών όσο και μεταλλαγμένων κυττάρων με διαφορετικές μεταξύ τους μεταλλάξεις. Τις περισσότερες φορές, η ανάπτυξη του καρκίνου είναι αποτέλεσμα μιας αδυναμίας του ανοσιακού συστήματος να υπερβεί επιτυχώς τις προκαλούμενες από διάφορους παράγοντες μεταλλάξεις. Στην πραγματικότητα, μετά από τη δημιουργία μιας καρκινικής εστίας, εγκαθίσταται μια μικροσκοπική ισορροπία μεταξύ του καρκίνου και της ανοσιακής δραστηριότητας, η οποία μάλιστα με τη λήψη θεραπείας μπορεί να διαταραχθεί σε βάρος της ανοσιακής απάντησης, παρακλύδοντας το ανοσιακό σύστημα στην προσπάθεια, αν όχι πλήρους υποστροφής, τουλάχιστον περιορισμού του όγκου. Η καρκινογένεση αρχίζει με τη συσσώρευση πολλών γενετικών αλλαγών που προάγουν τη γενετική αστάθεια, με αποτέλεσμα διαταραχές της φυσιολογικής κυτταρικής διαφοροποίησης και γένεση ενός ή περισσότερων καρκινικών κλώνων, με διάρκεια ζωής ανάλογη του πλεονεκτήματος επιβίωσης που τους προσφέρουν οι μεταλλάξεις τις οποίες φέρουν. Η ανάπτυξη των νεοπλασματικών αυτών κλώνων πραγματοποιείται με υψηλότερους ρυθμούς από αυτή των φυσιολογικών κυττάρων, καθώς τα καρκινικά κύτταρα με τις προσαρμοστικές αποκρίσεις που αναπτύσσουν (φαινόμενο "Warburg", τόνωση της αγγειογένεσης) καθιστούν τον πληθυσμό τους βιώσιμο παρά τη διαρκή συσσώρευση των κυττάρων του. Φυσικά, ο διηθητικός και μεταστατικός φαινότυπος, δηλαδή η ανάπτυξη μηχανισμών διάσπασης της μεσοκυττάριας ουσίας και η διασπορά των κυττάρων του όγκου σε απομακρυσμένες εστίες, είναι αυτό που καθιστά ένα μεταλλαγμένο κύτταρο καρκινικό και, όπως αποδεικνύεται, η αύξηση του ρυθμού πολλαπλασιασμού έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση του βάθους διήθησης στη μεσοκυττάρια ουσία. Σκοπός της παρούσας ανασκόπησης είναι η αναφορά των βασικότερων διαδικασιών που περιλαμβάνει η καρκινογένεση και η επεξήγησή τους με βάση μαθηματικά μοντέλα, τα οποία προέκυψαν από συμπεράσματα προηγούμενων εργασιών.

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα κύτταρα κάθε ιστού επηρεάζονται και αλληλεπιδρούν συνεχώς με τη βιοχημική, τη μηχανική και τη βιολογική κατάσταση του μικροπεριβάλλοντός τους.¹ Η διατήρηση ομοιόστασης σε επίπεδο ιστού απαιτεί την καθολική απόκριση όλων των κυττάρων του σε σήματα προερχόμενα από το εσωτερικό του ιστού και τον περιβάλλοντα χώρο, ενώ διαταραχές στην αντίληψη, στη μεταφορά ή στην απάντηση των κυττάρων στα διάφορα εξωκυττάρια σήματα μπορεί να οδηγήσουν σε νεοπλασματική εξαλλαγή,

δηλαδή σε ανώμαλη και ανεξέλεγκτη ανάπτυξη του ιστού, κατάσταση που χαρακτηρίζεται ως νεόπλασμα ή όγκος.² Οι όγκοι μπορεί να είναι καλοήθεις, προ-κακοήθεις ή κακοήθεις, ενώ όταν καθίστανται κακοήθεις ονομάζονται «καρκίνος».³ Ακριβέστερα, η έννοια καρκίνος υποδηλώνει παθολογική οντότητα η οποία σύμφωνα με τη σύγχρονη βιολογία χαρακτηρίζεται από τα εξής γνωρίσματα: Αυτάρκεια σε αυξητικά μηνύματα, αποφυγή της απόπτωσης, έλλειψη ευαισθησίας σε σήματα ανασταλτικά της ανάπτυξης, απεριόριστη δυνατότητα πολλαπλασιασμού, επαγωγή αγγειογένεσης, διήθηση ιστών και μετάσταση.^{4,5}

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2014, 31(3):365-371
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2014, 31(3):365-371

Μ. Κιάκου,
Ν. Χολής,
Ν. Τσουκαλάς

Κλινική Παθολογικής Ογκολογίας,
401 Γενικό Στρατιωτικό Νοσοκομείο
Αθηνών, Αθήνα

Mathematical models for tumor
creation, development and
metastasis

Abstract at the end of the article

Λέξεις ευρητηρίου

Ανάπτυξη
Καρκίνος
Μαθηματικά μοντέλα
Μετάσταση
Νεόπλασμα

Υποβλήθηκε 20.7.2013

Εγκρίθηκε 3.9.2013

Ενώ τα χαρακτηριστικά γνωρίσματα του καρκίνου που αναφέρονται παραπάνω επικεντρώνονται στις ιδιότητες των καρκινικών κυττάρων, στην *in vivo* ανάπτυξη του καρκίνου οι περιβαλλοντικοί παράγοντες διαδραματίζουν τον πλέον σημαντικό ρόλο, κυρίως στη μετάβαση από το φυσιολογικό κύτταρο σε καλοήγη όγκο ή ακόμη και σε καρκίνο.⁶ Η εστίασή μας στο υπόλοιπο της παρούσας ανασκόπησης θα γίνει στην αναφορά κάποιων από τις βασικότερες διαδικασίες που εμπλέκονται στην καρκινογένεση, καθώς και στην κατανόησή τους με τη βοήθεια μαθηματικών μοντέλων ανάλυσης, συγκεντρώνοντας παράλληλα συμπεράσματα προηγούμενων εργασιών.

2. ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ ΜΕΤΑΤΡΟΠΗΣ ΤΟΥ ΥΓΙΟΥΣ ΦΑΙΝΟΤΥΠΟΥ ΣΕ ΕΠΕΚΤΑΤΙΚΟ

2.1. Μετασηματισμός και έναρξη

Στους πολυκύτταρους οργανισμούς, τα κύτταρα συνεργάζονται σε ένα πολύ καλά καθορισμένο αναπτυξιακό πρόγραμμα. Ο καρκίνος είναι μια διαταραχή αυτής της αρμονικής συνύπαρξης, όπου τα καρκινικά κύτταρα μεταλλάσσονται σε μια κατάσταση μη συντονισμένου και μη ελεγχόμενου πολλαπλασιασμού. Το πρώτο βήμα στην εξέλιξη προς καρκίνο περιλαμβάνει τη συσσώρευση πολλών γενετικών αλλαγών σε διαδοχικές κυτταρικές διαιρέσεις. Αυτό διευκολύνεται από την «αθανατοποίηση» των κυττάρων (ικανότητα να διαιρούνται απεριόριστα), για παράδειγμα, μέσω ενεργοποίησης της τελομεράσης. Επίσης, μπορεί να περιλαμβάνει την ενεργοποίηση ογκογονιδίων, π.χ. *c-Myc* και *Ras*, την αδρανοποίηση ογκοκατασταλτικών γονιδίων, π.χ. *p53* και αλλαγές στην έκφραση γονιδίων ρυθμιστικών της απόπτωσης.^{7,8} Φαίνεται ότι μόνο 3–12 μεταλλάξεις είναι ικανές να παράγουν έναν καρκινικό κλώνο κυττάρων, ενώ οι υπόλοιπες μεταλλάξεις συμβαίνουν αργότερα, κάτω από την πίεση εξωτερικών παραγόντων.

Η σωματική επιλογή έχει ένα διπλό ρόλο στην εμφάνιση του καρκίνου στους πολυκύτταρους οργανισμούς. Αφ' ενός επιδρά θετικά στον καρκίνο αυξάνοντας τον πληθυσμό των κυττάρων που έχουν μεταλλάξεις στα ογκοκατασταλτικά γονίδια και στα ογκογονίδια και αφ' ετέρου επιδρά αρνητικά, περιορίζοντας τα κύτταρα τα οποία εμφανίζουν ενδεχόμενες επιβλαβείς μεταλλάξεις.⁹ Ωστόσο, η οργάνωση των ιστών σε μικρά τμήματα δεν επιτρέπει την ταχεία εξάπλωση των μεταλλάξεων στα ογκογονίδια και στα ογκοκατασταλτικά γονίδια αλλά προάγει τη γενετική αστάθεια.⁹

Η γενετική αστάθεια είναι ένα πολύ σημαντικό στοιχείο των καρκινικών κυττάρων. Υπάρχουν αρκετές αναλυτικές τεχνικές που χρησιμοποιούνται σε αναπτυξιακά γενετικά μοντέλα της ογκογένεσης.¹⁰ Οι εν λόγω τεχνικές περιλαμ-

βάνουν μεθόδους για την επιλογή σημαντικών γενετικών γεγονότων και την κατασκευή γραφικών μοντέλων, τα οποία μπορούν να χρησιμοποιηθούν για να πραγματοποιηθούν προβλέψεις σχετικά με το ποιο γενετικό γεγονός τείνει να εμφανιστεί νωρίτερα, ποια τείνουν να εμφανιστούν μαζί και την πιθανή σειρά εμφάνισης των γεγονότων. Μια ποικιλία από γενετικά γεγονότα μπορεί να χρησιμοποιηθεί με τα γραφικά μοντέλα, περιλαμβανομένων των χρωμοσωματικών ελλείψεων (ανευπλοειδία), αυξήσεων, απαλοιφών, θραύσεων, καθώς και μικρών μεταλλάξεων και αλλαγών στη μεθυλίωση.¹⁰

Τα μαθηματικά μοντέλα της πληθυσμιακής οικολογίας εξετάζουν τους όγκους όχι ως μια μεμονωμένη συλλογή από μεταλλαγμένα κύτταρα, αλλά ως τμήμα μιας δυναμικής ανταγωνιστικής κοινωνίας καρκινικών και φυσιολογικών κυττάρων.¹¹ Η σχετική προσέγγιση ερευνά το μηχανισμό με τον οποίο ένας μικρός κλώνος νεοπλασματικών κυττάρων είναι ικανός να αντικαταστήσει έναν πολύ μεγαλύτερο και προηγούμενος σταθερό πληθυσμό από φυσιολογικά κύτταρα, παρά την αριθμητική υπερίσχυση των τελευταίων και τις ανασταλτικές επιδράσεις του περιβάλλοντος ξενιστή.¹² Τα συγκεκριμένα μοντέλα βλέπουν τον καρκίνο ως έναν ιστό από αλληλεπιδρώντα καρκινικά και φυσιολογικά κύτταρα με πολλαπλά πιθανά αποτελέσματα. Θεωρούν επίσης τα κακοήγη νεοπλάσματα ως ένα τελικό κοινό μονοπάτι από πολλούς πιθανούς συνδυασμούς αθροισμένων γενετικών βλαβών και την έκφραση του φαινοτυπικού αποτελέσματός τους, το οποίο επηρεάζεται σαφώς από τη δυναμική των αλληλεπιδρώντων πληθυσμών. Η ανάλυση προβλέπει την αλληλουχία και τα είδη των φαινοτυπικών αλλαγών που είναι απαραίτητα για μια νεοπλασματική ανάπτυξη και καταδεικνύει ποικίλες στρατηγικές για την επιβίωση και τη διήθηση του όγκου.¹³ Συμπερασματικά, το μοντέλο αυτό καταλήγει στο ότι η βασική βλάβη στον καρκίνο είναι η γενετική αστάθεια και πως τα παρατηρούμενα σε κάθε περίπτωση χαρακτηριστικά έχουν συλλεγεί από πολλαπλές γενετικές επαναλήψεις, επειδή αυτά αντιπροσωπεύουν ιδιότητες οι οποίες επιτρέπουν στους υποπληθυσμούς να πολλαπλασιάζονται μέσα στο μοναδικό δικό τους μικροπεριβάλλον και να κυριαρχούν μέσω της φυσικής επιλογής.¹⁴

