EACH

Escola de Artes, Ciências e Humanidades
da Universidade de São Paulo

ANDERSON JOSUÉ CORRÊA DE PAULA SANTOS

Ensino do câncer com o uso de modelos baseados em agentes

São Paulo

2014

ANDERSON JOSUÉ CORRÊA DE PAULA SANTOS

Ensino do câncer com o uso de modelos baseados em agentes

Versão corrigida

Dissertação apresentada à Escola de Artes, Ciências e Humanidades, da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências do Programa de Pós-Graduação em Modelagem de Sistemas Complexos.

Versão corrigida contendo as alterações solicitadas pela comissão julgadora em 07 de Outubro de 2014. A versão original encontra-se em acervo reservado na Biblioteca da EACH/USP e na Biblioteca Digital de Teses e Dissertações da USP (BDTD), de acordo com a Resolução CoPGr 6018, de 13 de outubro de 2011

Área de concentração: Sistemas Complexos

Orientadora: Profa. Dra. Ana Amélia Benedito Silva.

São Paulo
2014

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

CATALOGAÇÃO-NA-PUBLICAÇÃO

(Universidade de São Paulo. Escola de Artes, Ciências e Humanidades. Biblioteca)

Santos, Anderson Josué Corrêa de Paula
Ensino do câncer com o uso de modelos baseados em agentes /
Anderson Josué Corrêa de Paula Santos ; orientadora, Ana Amélia
Benedito Silva. – São Paulo, 2014
148 f. : il. + 1 CD-ROM

Dissertação (Mestrado em Ciências) - Programa de Pós-
Graduação em Modelagem de Sistemas Complexos, Escola de
Artes, Ciências e Humanidades, Universidade de São Paulo, em
2014

CD-ROM: dois simuladores em NETLOGO
Versão corrigida

1. Neoplasias - Ensino. 2. Neoplasias - Simulação. 3.
Métodos de ensino. 4. Sistemas dinâmicos. 5. Modelo baseado
em agentes. 6. Ensino superior – Brasil. I. Silva, Ana Amélia
Benedito, orient. II. Título

CDD 22.ed. – 619.994007

Nome: Anderson Josué Corrêa de Paula Santos

Título: Ensino do câncer com o uso de modelos baseados em agentes

Aprovado em: 07/10/2014

Banca Examinadora

Professora Doutora Ana Amélia Benedito Silva

Instituição: EACH - USP

Professor Doutor Camilo Rodrigues Neto

Instituição: EACH - USP

Professor Doutor Renato Vicentini dos Santos

Instituição: EACH - USP

Agradecimentos

Agradeço à CAPES pelo financiamento concedido. Agradeço à minha orientadora Professora Doutora Ana Amélia Benedito Silva, sem a qual o projeto não teria sequer começado e que me deu o primeiro voto de confiança além de diversas contribuições. Agradeço ao Professor Doutor Humberto Miguel Garay Malpartida, que foi o meu mentor e grande fornecedor de conhecimento na área biológica, além de me fornecer o seu exemplo de humildade e trato com as pessoas, exemplo esse que levarei por toda a vida. Agradeço aos Professores Doutor Luiz Paulo Moura Andrioli, Doutor André Martins e Doutora Ângela Maria Machado de Lima, que me mostraram a sistema pedagógico dentro da USP na prática durante as minhas monitorias de RP e PAE. Agradeço à Doutora Leena Hilakivi-Clarke, que plantou em mim a semente para a escolha desse tema e paixão por essa área de estudo em minha mente. Por fim, agradeço a minha família que sempre me deu apoio e aos amigos que acreditaram em meu potencial.

Dedicatória

Dedico esse trabalho a minha avó, Jacyra Gargaglione Corrêa de Paula que me criou e me ensinou grande parte da minha visão de mundo. Dedico também a minha grande amiga Tatiane Lima, uma jovem que já encheu minha vida de alegria, ambas falecidas devido ao câncer. Espero que com esse modelo possa atrair o interesse de mais gente disposta a descobrir a cura para este mal que aflige a toda a sociedade e assim evitar que pessoas maravilhosas como essas possam vir a falecer, vítimas dessa doença.

RESUMO

SANTOS, A. J. C. P. **Ensino do câncer com o uso de modelos baseados em agentes**. 2014.148 f. Dissertação (Mestrado em Ciências) – Escola de Artes, Ciências e Humanidades, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2014.

No presente trabalho foi desenvolvida uma ferramenta para tornar o ensino do câncer na graduação mais efetivo. Tal ferramenta foi criada utilizando simulações multi-agente na plataforma NetLogo e conceitos gerais do processo de formação do câncer. O modelo que serviu de base para a criação da ferramenta foi o de Hanahan & Weinberg (2011). Inicialmente, para mostrar que a ferramenta é adequada para o ensino do câncer, foram definidos conceitualmente os Sistemas Complexos e o câncer e, em seguida, foi mostrado como estes se relacionam. Para desenvolver o presente trabalho, foram utilizadas pesquisas em dados secundários, entrevistas em profundidade e participação em aulas, palestras e seminários. O resultado desse processo foi uma ferramenta com diversas aplicações capaz de ensinar sobre o câncer através de muita interatividade e experimentação. Foi elaborada uma discussão sobre a problemática do ensino no Brasil e como isso afeta a aceitação de novas metodologias de ensino conforme a que é apresentada neste trabalho. Discutiu-se sobre o ensino do câncer no Brasil e a utilidade de ferramentas da área de sistemas complexos para tal. Para finalizar o trabalho, foram sugeridas algumas formas interessantes de se estender o uso da ferramenta desenvolvida na pesquisa científica, na clínica médica, no melhoramento de exames diagnósticos, entre outras.

Palavras chaves: Sistemas Complexos. Modelagem Baseada em Agentes. Tumorigênese. Software didático. Câncer. NetLogo. “*Hallmarks of Cancer*”.

ABSTRACT

SANTOS, A. J. C. P. **Teaching Cancer using Agent-based Models. 2014.135 f.** Dissertation (Master of Sciences) – School of Arts Sciences and Humanities, São Paulo, 2014.

In the current work was developed a tool to increase the effectiveness of teaching cancer in undergraduate courses. This tool was built through multi-agents simulations in NetLogo platform and using general concepts of the cancer formation process. The tool is based in Hanahan & Weinberg's (2011) model. Initially, in order to justify the adequacy of the tool in teaching cancer, the Complex Systems and the Cancer are conceptualized and then, how they are related to each other. Secondary data research, in-depth interviews and participation in classes, seminars and lectures on relevant subjects were used to develop the current work. The result of this process is a teaching tool with many applications able to teach the student through much interaction and much experimentation. There is a discussion about the education in Brazil and how it affects new methodologies in class as the one presented in this work. There was also a discussion about the teaching of cancer in Brazil and the usefulness of tools from the field of Complex Systems for this teaching. To finish the work, some interesting forms of extension of this tool are suggested.

Key words: Complex Systems. Agent-based Modeling. Tumorigenesis. Didactic Tool. Cancer. NetLogo. Hallmarks of Cancer

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Grau de Complexidade dos Sistemas.....	28
Figura 2 - Evitando Supressores de Crescimento	32
Figura 3 - Livre Proliferação	34
Figura 4 - Ativando a Imortalidade Replicativa	36
Figura 5 - Encurtamento do Telômero.....	37
Figura 6 - Comparação entre Necrose e Apoptose	41
Figura 7 - Angiogênese	43
Figura 8 - Novos Marcadores do Câncer	45
Figura 9 - Reprogramando o Metabolismo	47
Figura 10 - Resistindo ao Sistema Imune	51
Figura 11 - Instabilidade Gênica e Mutações	53
Figura 12 - Inflamação Tumoral	55
Figura 13 - Microambiente Tumoral e a Metástase	60
Figura 14 - Tratamentos.....	63
Figura 15 - Ciclo de Vida Tumoral.....	64
Figura 16 - Pré-angiogênese.....	78
Figura 17 - Angiogênese Simulada	78
Figura 18 - Dinâmica Celular antes da Ativação das Mutações	97
Figura 19 - Dinâmica Celular com Resistência à Apoptose Ativa.....	98
Figura 20 - Dinâmica Celular com Angiogênese Ativa	99
Figura 21 - Dinâmica Celular com Telomerase Ativa	100
Figura 22 - Dinâmica Celular com Resistencia à Apoptose e Angiogênese Combinadas	101
Figura 23 - Dinâmica Celular com Resistencia à Apoptose e Telomerase Combinadas	102
Figura 24 - Dinâmica Celular com Angiogênese e Telomerase Combinadas	103
Figura 25 - Dinâmica Celular para Todas as Mutações Ativas.....	104
Figura 26 - Dinâmica Celular antes da Ativação das Mutações	105
Figura 27 - Dinâmica Celular com Livre proliferação Ativa para as células mutadas	106
Figura 28 - Dinâmica Celular com Mutação no Metabolismo	106
Figura 29 - Dinâmica Celular com Células Mutadas na P53	107

Figura 30 - Dinâmica Celular com mutações de Livre Proliferação e Metabolismo Combinadas	108
Figura 31 - Dinâmica Celular com Mutação na P53 e Livre Proliferação Combinadas	109
Figura 32 - Dinâmica Celular com Mutação na P53 e Metabolismo Combinadas...	110
Figura 33 - Dinâmica Celular com Todas as Mutações Ativas	111
Figura 34 – Interface do Simulador 2	116
Figura 35 - Imagem que aparece ao se clicar na simulação com o botão direito do mouse.....	116
 Gráfico 1- Grau de aprendizagem em Matemática no Brasil.....	 122

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Comparação entre tumor benigno e maligno.	29
<i>Tabela 2 - Comparação entre Necrose e Apoptose.</i>	<i>41</i>
Tabela 3 - Classificação dos alunos segundo sua trajetória escolar nos ensinos fundamental e médio.....	123
Tabela 4 - Ensino Fundamental: Número de Escolas por forma de organização, segundo as Unidades de Federação Percentual de escolas com educação seriada versus educação em ciclos por estado.....	125

LISTA DE ABREVIações

ATP –	Trifosfato de Adenosina
BRCA –	Breast Cancer (Câncer de mama)
CO ₂ –	Gás Carbônico
DNA –	Ácido Desoxirribonucleico
EF –	Ensino Fundamental
EM –	Ensino Médio
INCA –	Instituto Nacional do Câncer Jose Alencar Gomes da Silva
O ₂ –	Oxigênio
RCBP –	Registros de Câncer de Base Populacional
TERT –	Telomerase Reverse Transcriptase (Telomerase de transcriptase reversa)
VEGF –	Vascular Endothelial Growth Factor (Fator de Crescimento Vascular Endotelial)

SUMÁRIO

1	Introdução.....	15
1.1	Contextualização e Motivação	18
1.2	Problema de pesquisa.....	19
1.3	Objetivos do Trabalho	19
2	Desenvolvimento	20
2.1	Sistemas Complexos.....	20
2.1.1	Componentes simples em comparação ao sistema como um todo	22
2.1.2	Ausência de controle central	23
2.1.3	Diversidade de Agentes	24
2.1.4	Interdependência e Conectividade entre as partes	25
2.1.5	Adaptabilidade	25
2.1.6	Emergência	26
2.1.7	Níveis de Complexidade	27
2.2	Câncer.....	28
	Aspectos Moleculares do Câncer	29
2.2.1	Evitando Supressores de Crescimento	31
2.2.2	Livre Proliferação	33
2.2.3	Ativando a Imortalidade Replicativa	35
2.2.4	Resistindo à morte celular	39
2.2.5	Angiogênese	43
2.2.6	Reprogramando o Metabolismo	46
2.2.7	Resistindo ao Sistema Imune.....	49
2.2.8	Instabilidade Gênica e Mutações	52
2.2.9	Inflamação Tumoral.....	54
2.2.10	Ativando a Colonização e Metástase	56

2.2.11	Tratamentos	62
2.2.12	Ciclo de vida tumoral.....	64
3	Metodologia	66
3.1	Pesquisa de dados secundários	66
3.2	Pesquisa Qualitativa.....	66
3.2.1	Pesquisa exploratória.....	67
3.2.2	Pesquisa de melhoramento.....	68
3.2.3	Entrevistas em Profundidade	69
3.3	Modelando e simulando o Câncer.....	71
3.3.1	NetLogo.....	73
3.3.2	Construindo a simulação.....	75
4	Resultados.....	84
4.1	Dados Secundários	84
4.2	Entrevistas	85
4.3	O Modelo Simulado.....	96
4.3.1	Simulador 1	97
4.3.2	Simulador 2	105
4.4	A ferramenta didática e suas aplicações.....	112
5	Discussão e Conclusões	119
5.1	O Ensino no Brasil.....	119
5.2	O Ensino de Câncer no Brasil	126
6	Conclusões	128
6.1	Câncer, um Sistema Complexo.....	128
6.2	Uso de Modelos baseados em Agentes para o Ensino do Câncer ...	128
6.3	O uso da ferramenta para o Ensino do Câncer na Graduação	129
6.4	Limitações	131
6.5	Sugestões para trabalhos futuros	132

REFERÊNCIAS.....	134
Anexo A – Linhas de código.....	138
Anexo B – Info Tabs.....	144

1 Introdução

Para a elaboração do presente trabalho, foram utilizados conhecimentos e ferramentas de Sistemas Complexos, Computação, Biologia e Modelagem Baseada em Agentes. Estes conhecimentos foram combinados de maneira a possibilitar a criação de uma ferramenta didática capaz de ajudar os professores no ensino do câncer.

Devido à importância que se dá hoje a uma educação baseada na especialização, em particular na área da saúde, uma visão mais sistêmica das enfermidades tende a ser pouco explorada. Um exemplo disso é a pouca interação entre a área de estudo do câncer e a área de estudo de sistemas complexos, dificultando o entendimento completo do câncer (DRÉAU et al, 2009).

Desde a década passada diversas abordagens foram usadas para estudar o crescimento tumoral, tais como, técnicas de modelagem matemática e probabilística e o uso de simulações através de autômatos celulares na modelagem de tumores cerebrais (DRÉAU et al, 2009).

No entanto, ao se considerar as propriedades de autorregulação e auto-organização dos tumores, essas abordagens não são as mais adequadas para representar o problema, pois não contemplam a emergência de novos comportamentos do tumor, assim como a complexidade de suas interações com outros sistemas complexos como, por exemplo, o sistema imune.

Entender tumorigênese tem sido um grande desafio para biólogos, uma vez que essa disfunção é composta por diversas facetas que muitas vezes não são consideradas pela falta de uma abordagem sistêmica ou de ferramentas mais completas como a modelagem multi-agente¹ (DRÉAU et al, 2009).

Até o final do século XX, sistemas capazes de se auto-organizar sem a necessidade de um controle central (sistemas *bottom up*), ainda eram pouco explorados e pouco conhecidos (JOHNSON, 2007) dificultando o entendimento da tumorigênese como sendo um sistema com propriedades emergentes e de auto-

¹ Forma de modelagem ou simulação que utiliza agentes autônomos e individuais em sua concepção (RAILSBACK & GRIMM, 2011)

regulação descentralizada. Sem o conhecimento aprofundado dos sistemas *bottom up*, a necessidade de uma abordagem mais holística não poderia ocorrer, pois a interação entre as partes e os efeitos de sinergia eram subvalorizados e não era suficientemente conhecida a noção de que sistemas complexos apresentam resultados diferentes da simples soma de suas partes.

Com os avanços dos estudos em áreas como a de Sistemas Complexos, com o entendimento da biologia sobre sistemas como o do *Dictyostelium Discoideum*, dos formigueiros, das teias ecológicas e das colmeias, dentre outros e, graças ao desenvolvimento de técnicas de Inteligência Artificial, sistemas sem um controle central passaram a ser mais difundidos e seu entendimento tornou-se mais fácil (JOHNSON, 2003). Fenômenos como emergência, auto-organização, redes complexas, aprendizado e inteligência sistêmica passaram a ser mais estudados e a importância de abordagens holísticas tornou-se evidente, como a do câncer (HANAHAN & WEINBERG, 2000). Nesse artigo os autores, entre outras propostas, defendem que as células estão constantemente sofrendo mutações e que existe uma seleção natural para que essas mutações se perpetuem conduzindo sua prole ao processo formador de câncer por meio de outras mutações que novamente passam por essa seleção natural (HANAHAN & WEINBERG, 2011).

