

# Modelagem Matemática e Computacional para a Ação das Células-Tronco na Manutenção e Regeneração de Tecidos Vivos

N. M. Gualberto<sup>1</sup>

DPPG, CEFET-MG, 30510-000, Belo Horizonte/MG.

C. H. C. Moreira<sup>2</sup>

DMAT, ICEX, UFMG, 30123-970, Belo Horizonte/MG

**Resumo.** Neste trabalho apresentamos um modelo computacional para estudar a ação de células-tronco na manutenção e regeneração de tecidos vivos. Simulamos a dinâmica populacional de células em um tecido vivo com e sem a participação de células-tronco dos pontos de vista de regulação de tamanho e estabilização da qualidade genética. No cenário com células-tronco algumas células novas são geradas sem qualquer encurtamento de telômeros herdado, ao lado daquelas resultantes da mitose de células especializadas do tecido e que já carregam alguma perda telomérica em suas linhagens. Observamos que o modelo com atividade de células-tronco é consideravelmente mais capaz de manter o tamanho da população por tempo longo. Também verificamos que a ação das células-tronco preserva a boa qualidade genética média, ao passo que tecidos sem esse ingrediente mostram degeneração genética contínua ao longo do tempo.

**Palavras-chave:** células-tronco, dinâmica populacional, simulação.

---

<sup>1</sup>neila@dppg.cefetmg.br

<sup>2</sup>cmoreira@mat.ufmg.br.

## 1. Introdução

As células são as unidades estruturais e funcionais dos organismos vivos, formando diferentes tecidos e órgãos. Representam a menor porção de matéria viva dotada de autoduplicação independente através de *mitose*, processo por meio do qual uma célula-mãe origina duas células-filha com as mesmas informações genéticas armazenadas nos cromossomos (Blasco, 2007).

Na fase de embrião, todos os tecidos do corpo humano são gerados por *células-tronco* (CTs) embrionárias dotadas de extrema plasticidade. Já os tecidos vivos adultos são constituídos majoritariamente por *células especializadas* (CEs), nas quais características específicas são desenvolvidas através da super-expressão de determinados setores de seu genoma e da sub-expressão de outros (Cookson, 2005). Porém, sabe-se hoje que nos tecidos adultos também é possível encontrar reservatórios de células-tronco não-especializadas e sabe-se que a função dessas CTs é auxiliar na reposição celular (Soares, 2005). Após a mitose, CTs filhas podem manter suas características de plasticidade ou, sob certos estímulos bioquímicos, se diferenciar para assumir funções especializadas dentro do tecido.

A duplicação do material genético da célula-mãe, que ocorre nas etapas iniciais da mitose, por ser um processo complexo e minucioso carrega certa probabilidade de erro. E nem sempre todos os erros ocorridos durante a mitose podem ser corrigidos. Isso implica na incorporação gradual de mutações ao acervo genético das células-filhas, sobretudo daquelas que pertencem a linhagens que já passaram por um grande número de divisões celulares. Aí reside uma importante via de conexão entre o envelhecimento e o comportamento celular maligno (Pinho, 2000). Para preservar a integridade genética, com o tempo as CEs perdem a capacidade de se dividir e entram em *senescência* (Priour e Peeper, 2008).

Os telômeros são estruturas protéicas especializadas presentes nas extremidades dos cromossomos e responsáveis por sua proteção. Devido às limitações inerentes ao processo de replicação do DNA, cada divisão celular

acarreta a perda de uma pequena parte de seqüência telomérica herdada pelas células-filhas (Weinberg, 1998; Cano, 2006). Dessa forma, o número de divisões celulares por que já passou determinada linhagem de células somáticas normais fica marcado no encurtamento dos telômeros.