Η γενετική αστάθεια πρέπει να θεωρείται περισσότερο ως ένας ρυθμός, παρά ως μια κατάσταση, που δηλώνει την πιθανότητα εμφάνισης μιας συγκεκριμένης μετάλλαξης στο γενετικό υλικό ενός κυττάρου κατά τη διάρκεια του χρόνου.¹⁵ Όπως φαίνεται, υπάρχει ένα όριο γενετικής αστάθειας το οποίο είναι ανεκτό από τα καρκινικά κύτταρα προκειμένου να είναι ικανά να υπερβούν κάποιους φραγμούς επιλογής. Όταν το όριο αυτό επιτευχθεί, ο πολύ ασταθής πληθυσμός καρκινικών κυττάρων καθίσταται ανίκανος να διατηρήσει τη γενετική του πληροφορία, με αποτέλεσμα να επέρχεται μια μείωση στη συνολική αύξηση του όγκου.¹⁵

Φαίνεται τελικά ότι το πρόβλημα που δημιουργεί η γενετική αστάθεια είναι οι διαταραχές της φυσιολογικής κυτταρικής διαφοροποίησης.¹⁶ Αυτό αποδεικνύεται και από το γεγονός ότι χρησιμοποιώντας παράγοντες οι οποίοι προάγουν τη διαφοροποίηση, όπως διάφορους χημικούς παράγοντες ή την ιονίζουσα ακτινοβολία, είναι πιθανό να αναχαιτιστεί ο ανεξέλεγκτος πολλαπλασιασμός των καρκινικών κυττάρων. Υψηλές συγκεντρώσεις τέτοιων παραγόντων μπορεί να προκαλέσουν μείωση της αύξησης του κυτταροπλάσματος και συνεπώς αναστολή της διαφοροποίησης. Χαρακτηριστικό παράδειγμα είναι η χορήγηση βιταμίνης D, όπου τα αποτελέσματα είναι καλύτερα όταν χορηγείται για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα σε μικρότερες συγκεντρώσεις.¹⁶

2.2. Νεοπλασματική ανάπτυξη

Η νεοπλασματική ανάπτυξη χαρακτηρίζεται από ένα ρυθμό ανάπτυξης υψηλότερο από τον κανονικό, συνήθως χαμηλότερες απ' ό,τι φυσιολογικά διατροφικές απαιτήσεις, καθώς και απώλεια της ικανότητας αναστολής της ανάπτυξης. Τα καρκινικά κύτταρα ενδέχεται να αντιμετωπίσουν υποξία, οξύτητα και περιορισμένη θρεπτική διαθεσιμότητα κατά την ανάπτυξή τους, κι έτσι έχουν αναπτύξει προσαρμοστικές αποκρίσεις προκειμένου να αντιμετωπίσουν το μεταβολικό αλλά και άλλους τύπους stress.¹⁷ Κάτω από φυσιολογικές συνθήκες, τα κύτταρα χρησιμοποιούν τον κύκλο του Krebs για την παραγωγή ATP, αλλά τα καρκινικά κύτταρα εξυπηρετούν το μεταβολισμό τους με υψηλή κατανάλωση γλυκόζης και παραγωγή γαλακτικού οξέος («φαινόμενο Warburg»).^{18,19} Μια προσαρμοστική απάντηση, προκειμένου να διασφαλιστεί ο επαρκής εφοδιασμός με γλυκόζη, είναι η τόνωση της αγγειογένεσης στα πλησιέστερα αγγεία και η μετανάστευση των καρκινικών κυττάρων γύρω από τα εν λόγω αγγεία.²⁰ Στη συγκεκριμένη φάση, τα καρκινικά κύτταρα μπορεί να παράγουν χημειο-ελκυσιακούς παράγοντες προκειμένου να προσελκύσουν στρωματικά κύτταρα, όπως είναι τα μακροφάγα, στην περιοχή του όγκου, τα οποία παρέχουν με τη σειρά τους περισσότερους αυξητικούς παράγοντες στον όγκο. Έτσι, τα καρκινικά κύτταρα μπορούν να αναπτύξουν διάφορες στρατηγικές μεταβολικής προσαρμογής, οι οποίες καθιστούν τον όγκο βιώσιμο παρά τη διαρκή συσσώρευση των κυττάρων του.²¹ Οι σημαντικότερες οδοί μεταγωγής σήματος που εμπλέκονται στον έλεγχο της ανάπτυξης και του πολλαπλασιασμού των καρκινικών κυττάρων είναι η οδός του TGF-β και η οδός του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (EGF).²² Οι συγκεκριμένες οδοί ρυθμίζουν και άλλες διαδικασίες, όπως είναι η κυτταρική διαίρεση, η διαφοροποίηση, η κινητικότητα, η προσκόλληση και ο θάνατος των κυττάρων.²³