Essa abordagem criou um modelo conceitual que pode ser explorado com o uso de modelos baseados em agentes.

Segundo Railsback & Grimm (2011):

“Modelos baseados em agentes são aqueles em que indivíduos ou agentes são descritos como sendo entidades únicas e autônomas que geralmente interagem umas com as outras em um ambiente local. Agentes podem ser organismos, seres humanos, empresas, instituições, e qualquer outra entidade que busque algum objetivo”.

Uma possível forma de utilizar o modelo baseado em agentes para representar o modelo proposto por Hanahan & Weinberg (2011) é assumir cada célula do organismo como sendo um agente e visualizar a dinâmica do modelo proposto pelos autores no ambiente da simulação computacional, verificando o quão similar é o comportamento dos agentes ao comportamento descrito pelos autores.

Os agentes (que representam as células) podem ou não sofrer mutações e aqueles que mutarem estarão sujeitos a um processo evolutivo adaptativo até progredirem a um tumor maligno (HANAHAHAN & WEINBERG, 2011).

1.1 Contextualização e Motivação

O presente trabalho beneficia-se da interdisciplinaridade, uma vez que seu escopo contempla uma integração entre computação, pedagogia, sistemas complexos e biomedicina, todos focados no entendimento e ensino do câncer. Para o estudo, foi adotada a abordagem de Hanahan & Weinberg (2000; 2011), que identifica na tumorigênese características semelhantes às de um sistema complexo. Sendo assim, o uso de ferramentas de modelagem de sistemas complexos, nesse caso simulação e modelos baseados em agentes, favorece o aprendizado do modelo de tumorigênese proposto pelos autores, amplia o entendimento das características emergentes do câncer e facilita a transmissão de conhecimento acerca do assunto.

A plataforma de simulação utilizada nesse trabalho foi o NetLogo por tratar-se de uma ferramenta de ensino amplamente utilizada para introduzir os alunos no mundo das simulações multi-agente e ajudar a assimilar o conhecimento no que diz respeito aos sistemas complexos (WILENSKY, 1999).

Esse tipo de representação, usando a modelagem multi-agente em NetLogo, pode ser usado tanto para explorar o fenômeno do câncer, como também para disseminação de conhecimento, pois a plataforma do NetLogo oferece uma interface gráfica interessante e de fácil uso e entendimento (WILENSKY, 1999).

1.2 Problema de pesquisa

É possível ensinar “câncer” com o uso de modelos baseados em agentes? Se sim, como utilizar tais modelos?

1.3 Objetivos do Trabalho

Geral

Possibilitar o ensino do câncer com o uso de modelos baseados em agentes.

Específicos

- I. Entender os aspectos pedagógicos do câncer*
 - a) Pesquisar como o câncer é ensinado em cursos de graduação.*
 - b) Entender como uma ferramenta de simulação baseada em agentes pode ser útil para complementar o ensino em sala de aula.*
 - c) Pesquisar a viabilidade de se ensinar sobre o câncer com uma abordagem de sistemas complexos.*
- II. Criar uma ferramenta de ensino do câncer utilizando como referencial teórico o modelo proposto por Hanahan & Weinberg (2011).*

2 Desenvolvimento

2.1 Sistemas Complexos

A palavra “complexo” vem do latim *plectere* que significa entrelaçado ou trançado. Definir Sistemas Complexos não é uma tarefa fácil, sendo que cada área pode apresentar uma ou mais definições que sejam mais adequadas ao seu objeto de pesquisa (MITCHELL, 2009). Embora não haja consenso quanto à definição, existem sistemas que são estudados e considerados consensualmente como sendo sistemas complexos. Exemplos desses sistemas são²:

- Formigueiros – Segundo afirma a bióloga especialista e referência no estudo de formigas Nigel Franks, um grupo isolado de cerca de cem formigas seria capaz de se comportar apenas andando em círculos e todas acabariam morrendo de fome. Mas quando esse número é aumentando para centenas de milhares elas se organizam, formando comportamentos de grupo que as tornam capazes de sobreviver e se multiplicar.
- Cérebros – As células são um ótimo exemplo de sistemas complexos, pois juntas são capazes de realizar tarefas inimagináveis por sinergia e trabalho de equipe, formando sistemas funcionais. Dentre esses sistemas, existe um grande destaque para o sistema nervoso, que além de produzir respostas motoras nos animais, promove um fenômeno emergente que até então permanece cercado de mistérios que é a consciência.
- Cidades – As cidades são um exemplo macroscópico de sistema complexo. Esse sistema surge da interação de muitos seres humanos vivendo em sociedade. O interessante é que a configuração das cidades pode variar muito e que é um sistema autorregulado que em muito se assemelha a um organismo vivo.

² Para maiores detalhes consultar Johnson (2003).

Esses sistemas são formados por agentes³ individuais que na busca por maximizar seus recursos interagem em um padrão predominantemente competitivo. Como os agentes têm objetivos egoístas, a competição surge espontaneamente, no entanto, em sistemas complexos, muitas vezes a cooperação emerge em meio a esse ambiente competitivo como uma solução adaptativa. A cooperação pode tornar o grupo mais capaz de maximizar os lucros de cada integrante do que se esse estivesse atuando individualmente. Exemplos de tais sistemas são os formigueiros, cidades e algumas tecnologias de inteligência artificial (JOHNSON, 2003).

Dada a grande dificuldade para se entender sistemas complexos em sua totalidade, ciências mais antigas como matemática, física, biologia, entre outras se concentraram principalmente em modelos simplificados, em condições ideais, ou adaptados para tornarem os sistemas possíveis de se estudar com os recursos que se dispunha antes dos avanços computacionais mais recentes. Com o surgimento de computadores potentes, através da modelagem baseada em agentes e outras técnicas de simulação, tornou-se viável o estudo de sistemas complexos como eles realmente são (MITCHELL, 2009).

Com o advento de tais tecnologias, Sistemas Complexos surgiu como uma área de estudo multidisciplinar. Diversos profissionais colaboram para o entendimento mais completo de diversos problemas de pesquisa, que tradicionalmente são abordados de um ponto de vista especializado e reducionista e, graças a essa multidisciplinaridade, podem ser entendidos sob um aspecto mais completo e integrado (MITCHELL, 2009). Embora não haja consenso na definição de Sistemas Complexos, as características que um sistema deve possuir para ser considerado complexo são amplamente aceitas no meio acadêmico (PAGE, 2012) e são expostas a seguir:

³ Em simulação são entidades individuais autônomas dentro de um modelo. Podem ou não ser providos de interesses egoístas, sendo racionalmente limitados e não possuindo um conhecimento amplo do sistema no qual estão inseridos (RAILSBACK & GRIMM, 2011).

2.1.1 Componentes simples em comparação ao sistema como um todo

O brilhantismo das formigas está principalmente na sua capacidade social. Uma formiga sozinha tem uma capacidade limitada de realizar tarefas, enquanto que agrupadas sob a forma de um formigueiro, as formigas são excelentes em rastrear comida, construir túneis e câmaras, delegar tarefas e contornar grande parte dos desafios com os quais se deparam em sua rotina na natureza (MITCHELL, 2009).

O mesmo se dá entre nós seres humanos que, sozinhos, não saberíamos produzir nossos carros, computadores e provavelmente seria um grande desafio produzir vestuário e alimento. Mas em sociedade todas essas tarefas se tornam possíveis, além de muitas outras (JOHNSON, 2007). Quando os seres humanos se aglomeram mais, a “inteligência coletiva” sofre grandes incrementos. Isso é perceptível ao se comparar pequenas e grandes cidades. Organizados sob a forma de metrópoles somos capazes de construir fábricas, metrô e prédios, enquanto que nas pequenas cidades, a vida é mais simples, o leque de atividades é menor e existe, inclusive, certo grau de dependência das grandes cidades para a obtenção de vestuários, eletrônicos e até itens de saúde.

É possível escrever um livro só com exemplos acerca dessa característica dos sistemas complexos, de tão abundante e evidente que esta é. Tal característica pode ser resumida com uma palavra: “sinergia”. Os sistemas complexos são capazes de apresentar um resultado maior do que a simples soma dos resultados de suas partes, visto que essas partes colaboram para resultados otimizados e inovadores do sistema como um todo. Tais partes não conseguem contemplar os resultados coletivos, ou seja, uma formiga não consegue ver um formigueiro de fora, assim como uma pessoa não consegue conhecer todas as atividades que estão sendo realizadas em sua cidade. Ainda assim as partes em sinergia causam os acontecimentos observados e dão origem à “inteligência coletiva” do sistema do qual fazem parte.

2.1.2 Ausência de controle central

Ao se observar um sistema complexo, é possível notar a formação de padrões específicos. Formigas formam os formigueiros, células formam órgãos quando inicialmente era apenas uma massa de células semelhantes, favelas surgem em meio a cidades planejadas, etc. (JOHNSON, 2003). Os padrões observados nos sistemas complexos não foram planejados por um comando central, conceito não intuitivo, pois diante de um sistema altamente organizado, há uma tendência de se atribuir aquela organização a um responsável. Um exemplo disso está na economia. É possível notar padrões organizados ao estudar economia, como variações de juros, alteração nos volumes de exportação ou índices de inflação adequados para a política econômica nacional. Ao se observar esses padrões organizados, a tendência inicial é de acreditar que esses aparecem devido à regulação por parte do governo. No entanto, se isso fosse verdade, não haveria bolhas e quebras de mercado, déficit de balança comercial ou superinflação; a economia é livre de um controle central, sendo assim, os governos podem até impor regras, mas são incapazes de gerir toda a dinâmica dos mercados. Os padrões observados vêm da interação entre os agentes econômicos e não de um controle governamental. Mesmo que o governo tente intervir, as pessoas e ou empresas vão tentar obter o máximo de ganho individual possível em suas transações (ganhos pessoais e ou financeiros) e é essa busca individualista que gera os padrões coletivos observados.

Essa característica de ausência de um controle central permeia os sistemas complexos aumentando a sua complexidade e tornando-os mais imprevisíveis e interessantes. Imprevisíveis porque em sistemas com controle centralizado, os interesses do sistema refletem os interesses do controlador, mas em sistemas auto-organizado um conjunto de interesses heterogêneos geram o comportamento do sistema que acaba por servir a muitos interesses. Interessante por não ser trivial e por ser um tipo de sistema muito presente na natureza e sociedade. O conhecimento de sistemas auto-organizados permite abordagens inovadoras como foi o caso da inteligência artificial que se valeu dessa dinâmica descentralizadora para seu desenvolvimento em técnicas como redes neurais artificiais e algoritmos genéticos (JOHNSON, 2007).

2.1.3 Diversidade de Agentes

Ao se estudar um sistema composto por agentes, não é possível prever o comportamento de cada um dos agentes apenas pelo estudo do todo. Algumas áreas de estudo (Economia, e.g.), estimam o comportamento do indivíduo médio para a modelagem dos fenômenos. Mas em um sistema complexo, o indivíduo médio é uma mera simplificação da realidade. Para ser um sistema complexo, é necessário que este seja composto de indivíduos totalmente únicos e de comportamento heterogêneo e isso pode tornar o comportamento individual totalmente imprevisível, ainda que o sistema se comporte de maneira previsível (PAGE, 2012).

Exemplos de sistemas formados por agentes diversificados são a ecologia, composta por espécies com hábitos alimentares diferentes entre si, que juntas formam a teia alimentar e; a economia, composta por empresas, consumidores e governo, cada qual com seus interesses e comportamentos próprios, que juntos dão origem ao mercado econômico. Embora seja difícil de prever o comportamento individual dos agentes, o sistema que estes formam na maior parte do tempo apresenta um padrão identificável e até parcialmente previsível, além de altamente explicável retroativamente, por exemplo, modelos da macroeconomia que conseguem prever o impacto de algumas ações do governo sobre o mercado embora não seja possível saber com exatidão quais firmas e famílias irão reagir a tais ações (MITCHELL, 2009).

2.1.4 Interdependência e Conectividade entre as partes

Em um Sistema Complexo, as ações de um indivíduo, influenciam, direta ou indiretamente, a forma de agir dos outros. Para que essa interdependência ocorra é necessário que haja uma ligação entre os indivíduos. Essa ligação pode ser unilateral, quando o indivíduo influencia um agente ao qual está conectado, mas não é influenciado diretamente pelo mesmo, ou pode ser uma ligação bilateral, na qual o agente que influencia, também é influenciado diretamente pelo agente ao qual está ligado. A essa ligação dá-se o nome de conexão e ao conjunto de conexões de um sistema, dá-se o nome de rede. Redes complexas são abundantes na natureza e na sociedade, como por exemplo, redes sociais, teias alimentares, redes neurais, dentre outras. Tal abundância favoreceu o estudo de redes dentro do campo dos sistemas complexos. As redes podem apresentar características em comum, o que aumenta ainda mais o interesse pela área devido a descobertas de teorias que possam se aplicar às redes complexas de áreas muito diversas (MITCHELL, 2013).

2.1.5 Adaptabilidade

Sistemas complexos têm a capacidade de aprender e evoluir, tornando-se mais adaptados aos estímulos ambientais aos quais são expostos (MITCHELL, 2009). Esse tipo de comportamento é exibido tanto por sistemas complexos naturais (células, ecossistema, formigueiros, etc.) quanto por sistemas complexos artificiais (cidades, softwares, mercados econômicos), sendo que a forma como o processo de adaptação se dá pode variar muito entre diferentes sistemas.

O sistema imune, por exemplo, aprende a combater doenças lidando com as adversidades, enquanto sistemas antropológicos, como os sistemas econômicos, não evoluem apenas em resposta às condições adversas, mas também a mudanças macro ambientais como, por exemplo, à tecnologia e à cultura (Johnson, 2003). A própria definição de evolução pode ser entendida de mais de uma maneira; no sistema imune a evolução torna o sistema mais robusto, o que não é necessariamente uma verdade para os sistemas econômicos.

2.1.6 Emergência

Quando surge um comportamento de grupo causado pela interação entre os seus agentes, sem que haja um controle central, diz-se que o sistema apresentou emergência. Page (2012) definiu emergência como sendo “A criação espontânea de ordem e funcionalidade” e classificou os tipos de emergência de acordo com suas principais características:

- **Emergência Simples:** Uma propriedade macro de um sistema em equilíbrio. Um exemplo disso seria uma grande quantidade de moléculas de água em um copo a temperatura ambiente e, formando um copo cheio de água líquida.
- **Emergência Complexa:** Uma propriedade macro em um sistema que não está em equilíbrio. De acordo com Johnson (2003) os formigueiros apresentam um ciclo de vida com diferentes fases, tornando esse um bom exemplo de emergência complexa.
- **Emergência Fraca:** O que ocorre no nível macro não pode ser **esperado** analisando as interações no nível micro. Ao se observar uma única pessoa, não se espera que diferentes quantidades de pessoas formem tipos tão variados de agrupamentos (cidades, áreas rurais, metrópoles, etc.), mas uma vez que o grupamento está formado é possível se deduzir por qual processo essa formação ocorreu.
- **Emergência Forte:** O que ocorre no nível macro não pode ser **deduzido** analisando as interações no nível micro. Mesmo conhecendo bem cada neurônio e as estruturas formadas do cérebro ainda não somos capazes de deduzir como o grupo de neurônios produz imagens mentais ou consciência.

2.1.7 Níveis de Complexidade

As características acima descritas servem para que ao se analisar um sistema seja possível entender qual o grau de complexidade do mesmo. Imaginando um sistema que não possua alguma dessas características, isso não classificaria tal sistema como não sendo complexo, apenas o tornaria menos complexo do que outro possuidor de tal característica se ambos forem equivalentes nas demais características.