A perda telomérica não é imediatamente um problema para a célula, mas o acúmulo de perdas pode levar à instabilidade cromossômica (Pinho, 2000; Weinberg, 1998). Para evitar que células com alta probabilidade de apresentar anomalias genéticas continuem se dividindo, o processo de mitose deixa de acontecer quando o comprimento dos telômeros atinge um limite crítico. Leonard Hayflick (1965) mostrou que células cultivadas *in vitro* se reproduziam cerca de 50 vezes antes de morrer. Células-tronco são exceções para essa regra, sendo capazes de se dividir indefinidamente sem o encurtamento dos telômeros e assim mantendo sua qualidade genética.

Neste trabalho introduzimos dois modelos computacionais para a simulação de tecidos vivos, em cada um dos quais é levado em consideração o número de mitoses acumuladas em cada linhagem celular.

## 2. Objetivos

Este trabalho tem como objetivo comparar as capacidades de manutenção e regeneração em um modelo sem a introdução das CTs e em um modelo com a introdução das CTs. Dessa forma discutiremos o papel das células-tronco na manutenção estrutural e funcional dos tecidos celulares adultos, assim como na preservação de sua qualidade genética contra o acúmulo de mutações resultantes de erros durante a duplicação do material genético.

## 3. Metodologia

Em nossa modelagem usaremos tempo discreto, com o incremento  $\Delta t$  correspondendo à duração típica de uma mitose celular. A população de células pertencentes a linhagens com  $n$  mitoses ( $n$ -ésimo estágio) no instante

$t$  será representada por  $P_n(t)$ , com  $n \in \{0, 1, \dots, H\}$ , sendo  $H$  o limite de Hayflick fixado em 50.

No modelo sem células-tronco (designado como SCT) variações na população podem ocorrer apenas devido às mitoses e à mortalidade das células. Cada mitose de uma célula-mãe no  $n$ -ésimo estágio diminui  $P_n$  em uma unidade e aumenta  $P_{n+1}$  em duas unidades. Por simplicidade, vamos admitir que a taxa de mitose celular, representada por  $\alpha$ , não dependa de  $n$ . Após ser atingido o limite de Hayflick as células entram em senescência e não se dividem mais. Também vamos adotar a hipótese simplificadora da mortalidade espontânea acontecer com taxa  $\beta$  igual para todas as populações celulares em todos os estágios, inclusive para aquelas já em senescência. Todas as taxas são mantidas constantes ao longo do tempo. Seguindo essa prescrição, a dinâmica populacional é descrita pelo conjunto a seguir de equações de evolução.

$$\begin{aligned}
 P_0(t+1) &= (1 - \beta - \alpha)P_0(t), \\
 P_1(t+1) &= (1 - \beta - \alpha)P_1(t) + 2\alpha P_0(t), \\
 &\vdots \\
 P_n(t+1) &= (1 - \beta - \alpha)P_n(t) + 2\alpha P_{n-1}(t), \\
 &\vdots \\
 P_{H-1}(t+1) &= (1 - \beta - \alpha)P_{H-1}(t) + 2\alpha P_{H-2}(t), \\
 P_H(t+1) &= (1 - \beta)P_H(t) + 2\alpha P_{H-1}(t).
 \end{aligned} \tag{3.1}$$

O conjunto de equações (3.1) pode ser escrito em forma matricial por meio de uma matriz de transição triangular inferior, com elementos não-nulos somente na diagonal principal e na diagonal logo abaixo.

Nosso segundo modelo (designado como CCT) toma como ponto de partida o modelo SCT, inclusive preservando o mecanismo de divisão celular das células especializadas, mas utiliza também células-tronco para auxiliar na reposição celular. Supomos que as células-tronco entram em ação quando a população celular total da amostra de tecido,  $P(t) = \sum_{n=0}^H P_n(t)$ , cai abaixo de determinado valor crítico  $P_{cr}$ , abaixo do qual o tecido não teria condições