Ένας κακοήθης όγκος είναι ένα δυναμικό μίγμα καρκινικών (παρέγχυμα) και υγιών (στρώμα) κυττάρων. Αυτά τα διαφορετικά κύτταρα ανταγωνίζονται για τις πηγές τροφής αλλά και συνεργάζονται προκειμένου να διατηρήσουν τη βιωσιμότητα του όγκου. Συνεπώς, οι όγκοι είναι ταυτόχρονα οικολογικές κοινωνίες κυττάρων αλλά και ενιαίοι ιστοί. Δεδομένου ότι κάθε μετάλλαξη ενός μόνο κυττάρου οδηγεί σε ένα μικρό αριθμό απογόνων, αρχικά πολύ λίγοι νεοεμφανιζόμενοι υποπληθυσμοί επιβιώνουν για μεγάλο χρονικό διάστημα. Προτείνεται λοιπόν ένα μαθηματικό μοντέλο ενός ετερογενούς πρωτοπαθούς νεοπλάσματος, για να προβλέψει και να εξερευνήσει το ρόλο της φυσικής επιλογής στην εξέλιξη του όγκου. Το εν λόγω μοντέλο είναι ένα σύστημα από μη γραμμικές διαφορικές εξισώσεις που επεξεργάζονται τη μάζα δύο διαφορετικών τύπων κυττάρων του παρεγχύματος και τη μάζα των αγγειακών ενδοθηλιακών κυττάρων, από τα οποία δημιουργούνται νέα αγγεία για τον όγκο.²⁴ Το αποτέλεσμα προβλέπει την πιθανότητα ενός υπερόγκου, με εστίαση στα ταχέως πολλαπλασιαζόμενα κύτταρα του παρεγχύματος τα οποία διηθούν και καταστρέφουν τμήμα ή όλο τον όγκο, πιθανόν πριν καταστεί αυτός κλινική οντότητα. Το μοντέλο αποτελεί την πρώτη προσπάθεια σκιαγράφησης του ανταγωνισμού ανάμεσα στα κύτταρα του παρεγχύματος σε έναν αγγειοβριθή όγκο.²⁴

Ένα άλλο μοντέλο μετράει την εμφάνιση και την πιθανότητα επιβίωσης μεμονωμένων υποπληθυσμών για μεγάλα χρονικά διαστήματα. Στο μοντέλο αυτό, μόνο ο ανταγωνισμός μεταξύ των κλώνων λαμβάνεται υπ' όψη και δεν υπάρχουν αποτελέσματα συνεργασίας.²⁵ Κάτω από αυτές τις συνθήκες, η πιθανότητα εμφάνισης ενός υποπληθυσμού βρέθηκε να ακολουθεί μια σιγμοειδή καμπύλη με βάση το βαθμό των αλλαγών στο ρυθμό της κυτταρικής διαίρεσης. Η ύπαρξη και η επίδραση ακόμη και δύο κλωνικών πληθυσμών μέσα σε έναν όγκο φαίνεται να είναι πιθανή και συνεπώς η πρόγνωση βασιζόμενη στην υπόθεση ενός μονοκλωνικού όγκου φαίνεται ανακριβής. Σημαντικό είναι ότι η εμφάνιση κλώνων χωρίς κανένα εμφανές πλεονέκτημα επιβίωσης υπαγορεύει ότι η συνύπαρξη κλώνων μπορεί να προκύψει ως αποτέλεσμα ανταγωνισμού. Οι αλληλεπιδράσεις ενός όγκου μεταξύ πολλών κλώνων είναι υπεύθυνες τόσο για την κυτταρική διήθηση, όσο και για πολλά από τα δυσμενή χαρακτηριστικά τους, όπως είναι η ταχεία ανάπτυξη αντίστασης στη θεραπεία.

Συμπερασματικά, το μοντέλο υποστηρίζει ότι η γνώση των συγκεκριμένων υποπληθυσμών κάθε όγκου είναι αναγκαία τόσο για την ανταπόκριση στη θεραπεία όσο και για την πρόγνωση.²⁵ Ο συντελεστής επίσης της ποικιλοτήτας των καρκινικών κυττάρων ενός όγκου φαίνεται ότι μεγεθύνει το χρόνο που χορηγείται ένας συγκεκριμένος χημειοθεραπευτικός παράγοντας.²⁶

Στους πρώιμους όγκους, ο ανταγωνισμός μεταξύ των διαφόρων υποτύπων είναι ακόμη πιο έντονος, γεγονός που δεν επιτρέπει την εξαγωγή μέσων όρων για τη συμπεριφορά του πληθυσμού, όπως στους κλινικά εμφανείς όγκους.²⁷ Το μοντέλο που έχει προταθεί για τους πρώιμους όγκους, λοιπόν, περιγράφει τη δραστηριότητα των ξεχωριστών κυττάρων και τη συνεχή εξέλιξή τους μέσα στο μικροπεριβάλλον τους. Το συγκεκριμένο μοντέλο χρησιμοποιεί ένα αυτόματο κυτταρικό πρότυπο για να περιγράψει τις αλληλεπιδράσεις κυττάρου με κύτταρο, ενώ παράλληλα μοντελοποιεί τη συνεχή αλληλεπίδραση με το μικροπεριβάλλον με διαφορετικές εξισώσεις. Εξετάζεται επίσης ο ρόλος της πυκνότητας των αγγείων του ιστού-ξενιστή και του μεταβολισμού του όγκου στη διαδικασία μετατροπής ενός μικρού αριθμού μεταλλαγμένων κυττάρων κλώνου σε διηθητικό όγκο. Οι αλλαγές στη συγκέντρωση της γλυκόζης και των ιόντων υδρογόνου στο μικροπεριβάλλον διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην εξέλιξη των πρώιμων όγκων σε διηθητικούς. Συγκεκριμένα, η υψηλή συγκέντρωση ιόντων υδρογόνου συνδράμει στην ανάπτυξη του όγκου και στη διήθηση.²⁷

2.3. Αγγειογένεση

Αρχικά, οι όγκοι είναι ανάγγειοι και βασίζουν την ανάπτυξή τους αποκλειστικά στο οξυγόνο και στα θρεπτικά συστατικά που προσφέρονται σε αυτούς με διάχυση από τα γειτονικά αιμοφόρα αγγεία. Όταν όμως το μέγεθός τους αυξηθεί τόσο, ώστε τα θρεπτικά συστατικά να μην επαρκούν για την περαιτέρω ανάπτυξή τους, τα καρκινικά κύτταρα αντιδρούν ταχέως στην υποξία με την έκφραση των γονιδίων που κωδικοποιούν αγγειογενετικούς παράγοντες (TAFs, VEGF και bFGF).²⁸ Έτσι, επάγεται η αγγειογένεση μέσα στη μάζα του όγκου, ενώ ενδοθηλιακά κύτταρα μεταναστεύουν στο εσωτερικό του.²⁹