As características apontadas acima podem variar em intensidade também, não sendo, portanto variáveis binárias. Por exemplo, a ausência de controle central pode não ser absoluta em um sistema, mas ainda assim a autonomia parcial dos agentes deve ser considerada como ausência de controle central ainda que em menor proporção. Sendo assim, quanto maior a intensidade da característica que define o sistema como sendo complexo, maior o seu grau de complexidade.

A figura 1 ilustra o grau de complexidade dos sistemas em função da quantidade e intensidade das características dos sistemas complexos presentes no sistema a ser classificado. Embora sistemas possam exibir alguma das características mais intensa do que as demais e possa haver sistemas complexos que tenham algumas características aparentemente ausentes, parece haver correlação positiva entre a quantidade e a intensidade de características dos sistemas complexos presentes nos sistemas.

Figura 1 - Grau de Complexidade dos Sistemas

Imagem meramente ilustrativa

2.2 Câncer

“Câncer é o nome dado a um conjunto de mais de 100 doenças que têm em comum o crescimento desordenado (...) de células que invadem os tecidos e órgãos, podendo espalhar-se (metástase) para outras regiões do corpo” (INCA, 2013).

Como o câncer é um fenômeno bastante amplo, fez-se necessário especificar o câncer de acordo com o seu tipo. O que determina qual é o tipo do câncer é o tecido que este afeta e não o órgão que é afetado, dado que em um mesmo órgão pode haver tipos diferentes de tumor. Um exemplo disso está na pele que é um órgão que pode ser alvo de Carcinoma quando o tecido afetado é o epitelial ou por Sarcoma, quando o câncer afeta as cartilagens do órgão em questão (INCA, 2013).

Diante disso, essa definição aponta para o fato de que o câncer pode ter muitas particularidades; no entanto, Hanahan & Weinberg (2000) destacam as

características comuns a todos os tipos de câncer, facilitando a aplicação de modelos generalistas para o seu estudo de base antes de partir para a especificidade do câncer em diferentes tecidos. A essas características os autores deram o nome de marcadores do câncer.

Independentemente da classificação apresentada pelo INCA (2013), o câncer pode ainda ser classificado como maligno ou benigno (Tabela 1) de acordo com o comportamento da massa tumoral (ABBA et al, 2010).

Tabela 1 - Comparação entre tumor benigno e maligno.

COMPARAÇÃO ENTRE TUMORES BENIGNOS E MALIGNOS		
Características	Benigno	Maligno
Diferenciação / Anaplasia	Bem diferenciado; a estrutura pode ser típica do tecido de origem	Existe uma relativa falta de diferenciação e anaplasia; a estrutura é muitas vezes atípica
Taxa de Crescimento	Em geral o crescimento é lento e progressivo; pode haver uma parada ou regressão; as figuras mitóticas são raras e normais	Crescimento errático, podendo ser lento ou rápido; pode haver figuras mitóticas diversas e anormais
Invasão Local	Em geral, as massas bem delimitadas, coesas e expansivas não invadem nem infiltram os tecidos normais adjacentes	Localmente invasivo, infiltrando os tecidos adjacentes normais; as vezes pode ser aparentemente coeso e expansivo
Metástases	Ausentes	Frequentemente presentes; quanto maior e mais indiferenciado for o tumor primário, maior a probabilidade de haver metástases.

Aspectos Moleculares do Câncer

Existem formas distintas para se estudar o câncer que ocorrem, não apenas devido a concepções e bases teóricas diferentes sobre o assunto por parte dos cientistas que o estudam, mas também por existirem diferentes pontos de vista do mesmo assunto. Um estudo clínico poderia buscar entender o câncer em termos de sintomas do paciente e reações aos diferentes tratamentos. Um estudo psicossocial estudaria os efeitos da doença nas interações antropológicas ou como diferentes atitudes podem alterar os resultados de um tratamento, etc.. Estudos demográficos se preocupariam com taxas de mortalidade e incidência da doença ao longo do tempo.

A abordagem adotada pelo estudo está preocupada com o aspecto citológico do problema, procurando entender as interações moleculares, que podem influenciar e serem influenciadas pelo DNA, causando mutações que levam as células ao

câncer. No momento de construir a simulação, existe a preocupação em demonstrar as interações entre células, que fazem o tumor ter um comportamento evolutivo adaptativo. A evolução tumoral coloca o tumor em vantagem em relação às células normais, na ausência de tratamento e ou na ausência de uma resposta imune adequada.

O modelo adotado para tal abordagem foi o proposto por Hanahan & Weinberg (2000, 2011), artigos de revisão bastante completos que se tornaram referência no assunto por ter usado o panorama abrangente da união das muitas teorias especialistas do câncer para produzir um modelo que integrava as descobertas revistas pelos autores em um modelo de interação entre as células. Como já mencionado anteriormente, o câncer provem de um acúmulo de mutações que fazem com que as células deixem de atuar em simbiose com o organismo onde estão inseridas. O que os autores propuseram de novo foi a existência de algumas mutações-chave para o processo de formação do câncer.

Essas mutações-chave não apenas são fundamentais para o desenvolvimento tumoral, como veremos a seguir, mas também estão presentes na maior parte dos diferentes tipos de câncer. Além disso, os autores sugerem que embora não haja uma sequência para o surgimento das mutações, algumas delas devem surgir antes de outras para que o câncer alcance seus estágios finais e mais letais sem que o sistema imune o elimine por completo (HANAHAN & WEINBERG, 2000; 2011). A seguir estão descritas as mutações apontadas pelos autores como chaves, chamadas pelos autores de marcadores do câncer.

2.2.1 Evitando Supressores de Crescimento

Em um organismo em perfeito funcionamento as células apenas se dividem quando essa divisão é necessária para o todo, seja para repor uma célula morta, ou para o desenvolvimento do tecido em que a célula se encontra. Para que isso aconteça de maneira precisa, existem dentro de cada célula, sinais negativos de proliferação, também chamados de supressores de crescimento. Esses sinais podem tanto evitar que a célula avance para o próximo estágio do ciclo celular, quanto levá-la para os estágios finais de especialização, evitando assim, que a célula passe para o estágio em que a mitose é realizada. Em células normais, é necessário um sinal positivo de proliferação que anula o efeito dos sinais negativos. Tal sinal positivo vem de fora da célula e ao receber esse sinal, a célula avança no ciclo celular podendo se dividir (MALUF & RIEGEL, 2011).

A célula pode sofrer algumas mutações que alteram a dinâmica descrita para células normais. A mutação da qual trata esse marcador, está na habilidade que a maioria das células de câncer possui, de escapar do mecanismo de supressão do crescimento. A desregulação se dá principalmente em dois genes supressores de câncer (SHERR, 2004):

- RB – Essa proteína mantém a célula na fase G1 do ciclo celular⁴ e uma vez mutada deixa de cumprir tal papel (Figura 1).
- P53 – Essa é uma proteína de checagem, que só permite que a célula prossiga para a divisão se não houver mutações presentes na célula (Figura 1). Células com mutações nessa proteína não realizam essa checagem que bloquearia a divisão irregular.

⁴ Ciclo de vida da célula, dividido em fases funcionais para facilitar o estudo, embora se trate de um ciclo contínuo. Para maiores detalhes consultar Amabis & Martho (2004).

Figura 2 - Evitando Supressores de Crescimento⁵

Adaptado de: Sherr CJ. Principles of tumor suppression. *Cell*. 2004;116:235-246. [PMID: 14744434](#)

O autor aponta o fato de a maioria das células de câncer possuir essa mutação, sendo isso, um indício de que essa seja uma mutação que aparece logo nos estágios primários do tumor. Essa mutação é uma das que contribuem para o crescimento desordenado das células, que virá após algumas gerações, permitir a formação de uma massa de células. Células exclusivamente com essa mutação seriam formadoras de um tumor benigno, ou seja, o tumor constituiria uma massa de células sem a capacidade de invadir outros tecidos, tendo a sua letalidade reduzida.

⁵ Ilustração do papel das proteínas da família RB em evitar que a célula saia da fase G1. A Ciclina D recebe o sinal Mitótico externo, atuando sobre a proteína RB para que essa permita que a célula siga para a fase S. A P53 também tem o seu papel de checagem demonstrado, sendo que em caso de mutações detectadas ela pode direcionar a célula para reparo (MDM2), para a morte celular programada (Apoptose), ou até mesmo atuar na Ciclina E para que esta célula permaneça definitivamente na fase G1.

2.2.2 Livre Proliferação

Para manter a simbiose, as células saudáveis não apenas dispõem de supressores de crescimento como também possuem sinais para que haja a proliferação. Sem tais sinais, mesmo que a célula já possua quantidade suficiente de nutrientes para se dividir ela não o faz. Os sinais para a proliferação vêm das células vizinhas e é emitido quando o tecido necessita de mais células, seja para desenvolvimento ou manutenção tecidual. A célula normal não se divide a não ser que receba esses sinais (HANAHAAN & WEINBERG, 2011).

Caso, por exemplo, uma célula danificada precise ser repostada, as células vizinhas a esta emitem sinais de proliferação e uma nova divisão ocorre repondo àquela célula. Esse é um processo local e independente de controle central e auto-organizado conforme discutido na sessão de sistemas complexos.

As células de câncer encontram diversas maneiras de driblar tal mecanismo de homeostase, desde atuar para o aumento da produção desses sinais causando alterações no sistema como um todo, produzindo mais fatores de crescimento e estimulando as vizinhas a fazerem o mesmo, até alterações químicas e morfológicas na própria célula mutada para que essa receba mais sinais de proliferação do que as células normais. A célula também pode tornar-se independente dos sinais de proliferação (FIGURA 2). Dentro da célula existem alguns inibidores de crescimento que criam uma retroalimentação de estímulos negativos à proliferação, que só cessam sua atividade quando o fator positivo é detectado. A célula mutada altera um componente desse processo de supressão que é a proteína RAS, fazendo com que a retroalimentação negativa de proliferação deixe de funcionar e a célula possa se dividir livremente (HANAHAAN & WEINBERG, 2011).

Figura 3 - Livre Proliferação⁶

Adaptado de : Bardeesy N, Sharpless NE. RAS unplugged: negative feedback and oncogene-induced senescence. *Cancer Cell*. 2006;10:451-453. [PMID: 17157783](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17157783/)

⁶ Exemplo de mecanismo que a célula tumoral usa para se tornar independente de sinais de proliferação e poder se dividir livremente. Para a célula se dividir é necessária a presença de um fator de crescimento que desative a retroalimentação negativa. Uma mutação na proteína RAS faz com que a retroalimentação negativa seja desativada sem a necessidade de um fator de crescimento, tornando a célula independente.

2.2.3 Ativando a Imortalidade Replicativa

Desde 2000 já se sabia que a capacidade ilimitada de se replicar é um pré-requisito para a formação de tumores macroscópicos (HANAHAHAN & WEINBERG, 2000). As células normais possuem uma quantidade limitada de divisões - aproximadamente 50 - podendo esse número variar de acordo com o tecido no qual a célula está e principalmente de acordo com o organismo (HAYFLICK, 1965). Nas extremidades de cada cromossomo da célula existe uma sequência de DNA não codificante, denominada telômero (nos humanos esta sequência é composta pelos nucleotídeos TTAGGG) que tem como função proteger os cromossomos durante a mitose. O limite de Hayflick ocorre porque a cada divisão de células somáticas, parte do telômero é perdida e, sem ele os cromossomos acabam se fundindo, resultando em senescência ou apoptose, no caso de células normais. Sendo assim o tamanho dos telômeros determina o número de divisões bem sucedidas que a célula ainda tem pela frente. No caso da senescência, a célula fica em um estado de dormência, impedida de se dividir. No caso da apoptose, a célula sofre uma morte celular programada. Associa-se o encurtamento dos telômeros ao envelhecimento, pois quanto mais curto o telômero das células de um organismo, maiores são os sinais de envelhecimento que ele apresenta (DONATE & BLASCO, 2011). Além da função de manutenção do cromossomo, o telômero também tem a função de impedir a divisão desordenada das células, pois mesmo que a célula acelere seu processo de divisão por algum distúrbio, quando atingir o limite Hayflick ela não poderá mais se dividir, visto que antes de cada divisão o comprimento dos telômeros é checado pelos mecanismos de reparo das células. A imortalidade replicativa ocorre pelos seguintes motivos (FIGURA 3):

- Presença da mutação na proteína P53 que impede a célula de se replicar em caso de danos. Essa mutação, além de ativar a imortalidade replicativa tem um impacto considerável na velocidade de mutação das células, pois após o telômero se esgotar, se a célula não possuir a P53 funcional, os cromossomos acabarão se juntando em suas pontas, causando uma reação em cadeia que leva a grandes mutações irreversíveis que serão perpetuadas

para as próximas gerações. Quanto menor o tamanho do telômero, maior a possibilidade de ocorrer um câncer via esse mecanismo (FIGURA 4).

Figura 4 - Ativando a Imortalidade Replicativa⁷

Adaptado de : Artandi SE, DePinho RA. Telomeres and telomerase in cancer. *Carcinogenesis*.2010;31:9-18. [PMID: 19887512](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19887512/)

- Ativação da enzima telomerase, que reconstitui o telômero da célula permitindo que ela se renove após cada divisão. Com a telomerase ativa, mesmo que a célula tenha mecanismos de checagem (P53) funcionando corretamente, o número de divisões torna-se ilimitado porque o telômero está sendo repostado constantemente.

⁷ Dois processos ocorrem na célula tumoral que ativam a imortalidade replicativa: A mutação na proteína P53 que impediria a célula de se replicar em caso de danos e ou a ativação da enzima telomerase, que reconstitui o telômero da célula permitindo que ela se renove após cada divisão.

Ambos os processos são independentes, podendo ocorrer concomitantemente ou não.

Figura 5 - Encurtamento do Telômero⁸

Fonte: <http://www.gentequeeduca.org.br/planos-de-aula/por-que-envelhecemos> (acessado em 02 de Dezembro de 2014)

A senescência e a morte celular são vistas como protetoras do organismo contra a progressão tumoral, uma vez que as células que conseguem progredir para tumores advêm de uma linhagem que foi capaz de manter seus telômeros através da produção de telomerase ou mais raramente através de outros mecanismos. As células tumorais que sofrem essa alteração podem se proliferar livremente sem sofrer senescência ou morte (HANAHAHAN & WEINBERG, 2011).

O encurtamento do telômero pode não ser causador de senescência se houver uma condição adequada para o crescimento das células. Nesse caso, o que ocorre é que mesmo sem a imortalização celular, as células se dividem no limite até o momento da crise. Isso pode diferir de humanos para ratos e culturas celulares.

⁸ Representação simplificada do papel do telômero tanto no envelhecimento como no câncer. A célula jovem se torna uma célula desgastada, tanto pelas sucessivas divisões quanto pelo estresse presente no ambiente. Um conjunto de células desgastadas gera o envelhecimento do organismo e essa célula desgastada torna-se mais propensa ao câncer.

Embora a senescência e a apoptose pareçam favoráveis ao organismo por reduzirem a incidência de câncer, animais geneticamente modificados para não produzir telomerase apresentaram disfunções em seus órgãos associadas à senescência e à apoptose e ainda assim desenvolveram o câncer para o qual estavam geneticamente pré-dispostos. Ainda assim a senescência tem emergido conceitualmente como uma barreira para o crescimento tumoral desordenado. Cada vez aparecem mais estudos mostrando os efeitos supressores de tumor que a senescência possui (HANAHAHAN & WEINBERG, 2011).

Inicialmente, a telomerase teve sua função associada apenas à restauração e à manutenção dos telômeros, mas estudos mais recentes (HANAHAHAN & WEINBERG, 2011), realizados em modelos animais e culturas celulares mostraram que essa enzima⁹ (principalmente sua subunidade TERT) tem um papel importante em outras atividades de proliferação celular que não estão relacionadas com telômeros. São muitas as funções secundárias da TERT, desde o reparo de DNA até às interações com outros conjuntos de proteínas, mas seu papel principal continua sendo o da manutenção dos telômeros. O impacto da TERT em neoplasia¹⁰ continua pouco entendido (HANAHAHAN & WEINBERG, 2011).