de manter adequadamente suas propriedades estruturais ou funcionais. A divisão das células-tronco mantidas dentro da amostra, seguida da especialização das células-filha, introduz novas células no estágio 0. O aporte de novas células é proporcional a  $[P_{cr} - P(t)]/P_{cr}$ , o déficit fracional de células em relação à população crítica, e a um parâmetro funcional  $\gamma$  específico de cada tipo celular, que leva em conta a disponibilidade de células-tronco e outras características sistêmicas que vamos supor constantes. A nova equação de evolução para  $P_0$  será

$$P_0(t+1) = (1 - \beta - \alpha)P_0(t) + \gamma \frac{P_{cr} - P(t)}{P_{cr}}, \quad (3.2)$$

enquanto todas as populações nos estágios superiores evoluem da mesma forma prescrita em (3.1).

Na seção de resultados compararemos a eficiência dos modelos SCT e CCT para a preservação da população celular. Veremos que a introdução das células-tronco garante um período de sobrevivência estável muito mais longo para o tecido.

Além do papel de manter o número de células do tecido compatível com suas funções estruturais e funcionais, veremos que a introdução das CTs tem impacto significativo na preservação da qualidade genética da amostra. Vamos assumir que o número de mutações acumuladas em cada linhagem seja proporcional ao número de mitoses por que passou essa linhagem. Um parâmetro da qualidade genética da amostra, cuja evolução será seguida, é dado pelo inverso do número médio de mitoses presentes nas linhagens das células do tecido:

$$Q(t) = \left[ \frac{1}{P(t)} \sum_{n=1}^H nP_n(t) \right]^{-1}. \quad (3.3)$$

## 4. Resultados

Para a simulação dos modelos foi construído um programa na linguagem PASCAL. A opção pela participação ou não de células-tronco é feita facil-

mente com a fixação do parâmetro  $\gamma$  na equação (3.2).  $\gamma = 0$  nos coloca no modelo SCT. Para o modelo CCT foi utilizado o valor  $\gamma = 0,5$ . A configuração inicial do sistema consistia de 3000 células, todas no estágio 0, ou seja, sem mitoses passadas e sem perdas teloméricas.

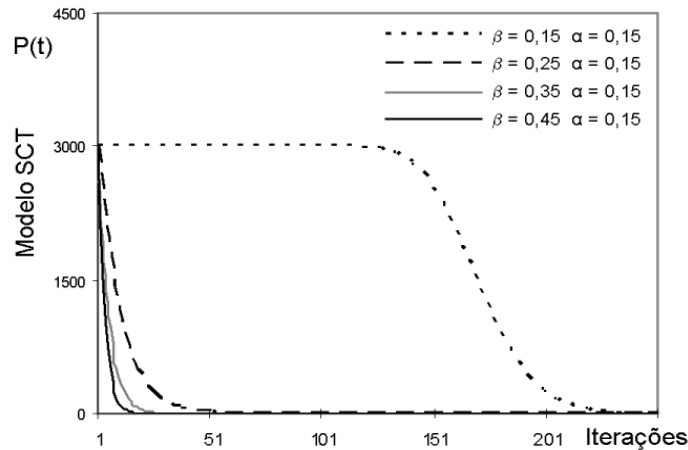


Figura 1: Dinâmica populacional de células num tecido sem a ativação de células-tronco. Parâmetros  $\alpha = 0,15$  e  $\beta$  entre 0,15 e 0,45.

A Figura 1 mostra curvas de população total obtidas para o modelo SST. As taxas de mortalidade variam entre 0,15 e 0,45, com taxa de mitose fixada em 0,15. Taxas de mortalidade superiores à de mitose via de regra produzem a extinção bastante rápida da amostra, ao passo que taxas de mortalidade inferiores (não mostrado na figura) produzem explosões populacionais igualmente inviáveis para o equilíbrio do tecido. O equilíbrio das taxas implica em um período de população celular estável, mas que vai envelhecendo rapidamente a medida que os telômeros encurtam em cada divisão celular. Quando as células começam a entrar em senescência a amostra não consegue mais se renovar e o declínio é rápido.