Η κατανόηση της κινητικής ανάπτυξης των καρκινικών κυττάρων είναι πολύ σημαντική για την ανάπτυξη νέων, πιο αποτελεσματικών θεραπειών. Εξ αιτίας της έλλειψης των κλινικών δεδομένων στα ασυμπτωματικά στάδια, έχει εκτιμηθεί ότι στους περισσότερους συμπαγείς όγκους του ανθρώπου μεσολαβούν δύο ή τρεις δεκαετίες από την πρώτη μετάλλαξη μέχρι την κλινική εμφάνιση του νεοπλασματος.⁶ Η συνεχής πρόοδος του καρκίνου οδηγεί τελικά σε τοπική διήθηση του όγκου και μετάσταση, που εξαρτάται από τον κάθε τύπο καρκίνου. Ανεξάρτητα από τις διαφορετικές μάζες και το χρόνο ανάπτυξης σε κάθε πολυκύτταρο οργανισμό, όλοι μοιράζονται ένα κοινό μοτίβο ανάπτυξης. Το γεγονός αυτό μπορεί να εξηγηθεί με ένα κοινό τμηματικό μοντέλο στην αγγειογένεση στο κάθε είδος.³⁰

Τα περισσότερα από τα υπάρχοντα μαθηματικά μοντέλα για την ανάπτυξη των όγκων και τη νεοαγγειογένεση που

σχετίζεται με τον καρκίνο δεν λαμβάνουν υπ' όψη την αιματική ροή.³¹ Ένα μοντέλο που έχει προταθεί, προσπαθεί να δείξει πώς η αιματική ροή και η ετερογένεια των ερυθρών αιμοσφαιρίων επηρεάζουν την ανάπτυξη τόσο των φυσιολογικών όσο και των καρκινικών κυττάρων. Η πλέον σημαντική παρατήρηση είναι ότι η περιβαλλοντική ανομοιογένεια περιορίζει δραματικά την ικανότητα των κακοήθων κυττάρων να αναπτυχθούν και να διηθήσουν τους υγιείς ιστούς. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι δημιουργούνται περιοχές με πολύ χαμηλή συγκέντρωση οξυγόνου, στις οποίες δεν μπορούν να επιβιώσουν ούτε τα καρκινικά κύτταρα αλλά ούτε και τα φυσιολογικά. Στην περίπτωση που υπάρχει καλά οργανωμένο αγγειακό δίκτυο και κατ' επέκταση επαρκής παροχή οξυγόνου, τότε ευοδώνεται ο πολλαπλασιασμός των καρκινικών κυττάρων, τα οποία στη συνέχεια διηθούν τους φυσιολογικούς ιστούς. Συμπερασματικά, η ανομοιομορφία στην παροχή θρεπτικών συστατικών, η οποία δημιουργείται από την ανομοιογένεια στη ροή του αίματος, έχει μεγάλη επίδραση στον πολλαπλασιασμό και στη διήθηση ενός όγκου.³¹

2.4. Διήθηση

Τα χαρακτηριστικά του διαφοροποιημένου κυττάρου είναι συνήθως αυστηρά ελεγχόμενα από μια ποικιλία γενετικών τοπικών και ορμονικών παραγόντων. Όταν χαθεί ο εν λόγω έλεγχος και ένα κύτταρο αρχίσει να διαιρείται συνεχώς, διαταράσσεται η σύνδεσή του με τα γειτονικά κύτταρα, διασπάται η περιβάλλουσα μεσοκυττάρια ουσία, το κύτταρο μεταναστεύει και συνεπώς ο ξενιστής ευρίσκεται σε κίνδυνο ανάπτυξης ενός κακοήθους όγκου.³² Τέτοιοι όγκοι είναι επιθετικοί, έχουν υψηλό ρυθμό μεταβολισμού, είναι ορμονικά ενεργοί και είναι ικανοί να διηθήσουν τους πέριξ υγιείς ιστούς και να διασπαρούν οπουδήποτε. Οι ακολουθίες των αλλαγών που οδηγούν ένα φυσιολογικό κύτταρο στο να καταστεί καρκινικό και διηθητικό σχετίζονται μεταξύ τους και πιθανόν εμφανίζονται με έναν τμηματικό τρόπο, με τη μία μετάλλαξη να ακολουθεί την άλλη.³³ Οι συγκεκριμένες μεταλλάξεις επιδρούν στην προσκολλησιμότητα των κυττάρων, στην ικανότητά τους να εκκρίνουν ένζυμα που διασπούν τη μεσοκυττάρια ουσία και στην ικανότητα για ανεξάρτητο πολλαπλασιασμό. Ο διηθητικός φαινότυπος εμπεριέχει μεταλλάξεις οι οποίες προκαλούν μεταβολές σε όλα τα παραπάνω. Οι συγκεκριμένες γενετικές μεταβολές σχετίζονται συχνά με αλλαγές στη σύσταση των υποδοχέων της κυτταρικής επιφάνειας.³⁴

Τα καρκινικά κύτταρα εισβάλλουν στους περιβάλλοντες ιστούς είτε μεμονωμένα είτε σε μικρές ομάδες. Εκκρίνουν ένζυμα που αποσυνθέτουν την εξωκυττάρια ουσία δημιουργώντας περάσματα και μεθίστανται διά μέσου των

αιμοφόρων ή των λεμφικών αγγείων. Ακόμη, τα κακοήθη κύτταρα ακολουθούν το μονοπάτι της μικρότερης αντίστασης, της λιγότερης τοξικότητας και της μεγαλύτερης προσέλευσης από αναπληρώσιμες τροφικές πηγές, αποφεύγοντας παράλληλα περιοχές με μεγάλο μηχανικό εγκλεισμό και επιβλαβείς μεταβολίτες, ενώ τείνουν να ακολουθήσουν μονοπάτια ή δρόμους που έχουν δημιουργηθεί από τα όμοιά τους κύτταρα.³⁵