⁹ Moléculas polipeptídicas grandes, enroladas sobre si mesmas de modo a formar um glóbulo com uma espécie de encaixe. As enzimas são tipos de proteínas com funções diversas (AMABIS & MARTHO, 2004).

¹⁰ Renovação (suscitada ou natural) dos tecidos orgânicos (Dicionário Priberam da Língua Portuguesa)

2.2.4 Resistindo à morte celular

A morte celular não está apenas ligada à replicação. Embora haja uma correlação positiva entre a quantidade de replicações previamente realizadas pela célula e à ocorrência de morte celular em organismos saudáveis, tal fato não se dá apenas pelo encurtamento do telômero. Quanto maior a quantidade de divisões previamente sofridas por uma célula com a taxa mitótica normal, mais tempo essa célula já viveu e, mais ela foi exposta às agressões ambientais (radiação solar, radicais livres, etc.), aumentando a quantidade de danos sofridos ao seu DNA ao longo de sua vida e tornando-se maior a possibilidade de existirem danos não reparados em seu DNA. Por essa razão, conforme explicado anteriormente, quando os telômeros das células chega ao fim a célula é levada à senescência ou à apoptose (AMABIS & MARTHO, 2004).

No entanto, o encurtamento dos telômeros não é a única causa de morte celular, nem senescência e apoptose são os únicos destinos para uma célula que perde a sua funcionalidade em um organismo. A célula pode morrer antes que o seu telômero tenha sido totalmente encurtado caso sofra algum dano irreparável, caso lhe falte nutrientes ou caso a sua morte seja necessária para o bom funcionamento do organismo. Segundo Abbas et al. (2010), as principais formas de morte celular são a necrose e a apoptose, detalhadas a seguir:

a) Necrose

Um processo no qual a célula se incha e a membrana celular se rompe (FIGURA 5), liberando todo o seu conteúdo citoplasmático e causando uma inflamação local que pode gerar um efeito cascata na vizinhança. Diferente da Apoptose (TABELA 2) a Necrose é uma morte celular acidental e pode ocorrer por: hipertermia; privação de nutrientes; estresse oxidativo; sobrecarga intracelular de Ca^{2+} ; hipóxia e; altas concentrações de substâncias tóxicas. Ao contrário da apoptose, a necrose não objetiva homeostase, sendo apenas uma resposta às condições adversas. Os lisossomos podem participar desse processo se o seu conteúdo for liberado, gerando autólise, que ao liberar enzimas no

citoplasma digere algumas estruturas celulares e ajudam a causar a resposta inflamatória. A Necrose afeta toda a vizinhança da célula podendo causar feridas, coágulos, pus, necrose gangrenosa, entre outros danos profundos ao organismo.

b) Apoptose

Também chamada de morte celular programada, a apoptose é realizada com fins homeostáticos. Pode ocorrer em casos de danos ao DNA para que esses danos não sejam perpetuados e no processo de desenvolvimento e manutenção dos tecidos. A apoptose começa por uma ação comandada pelo próprio DNA e a partir daí a célula realiza um processo que, depois de concluído, faz com que a célula praticamente desapareça, causando o mínimo impacto possível na vizinhança. Exemplos: casos em que a apoptose se faz necessária são danos irreparáveis causados por radiação solar em que, caso a célula continuasse a se dividir poria levar sua linhagem a originar um câncer; durante o desenvolvimento do organismo estruturas provisórias são criadas como, por exemplo, a cauda de um girino que só é necessária durante a fase aquática do animal e após não ser mais necessária desaparece com o uso de processos apoptóticos de tal estrutura; a renovação de tecidos epiteliais também é realizada através de apoptose e mecanismos de diferenciação celular. A apoptose pode ocorrer, tanto por estímulo interno, por parte do DNA que ativa a produção massiva de proteínas P53 que, quando necessário, ativam a apoptose, quanto por estímulo externo, quando sinais apoptóticos intercelulares são captados e esses iniciam o processo. A partir daí, as caspases que estavam inativas dentro da célula são ativadas por estímulo proteico em efeito dominó. São estas as responsáveis por conduzir todo o processo. A célula se encolhe, se fragmenta e é fagocitada por células vizinhas e macrófagos (FIGURA 5), tendo o seu material reaproveitado pelo organismo.

Figura 6 - Comparação entre Necrose e Apoptose¹¹

Fonte: CARVALHO & RECCO-PIMENTEL (2007).

Tabela 2 - Comparação entre Necrose e Apoptose.

Características	Apoptose	Necrose
Estímulos indutores	Fisiológicos e patológicos	Patológicos (geralmente injúria)
Ocorrência	Células isoladas	Grupos de células
Adesões entre células e à membrana basal	Perdidas (início)	Perdidas (fim)
Morfologia celular	Formação de corpos apoptóticos	Intumescimento e a seguir desintegração
Núcleo	Convolução do limite nuclear e desaparecimento (cariórrexise)	Desaparecimento (cariólise)
Cromatina	Compactação em massas uniformemente densas	"Vacuolizações"
Quebra de DNA	Internucleossômica	Ao acaso
Organelas citoplasmáticas	Intumescimento (fase final)	Intumescimento (fase inicial)
Participação de caspases	Presente	Ausente
Energia	Requerida	Não requerida
Liberação de enzimas lisossomais	Ausente	Presente
Translocação de fosfatidil-serina para a face externa da membrana plasmática	Presente	Geralmente ausente
Fagocitose por células adjacentes	Presente	Ausente
Inflamação exsudativa	Ausente	Presente

Modificada de Gerschenson & Rotello¹⁴

Fonte: CARVALHO & RECCO-PIMENTEL (2007).

¹¹ Comparação entre Necrose e Apoptose. Fica evidente que ao contrário da Apoptose, não há tentativa de reduzir os impactos intracelulares durante a necrose.

As células tumorais podem tanto alterar esses processos de morte como se alterarem para utilizar tais processos para favorecer o desenvolvimento canceroso. A necrose passa a favorecer na criação de um microambiente tumoral, chegando a ser estimulada na formação tumoral, embora possa emergir naturalmente da falta de vascularização tumoral nos estágios primários (HANAHAHAN & WEINBERG, 2011). A participação da necrose na formação do câncer será mais bem explicada na sessão referente à inflamação tumoral.

Ao contrário da necrose, a apoptose serve de barreira ao tumor, pois impede a reprodução das células com mutações irreparáveis no DNA (AMABIS & MARTHO, 2004) e reduz as possibilidades de reprodução desordenada das células, como visto anteriormente, devido ao limite de Hayflick (1965). Tanto o impedimento da reprodução das células mutadas, quanto à limitação na quantidade de divisões celulares, depende do bom funcionamento dos mecanismos de checagem da célula. Um dos principais mecanismos de checagem é operado pela proteína P53, conforme discutido anteriormente. Como as mutações atacam diversas partes do DNA, eventualmente a parte do DNA correspondente à síntese da proteína P53 sofre mutações e a síntese dessa proteína fica comprometida. Isso faz com que a checagem que poderia ativar a apoptose da célula danificada ou senil deixe de ocorrer e a célula segue se reproduzindo mesmo quando deveria sofrer a apoptose. A partir dessa mutação a célula realiza a evasão da apoptose e passa a ter aumentada a quantidade de mutações que ira carregar para as próximas gerações porque a P53 também é responsável pela ativação de parte dos mecanismos de reparo do DNA, além do fato de que cromossomos sem telômeros tendem a se ligar criando altos níveis de mutação.

2.2.5 Angiogênese

Assim como os tecidos normais, os tumores necessitam de nutrientes e precisam evacuar seus resíduos metabólicos e CO₂. Dá-se o nome de angiogênese ao processo de criação de um sistema de vascularização tumoral para atender aos propósitos acima citados. O processo envolve desde o nascimento de células endoteliais¹², até a ligação dos vasos neoplásticos¹³ ao sistema vascular pré-existente (HANAHAHAN & WEINBERG, 2011).

As formas de ativação da angiogênese variam de acordo com o tipo de tumor, mesmo que a rede angiogênica resultante seja similar (FIGURA 6). Enquanto em alguns tumores a sinalização VEGF para a ativação da angiogênese é feita de dentro das células tumorais em outros casos a regulação é feita de maneira indireta via células do sistema imune tumoral (HANAHAHAN & WEINBERG, 2011).

Vasos de angiogênese tumoral tendem a ser tipicamente errantes ou irregulares e cheios de trechos com hemorragia. A angiogênese pode acontecer nos primeiros estágios de malignização tumoral, chegando a participar de desenvolvimentos pré-malignos. Cada tipo de tumor tem o seu padrão de angiogênese. Tumores agressivos tendem a formar regiões concentradas de vascularização criando também regiões desertificadas no que diz respeito aos nutrientes, criando diferentes formas de metabolismo celular, fato este que será discutido adiante. Enquanto que outros tumores menos agressivos são amplamente vascularizados (HANAHAHAN & WEINBERG, 2011).

Existem inibidores endógenos naturais de angiogênese como, por exemplo, o colágeno 18 (HANAHAHAN & WEINBERG, 2011). A maioria desses agentes anti-angiogênicos são proteínas presentes no próprio sistema circulatório.

Figura 7 - Angiogênese¹⁴

¹² Células achatadas que recobrem a parte interna dos vasos sanguíneos (AMABIS & MARTHO, 2004).

¹³ Neoplasia é o crescimento anormal de células formando um tumor, portanto, vasos neoplásticos conforme utilizado por HANAHAHAN & WEINBERG (2011) refere-se a vasos que irrigam o tumor.

¹⁴ Exemplo genérico de angiogênese provocada por sinais indutivos de vascularização (VEGF) que partem de dentro do tumor, podendo ter sido emitidos tanto por células tumorais quanto por células

Angiogênese

Adaptado de: Hicklin DJ, Ellis LM. Role of the vascular endothelial growth factor pathway in tumor growth and angiogenesis. *J Clin Oncol*. 2005;23:1011-1027. [PMID: 15585754](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15585754/)

imunológicas. Esses sinais chegam aos pericitos (Pericyte) que uma vez ativos irão começar a angiogênese tumoral.

Marcadores Emergentes e Características Promotoras do Câncer

Em 2011, em continuação ao seu trabalho de modelagem baseada em revisão de artigos, Hanahan & Weinberg trouxeram à tona quatro novos marcadores do câncer. Dois desses marcadores são catalogados como sendo Emergentes e os outros dois como sendo características promotoras do tumor (Figura 7).

Figura 8 - Novos Marcadores do Câncer¹⁵

Fonte: Hanahan & Weinberg, 2011.

Os autores apontam dois marcadores, “Reprogramando o Metabolismo” e “Resistindo ao Sistema Imune”, como sendo emergentes do câncer, mas fazem isso não pelo aspecto de emergência que surge nas interações entre as células, como anteriormente abordado. Esses marcadores são considerados emergentes para os

¹⁵ A figura demonstra os quatro novos marcadores do câncer apontados por Hanahan & Weinberg em 2011. Duas dessas características, as chamadas emergentes, estão surgindo como características que são comuns a maior parte dos tipos de câncer, mas como ainda são necessários estudos conclusivos a respeito da generalização dessas características para todos os tipos de tumor, elas são chamadas de características emergentes. As características promotoras (traduzido do inglês: enabling characteristics) do câncer são características facilitadoras do processo de formação tumoral, contribuindo para o aparecimento de todas as mutações apontadas nos demais marcadores.

autores porque a descoberta das mutações inerentes a tais marcadores estão emergindo nos estudos de diversos tipos de tecidos, levando os autores a acreditarem que essas mutações estão presentes na maior parte dos tipos de câncer, embora tal indício ainda careça de validação experimental (HANAHAHAN & WEINBERG, 2011).

Os outros dois novos marcadores, “Instabilidade Gênica” e “Inflamação Tumoral”, são apontados como características promotoras do câncer por serem compostos de mutações facilitadoras da formação de câncer. Tais marcadores agem em sinergia com os demais, protegendo as células mutadas e facilitando o crescimento e espalhamento do tumor.

2.2.6 Reprogramando o Metabolismo

Uma das principais mutações no processo metabólico é a que altera o processo de geração da energia. As células normais geram a energia para a sua manutenção tanto em condições aeróbicas quanto em condições anaeróbicas. Na presença de oxigênio na célula, ou seja, em condições aeróbicas, o processo metabólico é realizado com a quebra da glicose através de um conjunto de reações sequenciais que dão origem ao ácido pirúvico. O ácido pirúvico vai para dentro da mitocôndria se juntando ao O_2 do processo respiratório. Após a oxidação do ácido pirúvico pelo ciclo de Krebs, o resultado são moléculas de ATP e CO_2 . O processo em questão recebe o nome de efeito Pasteur e ocorre na maioria das células de mamíferos. Em condições anaeróbicas a glicólise ocorre fora da mitocôndria, formando o ácido láctico. Como apontado por Pasteur, em células saudáveis de mamíferos, quanto maior a presença de oxigênio, menor a incidência de glicólise ocorrendo fora da mitocôndria (GOGVADZE et al, 2010). A energia obtida nesse processo é usada para a manutenção de toda a célula (AMABIS & MARTHO, 2004).

As células de câncer sofrem algumas mutações que alteram tanto o processo de geração de energia como o seu direcionamento (FIGURA 8). Tais mutações

acabam por tornar mais efetivo o processo de Neoplasia (HANAHAN & WEINBERG, 2011).

Figura 9 - Reprogramando o Metabolismo¹⁶

Adaptado de : Marie SKN, Shinjo SMO. Metabolism and brain cancer. *Clinics (Sao Paulo)*. 2011;66(suppl 1):33-43. [PMID: 21779721](#)

Uma das principais mutações no processo metabólico é a que altera o processo de geração da energia. A exemplo de outras células altamente proliferativas (células germinativas, e.g.), a célula tumoral substitui o processo de geração de energia dentro das mitocôndrias por um processo que independe tanto de oxigênio quanto de mitocôndrias. Esse processo ocorre através de enzimas de lactato desidrogenase (traduzido do inglês: *lactate dehydrogenase*) e é chamado de

¹⁶ Desregulação Energética Celular – A esquerda é mostrado o funcionamento metabólico da célula normal, realizando a quebra da glicose nas mitocôndrias com o intuito de gerar moléculas de ATP para a manutenção da célula. A direita é mostrado o funcionamento da célula mutada.

glicólise aeróbica. É assim chamado porque em células não mutadas a glicólise é geralmente um processo aeróbico (HANAHAHAN & WEINBERG, 2011), processo este que também é chamado de efeito Warburg.

Embora processos de geração de energia fora da mitocôndria costumem gerar menos energia, células com essa mutação passam a ampliar significativamente a captação de glicose pelos transportadores GLUT1. Assim a menor geração de energia por conta da ausência das mitocôndrias no processo é compensada pelo aumento da entrada de glicose na célula (HANAHAHAN & WEINBERG, 2011).

Outra importante mudança no metabolismo celular tumoral ocorre no uso energético. Após sofrer mutação, a célula redireciona sua energia, antes usada em sua automanutenção e, que passa a ser direcionada principalmente para o processo mitótico. Isso aumenta a habilidade da célula tumoral de se dividir mais rapidamente, visto que após essa mutação é necessária uma quantidade menor de energia para que a célula esteja apta a realizar mitose (HANAHAHAN & WEINBERG, 2011).

Além disso, alguns tumores se dividem em subpopulações simbióticas. Uma população usa o processo de geração de energia de glicólise anaeróbica, no qual é secretado o ácido láctico como resíduo do processo. A outra subpopulação utiliza esse ácido láctico como produto principal na geração de energia usando parte do ciclo de Krebs em tal processo (HANAHAHAN & WEINBERG, 2011).