A Figura 2 mostra resultados das simulações do modelo CCT. Utilizamos os mesmos valores de  $\alpha$  e  $\beta$  empregados no modelo SCT e fixamos

$\gamma = 0,5$ . Inicialmente as curvas são idênticas às obtidas na Figura 1, com a população inicial de 3000 células decaindo naquelas mesmas escalas de tempo dependentes de  $\beta$  já observadas. Porém, ao cruzar o valor  $P_{cr}$  (fixado em 1500) de ativação das células-tronco, as populações rapidamente se estabilizam e a partir daí permanecem próximas, ligeiramente abaixo, desse valor de ativação. O sistema se mantém em equilíbrio estável, com o débito de células mortas sendo compensado pelas células novas introduzidas via especialização de células-tronco recém-divididas e ainda pela mitose contínua das células comuns.

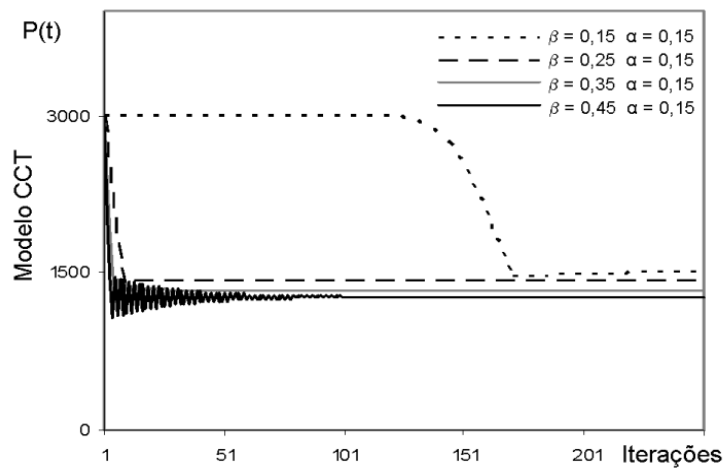


Figura 2: Dinâmica populacional de células num tecido com a ativação de células-tronco. Parâmetros  $P_{cr} = 1500$ ,  $\gamma = 0,5$ ,  $\alpha = 0,15$  e  $\beta$  entre 0,15 e 0,45.

Células criadas a partir de CTs adultas não acumulam perdas teloméricas em suas linhagens e portanto delas se espera maior qualidade genética. A Figura 3 mostra as curvas obtidas para  $Q(t)$  nos modelos SCT e CCT, usando-se taxa de mitose  $\alpha = 0,10$  e taxa de mortalidade  $\beta = 0,20$ .

No modelo sem células-tronco a qualidade genética diminui continuamente. Uma queda inicial nessa variável também é identificada no modelo

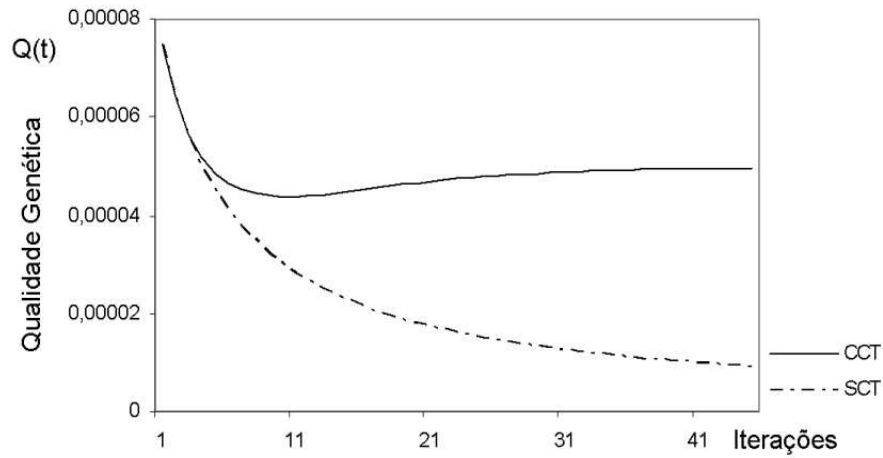


Figura 3: Evolução da qualidade genética  $Q(t)$  nos modelos SCT e CCT. Taxa de mitose  $\alpha = 0,10$ , taxa de mortalidade  $\beta = 0,20$ .