Για τη μελέτη της διήθησης των κακοήθων όγκων αναπτύχθηκε ένα μαθηματικό μοντέλο βασισμένο σε θερμοδυναμικούς παράγοντες. Σε αυτό γίνεται εξομοίωση του πληθυσμού των κακοήθων κυττάρων, τα οποία αλληλεπιδρούν μεταξύ τους, τόσο εξ αιτίας της ομοτυπικής όσο και της ετεροτυπικής προσκόλλησης. Παράλληλα, εξομοιώνεται και η έκκριση πρωτεολυτικών ενζύμων και κατ'επέκταση η δημιουργία τυχαίας βαθμίδωσης της συγκέντρωσής τους. Με τον τρόπο αυτόν διερευνάται η επίδραση των αλλαγών στην προσκόλληση μεταξύ κυττάρων στη διαδικασία της διήθησης. Φαίνεται ότι η προσκόλληση κυττάρου με κύτταρο έχει μικρότερη επίδραση στη διήθηση σε σχέση με την προσκόλληση του κυττάρου με τη μεσοκυττάρια ουσία και αυτό αυξάνει το ρυθμό έκκρισης των πρωτεολυτικών ενζύμων και τη συνέργεια της τυχαίας δράσης στην προαγωγή της διήθησης.³⁶ Επίσης, στη μοντελοποίηση αυτή συμπεριλήφθηκε ο πολλαπλασιασμός και αναπτύχθηκε ένας αλγόριθμος για την κυτταρική διαίρεση, στον οποίο ο ρυθμός των μιτωτικών διαιρέσεων σχετίζεται με τις αλλαγές στη σχετική ομοτυπική και ετεροτυπική προσκολλησιμότητα. Έτσι, αποδείχθηκε ότι η αύξηση του ρυθμού πολλαπλασιασμού έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση του βάθους διήθησης στη μεσοκυττάρια ουσία.³⁴

Τα καρκινικά κύτταρα σε όγκους όπως του μαστού, του πνεύμονα ή το μελάνωμα διηθούν νωρίς το περιβάλλον παρέγχυμα. Το γεγονός αυτό καθιστά αδύνατη την αφαίρεση όλου του όγκου, επιβαρύνοντας την πρόγνωση των ασθενών. Σε μια εργασία, αναπτύσσεται ένα μοντέλο που διερευνά τη δυναμική της κυτταρικής κινητικότητας και της συσσώρευσης των κυττάρων, με την υπόθεση ότι οι όγκοι συμπεριφέρονται ως ένα δυναμικό σύμπλεγμα από αυτοοργανούμενα βιοσυστήματα. Στο εν λόγω μοντέλο τα εικονικά κύτταρα μεταναστεύουν ελκόμενα από υψηλές συγκεντρώσεις θρεπτικών συστατικών, αποφεύγοντας τις περιοχές με πολύ πληθυσμό και με υψηλά επίπεδα τοξικών μεταβολιτών. Ένα χαρακτηριστικό της συγκεκριμένης μοντελοποίησης είναι η ικανότητα των κυττάρων να αναζητούν παράλληλα, τοπικά και γενικά. Αν υπερισχύει η γενική αναζήτηση, το αποτέλεσμα είναι μικρός αριθμός από μεγάλες ομάδες κυττάρων τα οποία εμφανίζουν ταχεία εξάπλωση αλλά μικρότερο χρόνο ζωής. Από την άλλη πλευρά, αν

υπερισχύει η τοπική αναζήτηση υφίστανται πολλές μικρές ομάδες κυττάρων με μεγαλύτερο χρόνο ζωής και βραδύτερο ρυθμό εξάπλωσης. Συμπερασματικά, τα καρκινικά κύτταρα μοντελοποιούνται ως ανεξάρτητοι παράγοντες που ακολουθούν μια βαθμιαία διαδικασία αναζήτησης με βασικά στοιχεία την κατεύθυνση της κινητικότητας και τη δυναμική της συσσώρευσης των κυττάρων.³⁷

Τι είναι όμως αυτό που τελικά επηρεάζει τη μορφολογία των όγκων; Όπως αποδεικνύεται, η ιστολογική μορφολογία των όγκων σχετίζεται με συγκεκριμένες λειτουργικές ιδιότητες των καρκινικών κυττάρων. Σύμφωνα με ένα μαθηματικό μοντέλο που έχει προταθεί, ο βαθμός της κυτταρικής διαίρεσης, η μετανάστευση και ο θάνατος των καρκινικών κυττάρων φαίνεται να επηρεάζονται από αυτοκρινικούς και παρακρινικούς παράγοντες. Το συγκεκριμένο μοντέλο δείχνει ότι η μορφολογία των όγκων καθορίζεται τελικά από τις ιδιότητες των κυττάρων τους και τις αλληλεπιδράσεις τους με το μικροπεριβάλλον τους.³⁸

2.5. Απομακρυσμένες μεταστάσεις

Με τον όρο «μετάσταση» εννοείται η διασπορά των όγκων, που εξελίσσεται σε δημιουργία ενός ή περισσότερων όγκων σε νέες εστίες, όπου ευδοκιμούν τα μεταστατικά καρκινικά κύτταρα. Ένα δυναμικό μοντέλο για την εκτίμηση του μεγέθους των μεταστατικών εστιών έχει προταθεί και περιγράφεται από μια εξίσωση, η οποία προβλέπει τον αποικισμό από κύτταρα και την ανάπτυξη της κάθε αποικίας.^{39,40} Συγκεκριμένα, το μαθηματικό αυτό μοντέλο επηρεάζεται από το ρυθμό ανάπτυξης του όγκου, την τμηματική διάμετρο των αγγείων τα οποία τροφοδοτούν τα καρκινικά κύτταρα και το ρυθμό αποικισμού, ενώ θα μπορούσε να είναι δυναμικά χρήσιμο για το σχεδιασμό εξατομικευμένων θεραπειών για τον κάθε ασθενή. Για την επιλογή βέλτιστης θεραπείας της μεταστατικής νόσου, λοιπόν, είναι αναγκαία η εκτίμηση του μεγέθους της μεταστατικής αποικίας και η πρόβλεψη της διασποράς των εν λόγω αποικιών, ενώ για την εκτίμηση της αποτελεσματικότητας της εφαρμοζόμενης θεραπείας απαραίτητη είναι μια ποσοτική πρόβλεψη των μεταστάσεων.⁴¹