Embora ainda precise de mais estudos sobre este, o marcador do câncer referente ao reordenamento energético das células tumorais está sendo apontado em cada vez mais tipos de tumor, podendo vir a se mostrar como sendo um marcador central do câncer, tão ou mais fundamental quanto os seis apontados no primeiro estudo e já confirmados há mais tempo (HANAHAHAN & WEINBERG, 2011).

O efeito Warburg, embora pareça ser um efeito coordenado de maneira centralizada, surge como uma solução adaptativa do tumor face aos seus desafios ambientais. Uma das principais características de um tumor é a replicação mais rápida do que a que ocorre em tecidos saudáveis. Essa replicação excessiva é mais rápida do que a formação de vasos sanguíneos dentro do tumor. O sangue, além de nutrientes, é também responsável por levar oxigênio para dentro das células.

Quando o tumor se forma, não existem vasos sanguíneos em seu interior. Sendo assim, as células do centro da massa tumoral sofrem uma escassez de oxigênio, sendo levadas a encontrarem soluções que não dependam dessa molécula. Células normais não resistiriam à falta de oxigênio e seria levadas à apoptose pela P53. Como as células de câncer têm mutações na P53 que as tornam resistentes a apoptose, elas têm tempo o suficiente para encontrar uma solução adaptativa à falta de capacidade de gerar energia, podendo aumentar a massa tumoral mesmo sem a presença de vasos sanguíneos (GOGVADZE et al, 2010).

2.2.7 Resistindo ao Sistema Imune

Muitos dos marcadores de câncer ocorrem principalmente em momentos específicos do desenvolvimento tumoral. A luta contra a ação do sistema imune, no entanto, ocorre desde o primeiro momento em que a célula mutada é identificada como sendo uma ameaça ao organismo, durante todo o ciclo de vida do tumor, independentemente de o organismo ter ou não conseguido eliminar o tumor. O papel do sistema imune na defesa do organismo em relação ao câncer, ainda está sendo estudado e por este motivo ainda é considerado um marcador emergente do câncer. Inicialmente acreditava-se que o sistema imune combatia o câncer da mesma maneira que combate as demais ameaças ao organismo (HANAHAN& WEINBERG, 2011). Essa crença seria algo vago, pois no câncer o que o sistema imune estaria combatendo podem ser tanto vírus e bactérias, quanto células que antes eram alvo de sua proteção.

Indivíduos com deficiência em seu sistema imune apresentam maiores índices de câncer e desenvolvimento mais rápido do tumor (HANAHAN& WEINBERG, 2011). Tal fato levou os cientistas para testes em laboratório com camundongos imuno-suprimidos, testes estes que fortaleceram a evidência de que em indivíduos sem um sistema imune ativo o câncer se desenvolve mais rápido.

Em alguns desses testes foram colocadas células de câncer em animais com supressão de alguns componentes do sistema imune e a mesma quantidade em um grupo controle que possuía sistema imune completo. O tumor se desenvolveu mais

nos animais com imuno-supressão. Depois disso o tumor foi removido cirurgicamente de animais de ambos os grupos e colocado em animais com as características do grupo oposto, ou seja, tumores retirados de animais com sistema imune completo foram colocados em animais com supressão do sistema imune e vice-versa. O resultado foi que os animais com imunossupressão apresentaram um desenvolvimento muito acelerado do tumor e os animais com sistema imune combateram o tumor, chegando a eliminá-lo em alguns casos (HANAHA & WEINBERG, 2011). Tais resultados sugerem que os tumores iniciados em camundongos sem sistema imune são mais fracos do que os tumores iniciados nos camundongos do grupo controle. Isso sendo verdade é reforçado o modelo de Predergast (2008), no qual o tumor desenvolvido em camundongos com sistema imune passa por um processo contínuo de adaptação ao sistema imune (FIGURA 9).

O modelo propõe que as células levam gerações para mutar o suficiente para se tornarem invulneráveis ao sistema imune e poderem circular pelo organismo sem serem destruídas durante a malignização tumoral. Para que isso ocorra é necessário que o tumor tenha uma taxa de proliferação no mínimo igual à capacidade de ataque do sistema imune, ou seja, é preciso que o tumor seja capaz de repor todas as células mortas pelo sistema imune causando um equilíbrio que mantém a quantidade de células tumorais. O equilíbrio é necessário para que o tumor possa ter gerações celulares o suficiente para realizar a completa adaptação aos ataques imunológicos. O microambiente tumoral é fundamental para que a evasão do sistema imune venha a emergir, não apenas por prover proteção às células mutantes, mas também por proporcionar os sinais para as mutações. Dentro desse microambiente existem células imunológicas cumprindo tanto papéis positivos como negativos para o desenvolvimento tumoral (PREDERGAST, 2008).

Figura 10 - Resistindo ao Sistema Imune¹⁷

Adaptado de Predergast (2008).

O estado de equilíbrio da massa tumoral não implica na sua malignização, pois nesse estágio o tumor, embora não seja eliminado pelo sistema imune, ainda sofre ataques do mesmo e caso alguma célula se solte ela é eliminada antes de conseguir instalar-se em outro tecido qualquer (PRENDERGAST, 2008). O resultado final do processo de evasão ao sistema imune pode ser tanto células indiferentes às investidas do sistema imune, quanto células que não são mais identificadas como ameaças a serem eliminadas pelo sistema imune.

¹⁷ O organismo combate muita células mutadas logo nos primeiros estágios. Nesse caso as células mutadas sequer avançam para a formação de um tumor. Ainda assim, algumas células mutantes têm um índice de proliferação tão alto, causado por mutações, que conseguem se dividir na mesma velocidade ou mais rápido do que o sistema imune é capaz de eliminar ameaças. Essas células formam massas tumorais que depois acabam por adquirirem a habilidade de sobreviver aos ataques imunológicos.

2.2.8 Instabilidade Gênica e Mutações

As mutações são a chave para a incidência do câncer no organismo (INCA, 2013) e a instabilidade gênica é um dos caminhos mais rápidos para a incidência e perpetuação de tais mutações. Ainda assim esse marcador do câncer, mesmo apontando para uma característica que parece ser central no desenvolvimento tumoral, surge recentemente como um marcador emergente do câncer, ou seja, como uma descoberta nova de um marcador que ainda é hipotetizado como estando presente em todos os tipos de tumor. Para explicar tal marcador está sendo usado um modelo baseado especificamente nos genes BRCA1 e BRCA2 (FIGURA 10).

Fontes de estresse e agentes mutagênicos estão presente durante toda a vida do indivíduo, seja em seu meio ambiente (radiação solar e poluentes, e.g.) como em seu próprio organismo (resíduos químicos de processos metabólicos e substâncias ingeridas, e.g.). No entanto, existem duas razões pelas quais tais agentes não consigam causar mutações. São elas: a falta de sensibilidade do organismo para captar essas fontes de estresse e agentes mutagênicos e; a presença de mecanismos de reparo do DNA (HANAHAHAN & WEINBERG, 2011).

Os mecanismos de reparo estão espalhados por pontos estratégicos do ciclo celular, sendo o principal ponto de checagem realizado no final da fase G1¹⁸, momento esse em que a célula se prepara para a divisão mitótica (AMABIS & MARTHO, 2004). Os dois caminhos possíveis para a célula após essa checagem são seguir para a fase S⁹, fase esta em que ocorre a replicação do DNA para que a célula possa completar a divisão, ou ir para a fase G₀ onde fica em estado de dormência aguardando reparo. A principal proteína responsável pela checagem nessa fase é a P53, que caso haja mutação age como bloqueadora da transição da célula para a fase S.

¹⁸ Fases do ciclo celular. Para maiores detalhes consultar Amabis & Martho, 2004.

Figura 11 - Instabilidade Gênica e Mutações¹⁹

Venkitaraman AR. Functions of BRCA1 and BRCA2 in the biological response to DNA damage. *J Cell Sci.* 2001;114:3591-3598. [PMID: 11707511](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11707511/) Adaptado

Uma vez que os mecanismos de reparo deixam de funcionar corretamente, a célula sofre efeitos que vão muito além de deixar de ter suas mutações reparadas. Quando uma célula sofre mutações irreparáveis ela é direcionada ou para o processo de morte programada através da apoptose (AMABIS & MARTHO, 2004), ou para um estado de dormência no qual ela deixa de se dividir, chamado de senescência (AMABIS & MARTHO, 2004). A célula com falhas em seu mecanismo de reparo perde a capacidade de checar se a célula sofreu um dano irreparável, logo deixa de sofrer senescência e apoptose em casos em que normalmente seria conduzida para tal. Uma das principais fontes de falhas é a mutação da P53, que uma vez mutada deixa de realizar suas funções de reconhecimento de mutações e

¹⁹ Instabilidade gênica nos genes BRCA1 e BRCA2 relacionados à incidência do câncer de mama. O estágio de progressão do ciclo celular mesmo com danos ocorre por falhas no funcionamento dos mecanismos de reparo do DNA, sendo um dos principais o P53. Isso leva ao acúmulo de mutações que vai gerar o câncer.

bloqueio de células mutadas. A P53 mutada é também denominada TP53. Como não existe a checagem e o bloqueio da divisão, a célula se divide normalmente, carregando a sua mutação para as próximas gerações celulares. Esse efeito torna-se cumulativo, tornando as mutações cada vez mais frequentes e rápidas, conduzindo para a malignização tumoral (HANAHAHAN & WEINBERG, 2011).

2.2.9 Inflamação Tumoral

A inflamação que ocorre no tumor é o resultado da interação entre as células cancerígenas e as células do sistema imune (FIGURA 11). No processo de combate ao câncer às células imunológicas liberam agentes inflamatórios com o uso das quimiocinas, moléculas da família das citocinas, que, enquanto o tumor ainda não realizou a evasão do sistema imune, servem bem ao propósito imunológico de combater o câncer (HANAHAHAN & WEINBERG, 2011). As células imunológicas se infiltram na massa tumoral, de onde promovem a inflamação. Após os recentes avanços tecnológicos em microscopia, foi possível, com o auxílio de marcadores, verificar que os tumores possuem infiltração de células imunológicas desde os estágios primários (GRIVENNIKOV & KARIN, 2010).

Diante do ataque do sistema imune pode ocorrer a erradicação do tumor ou a adaptação das células tumorais para que estas sejam resistentes a estes ataques imunológicos. Quando isso acontece o tumor passa a usar a inflamação em seu benefício. Tal inflamação é fundamental para a criação de um microambiente tumoral favorável ao rápido desenvolvimento das capacidades das células tumorais que vão levar à angiogênese, ou à metástase, ou a ambas. Após a sobrevivência ao ataque imunológico, a inflamação fornece ao tumor biomoléculas, tais como: fatores de crescimento e sobrevivência, as citocinas; enzimas que serão usadas para romper a matriz celular no momento de metástase, as proteases e; fatores para angiogênese, dentre outras substâncias aceleradoras do desenvolvimento dos principais marcadores do câncer (HANAHAHAN & WEINBERG, 2011).

Figura 12 - Inflamação Tumoral²⁰

Baseado em Grivennikov SI, Karin M. Inflammation and oncogenesis: a vicious connection. *Curr Opin Genet Dev.* 2010;20:65-71. [PMID: 20036794](#). Adaptado de www.biooncology.com.

As massas tumorais também podem ter células sofrendo necrose por escassez de nutrientes em regiões não vascularizadas. Quando a célula sofre necrose ela libera o seu citoplasma no ambiente e isso também promove inflamação que favorece o tumor (HANAHAN & WEINBERG, 2011).

Malignização Tumoral

Até aqui, os marcadores descritos caracterizavam um tumor benigno. Todo tumor começa como um tumor benigno e este pode ou não progredir para um tumor maligno. Tumores benignos, além de serem locais, tem uma baixa letalidade e são mais simples de serem

²⁰ Esboço do processo de inflamação tumoral. É apontado o fato de que as células imunológicas estão em interação com as células de câncer. As citocinas são uma grande família de moléculas funcionais, cujas funções são variadas. No tumor as citocinas são, principalmente, responsáveis pelos sinais celulares que servirão para a proliferação celular, por acelerar o processo de mutação e promover a sobrevivência. As quimiocinas pertencem ao grupo das citocinas e são as responsáveis pela inflamação. São as quimiocinas que recrutam as células inflamatórias. As citocinas são liberadas pelas células imunes. As proteases são enzimas que servirão para que as células tumorais rompam com a matriz celular e consigam adquirir a motilidade necessária para que a metástase ocorra.

tratados. Os tumores malignos, além de serem mais letais, são também mais complexos e tal complexidade está descrita a seguir:

2.2.10 Ativando a Colonização e Metástase

A metástase é o processo de espalhamento do câncer e, pode ser dividida em duas fases: o desprendimento das células do tumor primário e a instalação bem sucedida em novos tecido, também chamada de colonização (HANAHAHAN & WEINBERG, 2011). Um câncer que possui a habilidade de realizar metástase é considerado maligno, pois a partir do momento em que a metástase ocorre à letalidade do tumor aumenta significativamente (ABBA et al, 2010).

Para que a metástase ocorra até os estágios de colonização, o tumor precisa atender aos seguintes pré-requisitos:

i. Capacidade de desprendimento da matriz extracelular

As células teciduais dos animais estão presas umas às outras por uma massa chamada de matriz celular. Sua composição varia conforme o tecido, mas geralmente é formada por fibras reticulares e ou elásticas de colágeno, proteoglicanos e glicoproteínas, secretadas pelas próprias células. Além disso, as células possuem um formato que favorece à sua adesão na matriz. A principal função dessa matriz é a de coesão tecidual (CARVALHO & RECCO-PIMENTEL, 2007).

O desprendimento da matriz ocorre porque ao sofrer mutações a célula pode se tornar disforme, perdendo assim a sua capacidade de encaixe na matriz. O próprio processo inflamatório do câncer pode criar um microambiente tumoral rico em enzimas que dissolvem a massa que compõe a matriz, acelerando o processo de desprendimento (HANAHAHAN & WEINBERG, 2011). Durante a metástase muitas células são disparadas na corrente sanguínea das quais poucas conseguem se instalar em outros tecidos.

ii. Motilidade

Se não houvesse motilidade as células tumorais se desprenderiam da matriz e permaneceriam no mesmo lugar a não ser que houvesse um estímulo externo para que alguma movimentação ocorresse. No entanto as células tumorais podem sofrer mutações que as permite empregar energia em sua movimentação (HANAHAHAN & WEINBERG, 2011).

iii. Resistência ao Sistema Imune

A resistência e ou a capacidade de passar despercebida pelo sistema imune é fundamental para que a célula tumoral permaneça viva enquanto circula pelo organismo até ser capaz de se instalar em outro tecido (HANAHAHAN & WEINBERG, 2011).

iv. Acesso a vasos sanguíneos

Embora a célula possa ter adquirido motilidade, essa movimentação consome energia e as distâncias que a célula consegue viajar com o próprio esforço é bastante curta. A maneira mais rápida e com menor gasto energético para uma célula viajar dentro do organismo de um animal é através do sistema circulatório. Por essa razão, tumores em regiões mais vascularizadas como, por exemplo, intestino, pulmão e cérebro, tendem a ser mais agressivos e a se espalharem mais rapidamente pelo organismo. Os tumores que não estão localizados perto de áreas altamente vascularizados tendem a depender mais da angiogênese tumoral para que as suas células possam entrar na corrente sanguínea, levando mais tempo no seu processo metastático (HANAHAHAN & WEINBERG, 2011).

Tais pré-requisitos dificultam a ocorrência de metástase nos primeiros estágios da formação de um tumor. Mesmo que a célula se desprenda da matriz celular, ela ainda precisa ter a capacidade de se prender a outro tecido e lá se proliferar, dependendo dos pré-requisitos apontados para tal. Por isso, nos estágios iniciais a célula tumoral não possui habilidade suficiente para realizar todo o processo de espalhamento do tumor.