com células-tronco, mas quando a divisão celular das CTs é acionada pela primeira vez o declínio é interrompido e até ligeiramente revertido, com  $Q(t)$  rumando em seguida para um valor de estabilidade.

## 5. Conclusões

Os modelos SCT e CCT se prestaram à análise comparativa do papel das células-tronco em tecidos celulares adultos, sobretudo no que se refere à regeneração estrutural e à preservação do material genético contra o acúmulo de mutações espontâneas.

Para qualquer escolha de taxas de mitose e de mortalidade celular o modelo SCT, com reposição celular restrita à mitose das células já diferenciadas, demonstrou ter um ciclo de vida bastante curto. Isso se deve ao acionamento do limite de Hayflick em decorrência da crise telomérica. A inclusão de um reservatório de células-tronco no tecido, sendo elas notáveis



excessões para o limite proliferativo de Hayflick, estende enormemente sua capacidade de regeneração estrutural.

Outra conclusão importante e possivelmente menos óbvia deste trabalho é que o decaimento natural na qualidade genética de uma amostra celular pode ser evitado com a inclusão de uma quantidade de células-tronco, que passam a dividir com as células especializadas normais a tarefa de divisão celular. Tecidos adultos com reservatórios de CTs podem manter sua estabilidade genética por mais tempo.

Os dois aspectos abordados neste trabalho, queda na reposição celular e na qualidade genética, são apontados como essenciais no processo de envelhecimento. E resulta que ambos podem ser minimizados com a adequada participação de células-tronco adultas.

Segundo De Pinho (2000), os efeitos das mutações acumuladas combinados a outros fatores podem explicar o fato da incidência de câncer apresentar crescimento exponencial em pessoas entre 40 e 80 anos. Além disso, Weinberg (1998) sugere que os tecidos que sofrem perda celular constante e possuem altas taxas de mitose são mais susceptíveis ao câncer devido às mutações ocorridas durante a divisão celular. Portanto a inclusão de células-tronco no modelo não apenas pode retardar o envelhecimento, mas também diminuir a probabilidade de aparecimento de tumores e outras anomalias genéticas.

## **Agradecimentos**

N.M.G. gostaria de agradecer o apoio recebido do Programa de Especialização em Matemática para Professores: Ênfase em Cálculo da UFMG. C.H.C.M. gostaria de agradecer o apoio do Programa de Educação Tutorial do DEPEM/SESu/MEC.

## Referências

- Blasco, M. A. (2007). Telomere length, stem cells and aging. *Nature Chemical Biology*, 3:640–649.
- Cano, M. I. N. (2006). A vida na ponta dos cromossomos. *Ciência Hoje*, 39:16–23.
- Cookson, C. (2005). Mother of all cells. *Scientific American*, 293:A6–A11.
- Hayflick, L. (1965). The limited in vitro lifetime of human diploid cell strains. *Experimental Cell Research*, 37:614–636.
- Pinho, R. A. D. (2000). The age of cancer. *Nature*, 408:248–254.
- Prieur, A. e Peeper, D. S. (2008). Cellular senescence in vivo: a barrier to tumorigenesis. *Current Opinion in cell biology*, 20:150–155.
- Soares, C. (2005). Repair workers within. *Scientific American*, 293:A12–A15.
- Weinberg, R. A. (1998). *One renegade cell: how cancer begins*. Basic Books.