Η κίνηση των κυττάρων διά μέσου των οδών μετάστασης είναι μια πολύ περίπλοκη διαδικασία που περιλαμβάνει την επεξεργασία χημικών και μηχανικών σημάτων από το περιβάλλον, ενδοκυττάριας βιοχημικές διαδικασίες και μετάφραση ενδοκυττάρων και εξωκυττάρων σημάτων σε μια μηχανική απόκριση.^{42,43} Τα κύτταρα «κολυμπούν» σύμφωνα με μια ελεγχόμενη ακολουθία σχηματικών αλλαγών, αλλά παραμένουν ακόμη άγνωστες οι λεπτομέρειες σε μοριακό επίπεδο αυτής της μετανάστευσης.⁴⁴

3. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Γεγονός είναι ότι οι μελέτες που αναφέρθηκαν και τα χρησιμοποιούμενα σε αυτές μαθηματικά μοντέλα, αντιμετωπίζοντας τους όγκους από διάφορες οπτικές γωνίες, έχουν επιτύχει να κωδικοποιήσουν με κάποιον υποτυπώδη, ακόμη, τρόπο την καρκινική ανάπτυξη και τη μετάσταση. Η εν λόγω κωδικοποίηση δεν έχει βρει ακόμη πρακτική εφαρμογή, συνδράμει όμως τους ερευνητές να διεισδύουν στην παθογένεια της ογκογένεσης και της καρκινικής

διασποράς και να γνωρίσουν σε βάθος την ενιαία παθολογική οντότητα της νεοπλασματικής νόσου χωρίς να τους απασχολούν θέματα εντόπισης. Φυσικά, γίνεται προσπάθεια να αποκτηθεί η σχετική γνώση, γιατί αναμένεται να λειτουργήσει καθοριστικά στην εξέλιξη της θεραπείας των όγκων. Εκτός του ότι θα αποκαλυφθεί πού παρακωλύεται η δράση των ήδη χρησιμοποιούμενων θεραπειών, ενδεχομένως η κατανόηση της παθοφυσιολογίας τους να δώσει την ευκαιρία για ανάπτυξη νέων καινοτόμων θεραπειών.

ABSTRACT

Mathematical models for tumor creation, development and metastasis

M. ΚΙΑΚΟΥ, N. CHOLIS, N. ΤΣΟΥΚΑΛΑΣ

Department of Medical Oncology, 401 General Military Hospital of Athens, Athens, Greece

Archives of Hellenic Medicine 2014, 31(3):365–371

Scientific data indicate that for the secrets of tumor behavior to be elucidated, tumors should not be regarded as a single collection of identical tumor cells, but as part of a “dynamic society” consisting of both normal and mutant cells, which differ also in their types of mutation. The development of cancer is considered to be the consequence of the inability of the immune system to successfully overcome the mutations that occur as a result of a variety of factors. After the creation of a small cancer-cell society, a fine balance between the cancer and the immune system is installed. This balance can easily be disturbed after chemotherapy, which in addition to acting on the tumor also impairs the immune response, by preventing its innate efforts, if not to eradicate the tumor, at least to limit its progression. Carcinogenesis starts with the accumulation of multiple genetic alterations that promote genetic instability, resulting in the disruption of normal cell differentiation and the genesis of one or more tumor clones, which have a life span proportional to the survival advantage offered by the specific mutations. The development of these neoplastic clones occurs at a higher rate than that of normal cells, because cancer cells develop adaptive responses (the “Warburg” phenomenon, increment of angiogenesis) which make their population viable despite the continuing accumulation of cells. The invasive and metastatic phenotype, characterized by the development of mechanisms of invasion into the extracellular matrix, dispersion and establishment of tumor cells at remote sites, is what turns a mutant into a cancerous cell. An increased proliferation rate usually results in increased depth of invasion into the extracellular matrix. This is a review of the basic mechanisms of carcinogenesis and their explanation with reference to mathematical models derived from the findings of other researchers.

Key words: Cancer, Development, Mathematical models, Metastasis, Neoplasm

Βιβλιογραφία

1. DE SOUSA M. Microenvironment to a lymphoid cell is nothing more than interaction with its neighbours. *Adv Exp Med Biol* 1976, 66:165–169
2. ANONYMOUS. The tumor microenvironment – its characterization, modification and clinical implications. Proceedings of an international workshop. Granada, Spain, September 23–25, 1994. *Acta Oncol* 1995, 34:289–451
3. TRIOLOVA. Nineteenth century foundations of cancer research advances in tumor pathology, nomenclature, and theories of oncogenesis. *Cancer Res* 1965, 25:75–106
4. ANONYMOUS. Cancer biology. I. Induction, regulation, immunology and therapy. *Adv Pathobiol* 1976, 2:1–69
5. POLLACK R. Cancer biology. *Science* 1978, 201:248
6. NEWMARK P. Cell and cancer biology meld. *Nature* 1984, 307:499
7. SILVERA D, FORMENTI SC, SCHNEIDER RJ. Translational control in cancer. *Nat Rev Cancer* 2010, 10:254–266
8. SACHDEVA M, MOYY. *p53* and *c-myc*: How does the cell balance “yin” and “yang”? *Cell Cycle* 2009, 8:1303
9. MICHOR F, FRANK SA, MAY RM, IWASA Y, NOWAK MA. Somatic selection for and against cancer. *J Theor Biol* 2003, 225:377–382
10. RADMACHER MD, SIMON R, DESPER R, TAETLE R, SCHÄFFER AA, NELSON MA. Graph models of oncogenesis with an applica-