Colonização

A capacidade da célula tumoral se aderir a tecidos distantes e ali iniciar um novo tumor é denominada colonização (HANAHAHAN & WEINBERG, 2011). A colonização emerge após a célula ser capaz de se desprender da matriz, de transitar localmente através da motilidade e de entrar no sistema circulatório sem ser morta pelo sistema imune. Após aderir e se adaptar, a célula inicia a sua replicação formando uma pequena massa de células que vai passar por processos similares ao tumor inicial, no entanto, o processo é mais rápido, pois agora o sistema imune já foi evadido. Ela irá criar um microambiente tumoral regional e a partir disso o tumor evolui para uma massa mais densa de células (HANAHAHAN & WEINBERG, 2011)

Para que isso ocorra, a habilidade essencial é a anteriormente adquirida, imortalidade replicativa. Mesmo que uma célula fosse capaz de viajar dentro do corpo e se instalar em outras regiões, sua letalidade seria baixa se ela estivesse sujeita ao limite de 50 divisões (Hayflick, 1965). Isso porque como a taxa de replicação da célula tumoral é maior do que a das células teciduais, ela atingiria esse número muito mais rapidamente do que as células teciduais normais e o tumor teria o seu ciclo de vida encurtado ou teria a sua progressão interrompida, voltando a ser um tumor benigno com muitos núcleos, algo incomum. Quando a célula tumoral se instala em novos tecidos, ela se beneficia da imortalidade replicativa para iniciar uma nova massa tumoral naquela região.

O processo de metástase pode ser resumido em alguns passos (HANAHAHAN & WEINBERG, 2011)

- Invasão local
- Invasão intravenosa (vasos sanguíneos e linfáticos)
- Livre trânsito intravenoso de células de câncer
- Alcance de tecidos distantes
- Formação de micro metástases
- Formação de macro metástases (colonização)

O Microambiente Tumoral e a Metástase

Após reunir uma certa quantidade de células, o tumor começa a ter células especialistas presentes em sua estrutura. Embora o desenvolvimento tumoral seja emergente e não planejado por um comando central, na medida em que as células vão se adaptando, criando simbiose e estruturas vão se formando dentro do tumor. Um exemplo disso são as diferentes formas de metabolismo adotadas por diferentes grupos de células tumorais que se complementam para produzir energia de forma mais eficiente (vide “Reprogramando o Metabolismo”). Ao longo de diversos processos adaptativos, o tumor aprende a utilizar a inflamação a seu favor, tornando-se dependente da mesma (vide “Inflamação Tumoral”), e consegue captar nutrientes presentes no sangue com a criação de vasos sanguíneos dentro do tumor (vide “Angiogênese”).

Além dos aspectos anteriormente mostrados, existem outras associações realizadas pelo tumor que favorecem o seu crescimento, de forma que no final o que se apresenta é uma rede colaborativa de células em prol do desenvolvimento tumoral (FIGURA 12). Alguns exemplos dessas células são:

- i. Fibroblastos – Essas células têm a função de gerar matriz celular e promover o crescimento celular. Embora a sua atuação seja em tecidos saudáveis, o tumor associa tais células e elas passam a emitir sinais de crescimento e fabricar matriz em prol das células de câncer, contribuindo para a criação do microambiente tumoral.
- ii. Células endoteliais – Em tumores as células endoteliais agem em conjunto com os pericitos na vascularização tumoral.
- iii. Células-tronco tumorais – É um tipo de célula indiferenciada que pode dar origem a diversos tipos de células teciduais. A presença de células-tronco no câncer está associada com a capacidade de o tumor se desenvolver e se regenerar, além de secretar sinais que estimulam o comportamento invasivo das células. Dentre outros, esse é um fator associado ao reaparecimento de tumores removidos cirurgicamente. Ainda não foi comprovada a presença desse tipo de célula em todos os tipos de câncer nem em todas as fases do tumor, mas a descoberta desse tipo de célula é crescente em muitos estudos (ABBAS et al, 2010).

Figura 13 - Microambiente Tumoral e a Metástase²¹

Adaptado de : Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*.2011;144:646-674. [PMID: 21376230](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21376230/)

Esse capítulo apresenta uma visão geral da metástase e da colonização, no entanto o processo varia de um organismo para o outro e principalmente de um tipo de câncer para o outro. Em regiões mais vascularizadas, o câncer tende a invadir outros tecidos mais cedo. Alguns tipos de câncer, como o de mama podem realizar micro metástases que ficam latentes por longos períodos, as quais podem ser responsáveis pelo reaparecimento de tumores que já foram removidos por intervenção cirúrgica. Esses mesmos tumores com micro metástases podem realizar um processo de retroalimentação (traduzido do inglês *self-seeding*) nos quais as células que iniciaram a colonização voltam ao local do tumor original e com isso além de favorecer um crescimento rápido e troca de sinais, favorece também o reaparecimento do tumor primário caso esse seja removido (KIM et al, 2009). De

²¹ A imagem o microambiente tumoral e o início do processo invasivo. Abaixo temos o processo de invasão a direita e de colonização à esquerda.

acordo com HANAHAN & WEINBERG (2011) são conhecidos mais de cem programas de invasão e metástase diferentes, cada qual para um tipo diferente de tumor. Embora o formato dos programas tenha uma estrutura similar a que aqui foi descrita, são muitas as particularidades que precisam ser levadas em conta quando se estuda um tipo específico de tumor.

2.2.11 Tratamentos

Assim como existem diversos tipos de câncer, existem diversos tipos de tratamento. Os tratamentos podem variar de acordo com o tipo de câncer, estágio do tumor, disponibilidade de recursos e inclusive com o médico que o está aplicando. Ainda que haja uma variedade de tratamentos, alguns deles são mais clássicos e ou mais frequentes (ABBA, 2010):

- **Cirurgia** – Quando o alvo do tratamento é um tumor, também classificado como benigno, a cirurgia tende a ser bastante indicada. Isso porque o tumor cresce de maneira bem delimitada, formando uma marcação que separa as células sadias das células tumorais. Tal demarcação facilita a remoção cirúrgica efetiva.
- **Radioterapia e Quimioterapia** – Embora sejam processos diferentes, ambos atacam o câncer de maneira semelhante. Geralmente a radioterapia vem antes da quimioterapia, pois a segunda tem efeitos colaterais mais evidentes. O efeito esperado do tratamento é a morte das células que estão se proliferando. Como a taxa de proliferação das células tumorais é muito maior do que a das células somáticas sadias, as chances de o tratamento matar células de câncer são maiores do que as chances de matar células sadias. Em tumores malignos o uso desse tipo de tratamento é mais indicado do que a cirurgia devido à dificuldade de se delimitar a área do tumor maligno. No entanto, a eficácia desse tipo de tratamento é comprometida pelo fato de as células-tronco tumorais não estarem em proliferação constante, não sendo atingidas pelo tratamento e reiniciando o desenvolvimento do tumor após o tratamento.
- **Terapias Focadas** – Alguns tratamentos para atacar especificamente células que sofreram alguma das mutações, consideradas marcadores do câncer (HANAHAN & WEINBERG, 2011), especificadas nesse trabalho (FIGURA

13). Tais tratamentos têm a finalidade de complementar os tratamentos clássicos e tendo como princípio a inibição da mutação para a qual o tratamento se destina inibindo a produção de moléculas essenciais para a perpetuação da mutação que está sendo tratada.

Um exemplo de aplicação de terapias focadas é a mutação de imortalidade replicativa. Para que essa mutação aconteça é necessária a reconstituição do telômero ao final da mitose. Tal reconstituição é feita pela enzima telomerase. Um tratamento que inibe a produção de telomerase inibe o funcionamento desse marcador do câncer e a célula tumoral volta a ter um número limitado de divisões desde que a sua P53 esteja funcional (HANAHAHAN & WEINBERG, 2011).

Figura 14 - Tratamentos²²

Adaptado de : Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*.2011;144:646-674. [PMID: 21376230](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21376230/)

²² Tratamentos inibidores das mutações chave do câncer. Inibindo o componente principal necessário para o marcador, o mesmo pode deixar de existir, levando à redução ou extinção da população de células tumorais.

2.2.12 Ciclo de vida tumoral

Analisando as mutações de maneira agregada é possível agregar as mutações de acordo com macro comportamentos do tumor. Assim é possível entender quais são os comportamentos exibidos por um tumor para que esse alcance estágios mais avançados. É possível se considerar que esses comportamentos formam um ciclo de vida tumoral (Figura c).

Na imagem estão listados os quatro macro comportamentos exibidos ao se agregar os resultados produzidos pelas mutações explicadas no presente trabalho. As mutações podem contribuir para mais de um comportamento, por isso não estão especificadas na figura, mas uma vez entendendo qual a ordem dos comportamentos é possível simular a ordem das mutações com maior precisão, uma vez que algumas mutações devem ocorrer em estágios iniciais para que o tumor não seja erradicado pelo organismo hospedeiro. Os comportamentos exibidos e a sua ordem sequencial são exibidos na figura a seguir:

Figura 15 - Ciclo de Vida Tumoral

Fonte: Anderson J. C. P. Santos, 2014

Conforme o mostrado na figura, os quatro grandes comportamentos exibidos pelo tumor durante o seu desenvolvimento são:

- Proliferação desordenada – Nos primeiros estágios do tumor o que se observa é uma alta taxa de proliferação celular. Esse comportamento é causado por diversas mutações que podem ocorrer sequencialmente ou simultaneamente (Hanahan & Weinberg, 2011).
- Células invencíveis – Nesse momento existem mutações que tornam as células tumorais mais fortes, preparando-as para a invasão aos outros tecidos. Nesse constructo estão mutações que tornam as células resistentes ao sistema imune, à apoptose e à senescência. É classificado também como um processo de invencibilidade celular a habilidade de imortalidade replicativa.
- Simbiose tumoral – O processo de simbiose tumoral é contínuo e está relacionado com a formação gradativa do microambiente tumoral. Contribuem para esse comportamento às mutações relacionadas à angiogênese e à inflamação tumoral.
- Colonização – A colonização é o estágio final do tumor devido à alta letalidade do tumor após realizar a colonização. Todas as mutações anteriores contribuem de maneira indireta para a emergência da colonização, mas contribuem de maneira mais direta para esse comportamento as mutações que dão motilidade às células levando o tumor a realizar metástases e as mutações que favorecem a aderência a tecidos distantes que origina a colonização.

Embora a colonização dependa da proliferação desordenada, o tumor raramente evolui para a metástase e mais raramente evolui para a colonização sem antes passar pelas mutações apontadas na figura como sendo do estágio intermediário. Após a colonização ocorrer a proliferação celular aumenta havendo uma forte ligação entre os dois comportamentos.

3 Metodologia

A metodologia do trabalho foi composta de pesquisa de dados secundários, alguns métodos de pesquisa qualitativa, que serão detalhados adiante e um método sistemático de desenvolvimento do software componente da ferramenta pedagógica.

3.1 Pesquisa de dados secundários

Uma vez definido o foco central do trabalho como sendo a modelagem e simulação do câncer, foi conduzida uma pesquisa de dados secundários sobre alguns assuntos relacionados ao tema, como:

- Conhecimentos de biologia – O processo de formação do câncer; citologia; biologia do desenvolvimento.
- Conhecimentos em simulação - Utilização de simulação para modelar fenômenos biológicos; plataformas de simulação e suas linguagens de programação; sistemas *bottom up*; sistemas complexos.
- Modelagem de câncer – Modelos teóricos; modelos simulados em plataformas multi-agente.

3.2 Pesquisa Qualitativa

A pesquisa qualitativa teve tanto um caráter exploratório quanto um aspecto de melhoramento e validação das ferramentas desenvolvidas no trabalho, como explanado a seguir.

3.2.1 Pesquisa exploratória

Como se tratava de uma área de conhecimento totalmente nova para mim, foi necessária uma imersão em todas as áreas que contemplavam o trabalho. Para tal, assisti a vídeos, frequentei palestras e seminários com grandes pesquisadores da área do câncer dentre os quais estava a P.H.D. Leena Hilakivi-Clarke que me convenceu a mudar o foco da minha pesquisa, que antes era sobre o envelhecimento, para o foco atual que é o câncer. Assisti a aulas como ouvinte em cursos semestrais e cursos de férias sobre o câncer, ocasião em que tive a oportunidade de conhecer o trabalho do Professor Humberto Miguel Garay, que me deu a ideia de direcionar meus estudos para a criação de uma ferramenta pedagógica para o câncer. Conversei com diversos pesquisadores, fiz estágio em um laboratório lidando com cultura de células cancerígenas, assisti a experimentos com animais e me inscrevi em cursos e disciplinas sobre modelagem de sistemas complexos para melhorar as minhas habilidades de modelagem desse tipo de sistema. Durante esse período exploratório percebi que uma excelente aplicação das simulações que eu estava desenvolvendo seria o ensino na graduação. Dada a quantidade de diferenças entre diferentes tipos de câncer, evidenciou-se a impossibilidade de se criar uma simulação geral do câncer, que pudesse ser usada para prever o comportamento de todos os tipos de câncer, independentemente do tecido e do hospedeiro. Uma simulação com fins didáticos poderia ser mais generalista, dado que o foco em uma ferramenta pedagógica seria fazer o aluno entender a dinâmica da mutação e não prever com exatidão a evolução da doença.

Uma vez desenvolvido um modelo generalista, a adaptação para estudos específicos seria mais fácil, deixando a ferramenta passível de extensão para modelar cânceres específicos, com finalidades que demandem mais precisão, tais como prever resultados de experimentos e simular exames clínicos do câncer em pacientes para estimar seus avanços e aplicar tratamentos.

3.2.2 Pesquisa de melhoramento

Para melhoramento da simulação decidi buscar o entendimento de como a ferramenta poderia ser usada em sala de aula. Comecei pela observação participante (FLICK, 2004), inscrevendo-me como monitor em algumas disciplinas, das quais eu participei ativamente do planejamento pedagógico. Conduzi com sucesso uma aula utilizando um modelo de redes com alunos do curso de gerontologia da EACH-USP, na qual com a participação dos alunos foi construído um mapa conceitual sobre o que é o envelhecimento. Além de ter sido uma aula muito produtiva, os alunos demonstraram bastante receptividade com relação à inovação no método de ensino.

3.2.3 Entrevistas em Profundidade

Para validação da ferramenta fiz uso de entrevistas em profundidade (FLICK, 2004) que me permitiram melhorar a ferramenta e ampliar seus usos. O roteiro das entrevistas foi baseado em *laddering* (FLICK, 2004), no qual perguntas-chave direcionam o entrevistado a partilhar as informações relevantes para o trabalho. O arcabouço amostral foi constituído de Professores da Universidade de São Paulo da área da saúde e ou ciências biológicas devido à sua experiência com ensino em biologia e à maior receptividade por parte destes à pesquisa em questão. Alguns desses professores foram escolhidos também por suas ótimas referências quanto à sua didática. Sendo assim, a amostra de professores foi formada por conveniência. O conteúdo das respostas das entrevistas será discutido na seção de resultados. O roteiro para as mesmas está apresentado a seguir:

Roteiro da Entrevista em Profundidade

A presente entrevista teve como objetivo identificar os aspectos pedagógicos do câncer e como uma ferramenta de simulação poderia ser utilizada. Foi relevante para essa entrevista, entender a visão do professor sobre o ensino do câncer, os desafios para alunos e professor nesse processo e a visão dos professores sobre o uso de métodos alternativos e complementares de ensino, dentre os quais está a ferramenta desenvolvida nesse trabalho de mestrado.

O método de entrevista empregado é o de *laddering*, havendo apenas uma pergunta gerativa narrativa para cada tópico. Esse método proporciona uma maior exploração de todos os aspectos que se deseja obter informações, sendo o ideal para pesquisas qualitativas com uma amostra de tamanho pequeno (FLICK, 2004).

Roteiro de pesquisa

1. PERFIL DO ENTREVISTADO

Instituição:

Tempo de Docência:

Idade:

Titulação:

2. DESCRIÇÃO DAS AULAS

Quais métodos você utiliza em sala de aula para ensinar o câncer? (Como o conteúdo é passado?)

3. VISÃO DO PROFESSOR

Você acredita que os alunos estão absorvendo bem o conteúdo?

Como é feita a avaliação? Eles têm se saído bem nas avaliações?

4. VISÃO COMO ALUNO.

Você consegue se recordar de algum professor da época em que você era aluno, que se destacava pela alta qualidade de suas aulas? Se sim, o que ele fazia de diferente dos demais?

5. PONTOS POSITIVOS E NEGATIVOS.

Você consegue apontar algo a ser acrescentado em suas aulas que melhoraria a qualidade das mesmas?

Quais os pontos positivos e negativos do método de ensino que você utiliza atualmente?

6. MÉTODOS ALTERNATIVOS DE ENSINO.

Você estaria disposto a adotar outras ferramentas de ensino (vídeos, palestras, debates, PBL, computador, ensino prático, etc.)? Quais?

Já tentou outros métodos que não deram certo?

7. USO DE SIMULAÇÃO.

O que você acharia de um simulador capaz de reproduzir o que você estivesse ensinando, ao vivo, apenas com o pressionar de um botão?

O que esse simulador precisaria ter?

8. CÂNCER COMO UM SISTEMA COMPLEXO

Diversidade de agentes: As células cancerígenas são heterogêneas?

Conexão: A interação entre as células é importante para a formação de um câncer?

Existe comunicação celular no câncer?

Interdependência: Você acredita que as células de câncer sejam interdependentes?

Adaptabilidade: O sistema de câncer aprende para que ocorra a sua evolução?

Emergência: Um número maior de células tumorais produz um comportamento muito diferente do que o que uma pequena massa de células produziria?

Auto-organização: Você acredita que o câncer seja um fenômeno bottom up ou existe um controle central?

Sistemas abertos: O tumor como um todo interage com o meio externo?

Ordem: O sistema é organizado ou o comportamento de cada célula é mais errático?

3.3 Modelando e simulando o Câncer

Modelar e simular são coisas diferentes. Modelos são simplificações criadas para o entendimento de aspectos específicos da realidade (RAILSBACK & GRIMM, 2011). Simulação é uma das formas de se representar ou de se criar um modelo.

A vida cotidiana contemporânea está repleta de modelos. Infográficos em revistas, maquetes, fotos, quadros de paisagens e pessoas, esculturas, livros de autoajuda, entre muitos outros. Alguns modelos são muito funcionais, outros são mais estéticos, porém são todos modelos.

Um exemplo da evolução do uso dos modelos no cotidiano é o Waze, um aplicativo para smartphone aonde os usuários informam como está o trânsito no local por onde estão passando e ocorrências como acidentes e incêndios. O aplicativo reúne todas as informações por GPS e forma um sistema de informações de trânsito em tempo real. Assim as pessoas evitam ficar presas em engarrafamentos e ainda é uma potencial fonte de informações para a polícia, bombeiros e outros órgãos públicos. Esse é um exemplo de modelo que usa a emergência, anteriormente discutida, para produzir uma forma de navegação mais sofisticada e efetiva.

Na ciência o uso de modelos também é extenso, desde modelos teóricos e diagramas até experimentos para modelar fenômenos reais em condições manipuláveis e as mais sofisticadas simulações.

No presente trabalho o uso e principalmente o entendimento de modelos foi crucial. Foram estudados diversos modelos bottom up, modelagem multi-agente, modelos matemáticos, modelos teóricos, além do processo de modelagem de um sistema complexo.

A proposta inicial do trabalho era modelar e simular o câncer, mas durante a pesquisa qualitativa foram encontrados alguns modelos teóricos, dos quais um se destacou por ser o mais completo e mais usado. O modelo de Hanahan & Weinberg (2011) parecia projetado sob medida para uma ferramenta de simulação multi-agente, além de ser bastante didático. Trata-se de um artigo de revisão que descreve características gerais comuns a todos os tipos de câncer. Sendo assim, o trabalho de criação da ferramenta didática do presente trabalho consistiu em adaptar o modelo de Hanahan & Weinberg (2011) para uma simulação multi-agente.

3.3.1 NetLogo

Um aspecto importante da simulação é a escolha da plataforma de simulação. Cada plataforma oferece vantagens e desvantagens, fazendo com que a escolha certa seja aquela que melhor atende aos objetivos de cada simulação. Como o objetivo da simulação do presente trabalho é a criação de uma ferramenta didática para o ensino de um fenômeno que emerge das interações individuais, a plataforma escolhida foi o NetLogo.

O NetLogo é definido como sendo “um ambiente de modelagem programável multi-agente. Ele é usado por dezenas de milhares de estudantes, professores e pesquisadores de todo o mundo” (WILENSKY, 1999). Tendo a característica de modelagem multi-agente aliada à uma interface gráfica, o NetLogo é útil no estudo de fenômenos emergentes, propriedades de auto-organização sistêmica e muitas outras facetas de sistemas complexos, tanto para o ensino quanto para o suporte a pesquisas acadêmicas.

Muito bom para modelar sistemas complexos, no NetLogo é possível acompanhar as interações desde o nível individual até o aspecto dos macro padrões formados a partir dessas interações. A partir dessa plataforma é possível se modelar fenômenos sociais, naturais biológicos e não biológicos, económicos, etc. (WILENSKY, 1999).

No aspecto didático, o NetLogo é simples o suficiente para estudantes poderem interagir facilmente com os modelos devido a sua interface amigável. Além disso, a sua linha de código é simples, permitindo aos estudantes entenderem facilmente qual a lógica por trás das interações que surgem na tela e inclusive aprenderem a criar seus próprios modelos da realidade e fazer alterações na ferramenta didática que lhes está sendo apresentada neste trabalho. Os professores podem usar essa ferramenta para tornar a aula mais dinâmica e participativa através de ferramentas como o *HubNet* onde cada aluno assume o papel de um agente e toma as suas próprias decisões ao invés de deixarmos as interações por conta das regras do programa e essa é uma das extensões possíveis da ferramenta aqui desenvolvida. Ainda pode ser usado deixando os alunos experimentarem diferentes cenários no modelo que está sendo estudado (WILENSKY, 1999). Devido ao seu

foco no ensino, a plataforma escolhida para criar a ferramenta didática do câncer foi o NetLogo.

O NetLogo é composto de quatro tipos de agentes: *Links*, observador, *patches* e *turtles*. *Links* são agentes que conectam agentes. O observador está de fora do modelo, apenas mensurando as interações. Os *patches* são quadrados que representam os espaços do modelo. *Turtles* são capazes de se mover por sobre os *patches* embora possam ser programados para permanecerem imóveis. *Turtles* podem alterar o seu comportamento, se multiplicar e originar novas espécies, que no NetLogo são chamadas de *breeds* (WILENSKY, 1999). O tempo no NetLogo é chamado de *tick* e medido pelo *tick-counter* (WILENSKY, 1999).

Embora o NetLogo tenha diversos pontos fortes, ele tem limitações que o tornam muito bom para o ensino mas o desqualificam caso haja um interesse em estender a ferramenta aqui desenvolvida para outras aplicações que necessitariam de simulações mais precisas, como o apoio a tratamentos ou o uso em laboratórios para simular resultados de experimentos e.g.. A principal limitação é a quantidade de processamento necessária para rodar o NetLogo. Como a quantidade de processamento é alta o programa se torna lento quando a quantidade de agentes aumenta. Se fosse para simular um fenômeno com precisão, a quantidade de células interagindo seria maior e isso tornaria a simulação muito lenta, mesmo com a interface gráfica desligada. No caso de aplicação da ferramenta para o ensino no Brasil, o fato de seus comandos, manual de utilização, principais tutoriais e linguagem de programação estar disponíveis apenas em inglês pode limitar bastante o seu uso.

3.3.2 Construindo a simulação

A seguir a construção da simulação, parte fundamental para a ferramenta didática proposta por este trabalho, é explicada passo a passo. A simulação por si só não constitui a ferramenta, pois ela ainda depende de sugestões de aplicações para os alunos, sugestões que serão apresentadas na seção de resultados. O modelo utilizado para a simulação baseou-se em Hanahan & Weinberg (2011) com adaptações necessárias para as finalidades da ferramenta desenvolvida. No presente trabalho foram contempladas apenas as mutações de um tumor benigno, não sendo, portanto, simulada a metástase²³. Para fins de simplificação, principalmente gráfica, a mutação correspondente à inflamação tumoral²⁴ não foi incluída na ferramenta. Quanto à fuga do sistema imune²⁵, como se trata de um processo contínuo e gradativo, tal marcador não proporcionaria aos estudantes a possibilidade de experimentar no modelo diferentes configurações, como ocorre nas demais mutações sendo este, portanto, removido da simulação, pois seus benefícios seriam menores do que a poluição visual que este causaria. A instabilidade gênica²⁶ é indiretamente demonstrada no simulador toda vez que ocorre uma mutação na proteína P53, embora não seja o foco principal da simulação demonstrar tal marcador.

Para começar o desenvolvimento do modelo foi necessário verificar se todas as mutações seriam adequadas de serem simuladas na mesma escala. Após tal verificação ficou decidido que o melhor era desenvolver um modelo que simulasse a angiogênese, a resistência a apoptose e a imortalidade replicativa. Nesse simulador o tecido é visto de uma distância mais adequada para a observação do processo de formação dos vasos e ao mesmo tempo da quantidade de células mutadas e a sua migração em busca de nutrientes. Tal separação também é relevante, pois nesse momento o tumor já desenvolveu uma massa mais consistente de células e é possível observar o que acontece dentro de um tumor e a aparição de

²³ Saiba mais sobre esse marcador no item 2.2.10.

²⁴ Saiba mais sobre esse marcador no item 2.2.9.

²⁵ Saiba mais sobre esse marcador no item 2.2.7.

²⁶ Saiba mais sobre esse marcador no item 2.2.8.

especialização tumoral. Pode-se afirmar que de todos os estágios pré-metastáticos, esse seria o estágio mais avançado do tumor.

Os demais marcadores foram simulados dentro de outro único modelo, com uma visão que possibilita tanto ver aspectos coletivos como interações moleculares e celulares individuais em estágios iniciais do tumor. Ambos os simuladores contemplam a instabilidade gênica, pois esta é uma consequência da mutação em processos de verificação da célula, dentre os quais o principal é a mutação da P53 que ocorre em ambos os simuladores.

Algumas regras foram comuns para ambos os simuladores, sendo elas:

Agentes – Os agentes são as células, independentemente de quantas mutações já ocorreram. Essas células são do tipo *turtle*. Como no artigo de Hanahan D & Weinberg RA (2011) o processo de formação do câncer ocorre mediante mutações específicas, cada vez que uma célula sofrer uma mutação ela se tornará uma nova *breed* (espécie) e assumirá um novo tipo de comportamento.

Ambiente – O ambiente simulado é o de um tecido visto muito de perto, no qual é possível ver as interações moleculares e celulares. A formação do ambiente vai depender do que é relevante para entender especificamente a mutação simulada.

Os marcadores do câncer serão representados no modelo da seguinte maneira:

Simulador 1

Essa simulação foi baseada em um modelo de erosão causado pela chuva, retirado da biblioteca do NetLogo. Foram implementados nesse simulador, os marcadores “Angiogênese”, “Resistindo à morte celular” e “Ativando a Imortalidade Replicativa”. Foi incluído também um gráfico e um contador de células para que o aluno pudesse acompanhar a evolução na quantidade de células antes, durante e após a ativação e ou combinação das mutações. Tais mutações são ativadas e desligadas através de um botão capaz de ativar cada uma delas. Nesse simulador as células de tumor que ainda não assaram por nenhuma das mutações a serem simuladas são azuis. Como é de praxe no NetLogo, os botões “setup” e “go” também estão presentes. O botão “setup” prepara o simulador para ser rodado criando a população inicial de células e distribuindo os nutrientes de forma homogênea. O botão “go” inicia as interações fazendo as células procurarem por nutrientes e o sangue fluir, mesmo desordenadamente, que é o que acontece antes da angiogênese.

- Angiogênese²⁷

No modelo de erosão a água, durante o processo de erosão do solo, cria ramificações semelhantes a uma vascularização sanguínea. Substitui a água saindo por sangue fluindo e a erosão pela vascularização. Após incluir células dependentes de nutriente e botões ligados a comandos para ligar ou desligar os fatores angiogênicos VEGF e mostrar ou ocultar as células, a simulação já estava pronta para ser representativa da Angiogênese.

Nesse modelo os nutrientes estão nos patches e quanto mais escuros os patches, maior a quantidade de nutrientes no local. Antes de a Angiogênese ocorrer iremos assumir que as células têm um acesso equilibrado e similar aos nutrientes, conforme representado pelo ambiente abaixo:

²⁷ Saiba mais sobre esse marcador no item 2.2.5.

Figura 16 - Pré-angiogênese

Fonte: Anderson J. C. P. Santos, 2014

Pré-angiogênese: A figura mostra a simulação ocultando as células e assim sendo mostrados apenas os nutrientes. Quanto mais escuro o local, maior a quantidade de nutrientes. Como ainda não ocorreu a angiogênese a distribuição local de nutriente parece homogênea.

Após a ativação da Angiogênese, o ambiente antes homogêneo se torna mais dinâmico evoluindo para um sistema de vascularização cada vez mais favorável ao tumor.

Figura 17 - Angiogênese Simulada

Fonte: Anderson J. C. P. Santos, 2014

Fotos do mesmo modelo em momentos diferentes desde a ativação da angiogênese. A foto da esquerda representa o início da angiogênese. As fotos do meio a sua evolução. A foto da direita é quando os vasos sanguíneos já estão formados dentro do tumor.

A interação da Angiogênese com as células e com as demais mutações será apresentada e discutida na seção de resultados.

- Ativando a Imortalidade Replicativa²⁸

Para simular esse marcador, foi necessária a criação de um contador para cada célula, capaz de determinar o número de divisões que esta já realizou. Antes da ativação da imortalidade replicativa, todas as células morrem quando atingem o limite de Hayflick (1965). Conforme discutido anteriormente, na literatura esse limite é de aproximadamente 50 divisões, no entanto, como para a simulação o mais importante é que o aluno veja o impacto da imortalidade replicativa quando ativada, foi criado um botão do tipo slide, através do qual o aluno pode reduzir a quantidade de divisões necessária para que a célula não mutada morra. Dessa forma o processo fica mais rápido de ser visualizado. Caso o aluno queira ver o fenômeno com 50 divisões, basta que ajuste o botão slide para 50 divisões. Quando esse contador atingir o valor do botão slide, se a célula não for mutada ela irá sair do modelo. Caso ela sofra uma mutação, ao invés de sair do modelo ela continuará a se dividir. O percentual de células a serem mutadas foi estipulado por conveniência apenas para servir aos fins didáticos da simulação, não sendo, portanto, baseado em dados empíricos.

Para ativar a mutação o aluno simplesmente precisa ligar um botão, chamado de telomerase, pois é a produção dessa enzima que ativa a imortalidade replicativa. Para que o aluno possa ver a dinâmica das mutações, a célula que ultrapassar o limite de divisões estipulado devido a essa mutação mudará de cor. A cor escolhida para a célula assumir foi o amarelo. A contagem de células com essa mutação aparece no gráfico à esquerda da simulação.

²⁸ Saiba mais sobre esse marcador no item 2.2.3.

- Resistindo à morte celular²⁹

A forma de morte celular que o simulador é capaz de driblar é a apoptose. Para tal foi necessário primeiro criar a apoptose. Como a apoptose é causada principalmente em resposta a danos ao DNA, esses danos levam algum tempo para acontecer. Para tornar o processo mais simples, no simulador foi estipulado que tais danos começariam a ocorrer a partir do meio tempo de vida da célula, com uma probabilidade obtida por conveniência após rodar alguns testes. Se a célula sofrer apoptose ela sai da simulação.

Quando o botão de apoptose é ativado ao invés da célula sofrer apoptose ela assume a cor violeta. Assim o aluno vai conseguir ver quantas células já deveriam estar mortas e que acabaram se tornando mutantes. Um contador de células mutantes foi incluído em um gráfico para facilitar a visualização.