- tion to melanoma. *J Theor Biol* 2001, 212:535–548
11. DEVLADAR HP, GONZALEZ JA. Dynamic response of cancer under the influence of immunological activity and therapy. *J Theor Biol* 2004, 227:335–348
 12. OPRIŞAN S, ARDELEAN A, FRANGOPOLO P. Self-organization and competition in the immune response to cancer invasion: A phase-orientated computational model of oncogenesis. *Bioinformatics* 2000, 16:96–100
 13. FOLKMAN J, HAHNFELDT P, HLATKY L. Cancer: Looking outside the genome. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2000, 1:76–79
 14. GATENBY RA. Models of tumor-host interaction as competing populations: Implications for tumor biology and treatment. *J Theor Biol* 1995, 176:447–455
 15. SOLÉ RV, DEISBOECK TS. An error catastrophe in cancer? *J Theor Biol* 2004, 228:47–54
 16. VON WANGENHEIM KH, PETERSON HP. Control of cell proliferation by progress in differentiation: Clues to mechanisms of aging, cancer causation and therapy. *J Theor Biol* 1998, 193:663–678
 17. STEIN I, NEEMAN M, SHWEIKI D, ITIN A, KESHET E. Stabilization of vascular endothelial growth factor mRNA by hypoxia and hypoglycemia and coregulation with other ischemia-induced genes. *Mol Cell Biol* 1995, 15:5363–5368
 18. WARBURG O. On the origin of cancer cells. *Science* 1956, 123:309–314
 19. KIM JW, DANG CV. Cancer’s molecular sweet tooth and the Warburg effect. *Cancer Res* 2006, 66:8927–8930
 20. MILLER DL, DIBBENS JA, DAMERT A, RISAU W, VADAS MA, GOODALL GJ. The vascular endothelial growth factor mRNA contains an internal ribosome entry site. *FEBS Lett* 1998, 434:417–420
 21. JONES RG, THOMPSON CB. Tumor suppressors and cell metabolism: A recipe for cancer growth. *Genes Dev* 2009, 23:537–548
 22. KRETZSCHMAR M, DOODY J, TIMOKHINA I, MASSAGUÉ J. A mechanism of repression of TGFbeta/Smad signaling by oncogenic Ras. *Genes Dev* 1999, 13:804–816
 23. MASSAGUÉ J, GOMIS RR. The logic of TGFbeta signaling. *FEBS Lett* 2006, 580:2811–2820
 24. NAGY JD. Competition and natural selection in a mathematical model of cancer. *Bull Math Biol* 2004, 66:663–687
 25. KANSAL AR, TORQUATO S, CHIOCCA E, DEISBOECK TS. Emergence of a subpopulation in a computational model of tumor growth. *J Theor Biol* 2000, 207:431–441
 26. CHEN WY, ANNAMREDDY PR, FAN LT. Modeling growth of a heterogeneous tumor. *J Theor Biol* 2003, 221:205–227
 27. PATEL AA, GAWLINSKI ET, LEMIEUX SK, GATENBY RA. A cellular automaton model of early tumor growth and invasion. *J Theor Biol* 2001, 213:315–331
 28. ANDERSON AR, CHAPLAIN MA. Continuous and discrete mathematical models of tumor-induced angiogenesis. *Bull Math Biol* 1998, 60:857–899
 29. IAGARU A, GAMBHIR SS. Imaging tumor angiogenesis: The road to clinical utility. *AJR Am J Roentgenol* 2013, 201:W183–W191
 30. GUIOT C, DEGIORGIS PG, DELSANTO PP, GABRIELE P, DEISBOECK TS. Does tumor growth follow a “universal law”? *J Theor Biol* 2003, 225:147–151
 31. ALARCÓN T, BYRNE HM, MAINI PK. A cellular automaton model for tumour growth in inhomogeneous environment. *J Theor Biol* 2003, 225:257–274
 32. NICOLSON GL. Tumor microenvironment: Paracrine and autocrine growth mechanisms and metastasis to specific sites. *Front Radiat Ther Oncol* 1994, 28:11–24
 33. STETLER-STEVENSON WG, AZNAVOORIAN S, LIOTTA LA. Tumor cell interactions with the extracellular matrix during invasion and metastasis. *Annu Rev Cell Biol* 1993, 9:541–573
 34. TURNER S, SHERRATT JA. Intercellular adhesion and cancer invasion: A discrete simulation using the extended Potts model. *J Theor Biol* 2002, 216:85–100
 35. MANSURY Y, DEISBOECK TS. The impact of “search precision” in an agent-based tumor model. *J Theor Biol* 2003, 224:325–337
 36. SEFTOR RE, SEFTOR EA, GEHLSSEN KR, STETLER-STEVENSON WG, BROWN PD, RUOSLAHTI E ET AL. Role of alpha v beta 3 integrin in human melanoma cell invasion. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992, 89:1557–1561
 37. MANSURY Y, KIMURA M, LOBO J, DEISBOECK TS. Emerging patterns in tumor systems: Simulating the dynamics of multicellular clusters with an agent-based spatial agglomeration model. *J Theor Biol* 2002, 219:343–370
 38. SMOLLE J, STETTNER H. Computer simulation of tumor cell invasion by a stochastic growth model. *J Theor Biol* 1993, 160:63–72
 39. YAKOVLEV AY, BOUCHER K, DISARIO J. Modeling insight into spontaneous regression of tumors. *Math Biosci* 1999, 155:45–60
 40. BOUCHER K, PAVLOVA LV, YAKOVLEV AY. A model of multiple tumorigenesis allowing for cell death: Quantitative insight into biological effects of urethane. *Math Biosci* 1998, 150:63–82
 41. IWATA K, KAWASAKI K, SHIGESADA N. A dynamical model for the growth and size distribution of multiple metastatic tumors. *J Theor Biol* 2000, 203:177–186
 42. MITCHISON TJ, CRAMER LP. Actin-based cell motility and cell locomotion. *Cell* 1996, 84:371–379
 43. MILLNER LM, LINDER MW, VALDES R Jr. Circulating tumor cells: A review of present methods and the need to identify heterogeneous phenotypes. *Ann Clin Lab Sci* 2013, 43:295–304
 44. FRIEDL P, ZALLEN JA. Dynamics of cell-cell and cell-matrix interactions in morphogenesis, regeneration and cancer. *Curr Opin Cell Biol* 2010, 22:557–559
- Corresponding author:*
 N. Tsoukalas, 10–12 Gennimata street, GR-115 24 Athens, Greece
 e-mail: tsoukn@yahoo.gr