Simulador 2

Esse simulador contempla os estágios iniciais do tumor e suas mutações. Para sua concepção, além do modelo de Hanahan & Weinberg (2011), foram utilizados modelos de dinâmica populacional, como Lotka-Volterra (MONTEIRO, 2011) e “*Wolf-Sheep Predation*” retirado da biblioteca do NetLogo. Ao contrário do modelo anterior que continha apenas células tumorais, nesse simulador antes da primeira mutação acontecer todas as células são saudáveis. Isso porque o objetivo é simular os primeiros estágios do tumor. Como a proliferação das células saudáveis é regulada por sinais emitidos pela sua vizinhança, foi criado um *turtle* específico para representar tal sinalização. Os nutrientes desse simulador também estão nos *patches*, no entanto, a variável nutrientes nesse simulador é binária. Isso significa que um *patch* contém ou não nutrientes, sendo a quantidade desses sempre a mesma em caso de conter.

²⁹ Saiba mais sobre esse marcador no item 2.2.4.

Foram criados monitores e um gráfico para que o aluno possa acompanhar a dinâmica da população de agentes. O aluno pode controlar tanto o tempo de reposição dos nutrientes quanto à quantidade de sinais de proliferação que surgem a cada período de um *tick*. O simulador ainda conta com botões de ligar e desligar para ativar cada uma das mutações e a visualização da quantidade de energia da célula.

Como no simulador anterior, existem os botões “setup” e “go”. O botão “setup” prepara o simulador para ser rodado criando uma população de células saudáveis e criando um ambiente com nutrientes. O botão “go” inicia as interações e abre a possibilidade para o aparecimento de mutações caso estas estejam ligadas. Cada mutação tem o seu próprio botão de liga e desliga e também as suas próprias regras de interação.

- Livre Proliferação³⁰

Para que as células não se dividam de maneira desordenada um dos principais mecanismos é a dependência de fatores de crescimento para que as células se dividam. A mutação a ser simulada faz com que a célula deixe de depender de tais fatores para se dividir. Para obter esse resultado foi necessário criar uma *breed* de agentes denominada *factor* (do inglês fator) que seriam circulares um pouco menores do que as células e ficariam se movimentando pelo ambiente e sendo consumidas pelas células. Na vida real tais fatores são liberados quando uma célula vizinha morre, mas para fins de simplificação da programação foi determinado que quando a célula morre ela libera tais fatores. As células capturam esses fatores e quando acumulam certa quantidade de fatores captados elas se dividem. Sendo assim caso nenhuma célula morra, nenhum fator é emitido e mesmo que já tenham nutriente o suficiente para se dividir, as células não se dividem a não ser que recebam fatores para tal. Caso sofra uma mutação a célula começa a produzir seus próprios fatores, sendo capaz de se dividir mesmo sem a presença de fatores no meio externo. Para simular isso bastou fazer com que o contador de

³⁰ Saiba mais sobre esse marcador no item 2.2.2.

fatores capturados aumentasse sua contagem independentemente de capturar fatores externos. Células com apenas essa mutação são marcadas pela cor amarela, além das células que sofreram essa mutação por último.

- Reprogramando o Metabolismo³¹

Essa mutação é um melhoramento da eficiência energética da célula, fazendo com que essa precise de menos energia para se dividir, favorecendo o crescimento desordenado (Hanahan D, Weinberg RA 2011). Tanto no simulador quanto na realidade, para uma divisão celular constante, altas taxas de energia são requeridas. Por isso a célula de câncer demanda muita energia. No simulador, a efetividade energética foi implementada, fazendo com que a célula com essa mutação ganhasse mais energia por nutriente consumido do que as demais células. Células com apenas essa mutação são marcadas pela cor azul, além das células que sofreram essa mutação por último.

- Evitando Supressores de Crescimento³²

Ao contrário dos fatores de crescimento, que são dependentes da vizinhança celular para a regulação da divisão celular, conforme demonstrado anteriormente, a supressão do crescimento ocorre por internamente para evitar a divisão desnecessária e a divisão de células danificadas. Ambos o reparo do DNA celular e à supressão da divisão indevida, são feitos pelo mesmo mecanismo, a proteína P53, que quando mutada gera instabilidade gênica e proliferação desordenada. Embora o foco do simulador esteja em demonstrar a dinâmica do crescimento celular por conta das mutações, é na mutação dessa mesma proteína que se origina a evasão da apoptose e a instabilidade gênica, abordadas na seção referente ao câncer.

³¹ Saiba mais sobre esse marcador no item 2.2.6.

³² Saiba mais sobre esse marcador no item 2.2.1.

Para criar o efeito esperado desse marcador, foi necessária a criação de uma regra de proliferação específica para células com essa mutação, que ignorasse fatores de crescimento e tivesse uma relação diferente com os nutrientes. Células com apenas essa mutação são marcadas pela cor branca, além das células que sofreram essa mutação por último.

Ambos os simuladores partem do princípio que o câncer origina-se de uma única célula e de que não há uma sequência obrigatória para a incidência das mutações, embora algumas sequências tenham mais possibilidades de levar ao desenvolvimento tumoral. Uma vez que a célula sofra uma mutação adicional nos simuladores ela vai conservar as habilidades anteriormente obtidas e somar a essa a nova habilidade proposta pela mutação.

4 Resultados

Os resultados obtidos nas entrevistas e dados secundários foram de extrema relevância tanto para o desenvolvimento técnico da ferramenta quanto para a sua concepção no sentido de utilidade, utilização e contribuições da mesma para o ensino de câncer no Brasil, conforme será apresentado a seguir.

4.1 Dados Secundários

A proposta inicial do trabalho era a de encontrar modelos e simulações que pudessem ser adaptados para o ensino do câncer. Durante a etapa de pesquisa de dados secundários do presente trabalho foram encontrados diversos trabalhos abordando a simulação de alguns aspectos específicos do câncer, mas não foi encontrada nenhuma simulação que abordasse o câncer de uma forma global, mostrando as mutações de maneira sistêmica, tornando as células simbióticas. O único modelo encontrado que propunha a interações entre as mutações analisando o câncer de forma completa e global foi o modelo teórico, baseado em revisão de artigos, de Hanahan & Weinberg (2000, 2011) do qual alguns outros autores se valiam para explicar o câncer com uma ótica sistêmica.

Os modelos encontrados eram em sua maioria modelos teóricos e conceituais apenas, sendo que, a minoria se valia de infográficos para ilustrar o seu conteúdo. Os modelos baseados em agentes quase não apareceram nos trabalhos sobre câncer, especialmente como ferramentas de ensino.

A pesquisa de dados secundários também foi utilizada para determinar a aplicação da ferramenta e de suas contribuições para o ensino do câncer. Esse aspecto será abordado nas conclusões.

4.2 Entrevistas

O objetivo inicial das entrevistas foi o de validação do simulador, no entanto, tais entrevistas contribuíram para além desse objetivo. As entrevistas demonstraram que o simulador sozinho não bastaria para seu fim como ferramenta didática. A forma de aplicar a simulação decidiria o quão válido é o modelo para suporte ao ensino. As aplicações do simulador obtidas com a ajuda das entrevistas serão apresentadas mais adiante. Aqui será mostrados resumidamente o conteúdo de cada entrevista, tal qual o perfil dos entrevistados.

ENTREVISTA 1

1. PERFIL DO ENTREVISTADO.

Professor com mais de 50 anos de experiência em ensino em diversas instituições, formado em medicina pela Universidade de São Paulo. Atualmente ensina disciplinas de Biologia na EACH USP.

2. DESCRIÇÃO DAS AULAS

Afirma que o método tradicional em biomédicas é a divisão por especializações. No entanto o professor acredita que esse não seja o melhor método para fixar o conteúdo. Ele ensina dividindo o corpo em sistemas e mostrando para os alunos como os sistemas se relacionam.

3. VISÃO DO PROFESSOR

Você acredita que os alunos estão absorvendo bem o conteúdo?

Como é feita a avaliação? Eles têm se saído bem nas avaliações?

Embora as avaliações tradicionais, como provas e trabalhos, o professor não se deixa “seduzir” por notas. Para ele o que demonstra que o aluno aprendeu é o

caminho que este segue no longo prazo, além de momentos fora de aula que o aluno mostra estar satisfeito com o que aprendeu.

4. VISÃO COMO ALUNO.

Você consegue se recordar de algum professor da época em que você era aluno, que se destacava pela alta qualidade de suas aulas? Se sim, o que ele fazia de diferente dos demais?

O professor se recorda de ter tido bons professores nos seus primeiros anos na escola. Eles se diferenciavam por se preocuparem com a interação aluno/professor e por saberem despertar a curiosidade nos alunos além de métodos alternativos de ensino, como um professor que falava latim durante toda a aula.

Na faculdade considera que inicialmente não teve boas experiências, mas depois de mudar de faculdade teve ótimas experiências. Recorda-se de um professor que transformou a sua opinião negativa sobre a matemática simplesmente por saber interagir com os alunos.

5. PONTOS POSITIVOS E NEGATIVOS.

Você consegue apontar algo a ser acrescentado em suas aulas que melhoraria a qualidade das mesmas?

Quais os pontos positivos e negativos do método de ensino que você utiliza atualmente?

Aponta para o fato de que muitos alunos não estão acostumados a formas mais provocativas de ensino. Os alunos estão, segundo ele, habituados a serem expostos ao conteúdo passivamente ao invés de terem que pensar e chegar às suas próprias conclusões. Quando expostos à nova forma de exposição do conteúdo, inicialmente os alunos, desacostumados com esta nova metodologia, demonstram pouca receptividade e até vão mal no curso, mas ao longo do curso maioria acaba se envolvendo e adotando uma postura positiva.

6. MÉTODOS ALTERNATIVOS DE ENSINO.

Você estaria disposto a adotar outras ferramentas de ensino (vídeos, palestras, debates, PBL, computador, ensino prático, etc.)? Quais?

Já tentou outros métodos que não deram certo?

É um grande crítico do uso do PowerPoint em sala de aula. Ele acredita que o feedback vem através da linguagem corporal do aluno e que assim pode modular o seu discurso de acordo com o interesse do aluno. Já tentou muitos métodos alternativos que não deram certo. Às vezes os métodos são muito desafiadores e os alunos desistem e outras vezes são pouco desafiadores, não intrigando os alunos. Os métodos alternativos são em sua maioria atividades e discussões em grupo e algumas aulas práticas.

7. USO DE SIMULAÇÃO.

O que você acharia de um simulador capaz de reproduzir o que você estivesse ensinando, ao vivo, apenas com o pressionar de um botão?

O que esse simulador precisaria ter?

Teme que a ferramenta possa diminuir o contato entre aluno e professor. Acredita que a melhor aplicação seria o aluno realizar tarefas utilizando a ferramenta e trazer os resultados para discutir em sala.

Em relação a realizar experimentos em um software ao invés de experimentos tradicionais, acredita que os alunos têm maior familiaridade com computadores e se interessariam por isso. No entanto seria muito exigente com a qualidade do software. Acredita que o software não substitui o olho no olho para produzir as discussões, mas seria um material de apoio válido. A manipulação do software para produzir experimentos em grupo é bem vista pelo professor.

8. CÂNCER COMO UM SISTEMA COMPLEXO

Embora seja formado em medicina, a sua especialidade é o sistema nervoso, não lecionando sobre o câncer. Por essa razão esse tópico não se aplica.

OUTROS DIZERES IMPORTANTES

Considera que na “Cidade Universitária” o interesse no ensino é o mínimo possível em detrimento da pesquisa.

Sugere que o software indique fontes de bibliografia sobre o assunto.

Faz parte de um grupo de discussão sobre ensino em biologia.

ENTREVISTA 2

1. PERFIL DO ENTREVISTADO.

Professor com cerca de 20 anos de experiência em ensino em diversas instituições desde o ensino médio até o superior, sendo as suas últimas experiências na UNIFESP e na USP. Formado em Biologia pela Universidade de São Paulo, possui mestrado e doutorado em Psicobiologia. Atualmente ensina disciplinas de Biologia na EACH USP.

2. DESCRIÇÃO DAS AULAS

Baseia as suas aulas no método construtivista, no qual as aulas expositivas representam a menor parte do conteúdo e os alunos aprendem de maneira mais participativa e ativa. Procura juntar o conteúdo da aula ao cotidiano do aluno.

3. VISÃO DO PROFESSOR

Você acredita que os alunos estão absorvendo bem o conteúdo?

Como é feita a avaliação? Eles têm se saído bem nas avaliações?

Gostaria de fazer avaliações orais individuais em forma de arguição, mas como considera esse método de avaliação inviável por questões de tempo, ele dá perguntas para que o aluno responda em casa. Acredita que o tempo extra que o aluno tem para refletir o faz mostrar o que aprendeu.

4. VISÃO COMO ALUNO.

Você consegue se recordar de algum professor da época em que você era aluno, que se destacava pela alta qualidade de suas aulas? Se sim, o que ele fazia de diferente dos demais?

Não considera que tenha tido algum bom professor durante os seus tempos de estudo, principalmente na graduação. Aulas formais com muita distância entre professor e aluno.

5. PONTOS POSITIVOS E NEGATIVOS.

Você consegue apontar algo a ser acrescentado em suas aulas que melhoraria a qualidade das mesmas?

Quais os pontos positivos e negativos do método de ensino que você utiliza atualmente?

Ponto positivo – ligar o cotidiano ao conteúdo da sala de aula, mostrando para o aluno que o conteúdo é importante para a sua vida. Não consegue destacar pontos negativos em seu método.

6. MÉTODOS ALTERNATIVOS DE ENSINO.

Você estaria disposto a adotar outras ferramentas de ensino (vídeos, palestras, debates, PBL, computador, ensino prático, etc.)? Quais?

Já tentou outros métodos que não deram certo?

Todos os métodos deram certo. O que existe é alguma resistência de alguns alunos que não estão acostumados a criar algo ou a serem mais ativos no processo de aprendizado. O processo de adaptação dos métodos é contínuo e constante.

7. USO DE SIMULAÇÃO.

O que você acharia de um simulador capaz de reproduzir o que você estivesse ensinando, ao vivo, apenas com o pressionar de um botão?

O que esse simulador precisaria ter?

Seria útil para fornecer uma visão da dinâmica dos processos, mas teme que tal ferramenta entre em conflito com a imaginação dos alunos que ele considera ser mais importante. Achou muito mais interessante quando soube que a ferramenta permitiria aos alunos realizarem experimentos na mesma e destaca que os melhores usos seriam para atividades em grupo ou atividades complementares para a casa.

8. CÂNCER COMO UM SISTEMA COMPLEXO

Embora seja formado em Biologia, não leciona sobre o câncer. Por essa razão esse tópico não se aplica.

OUTROS DIZERES IMPORTANTES

Faz parte de um grupo de discussão sobre ensino em biologia e acredita que seria interessante que seu grupo tivesse contato com a ferramenta.

ENTREVISTA 3

1. PERFIL DO ENTREVISTADO.

Professor com cerca de 25 anos de experiência em ensino na USP para graduação e pós graduação na USP. Formado em Biomedicina, possui mestrado e doutorado pela Universidade da Califórnia. Atualmente ensina disciplinas de Biomedicina no ICB – USP e orienta muitos alunos em seu laboratório.

2. DESCRIÇÃO DAS AULAS

Suas aulas são tradicionais, utilizando a lousa e PowerPoint e ocasionalmente aulas práticas no laboratório para despertar o interesse nos alunos pela pesquisa.

3. VISÃO DO PROFESSOR

Você acredita que os alunos estão absorvendo bem o conteúdo?

Como é feita a avaliação? Eles têm se saído bem nas avaliações?

Acredita que os alunos estão aprendendo bastante, principalmente por ser um assunto presente no cotidiano. Ressalta que costumam ter um bom desempenho nas avaliações, que são bastante diversificadas, sendo essas: provas, trabalhos em grupo e individuais além de atividades em sala. Tenta ligar as avaliações com o cotidiano de um pesquisador.

4. VISÃO COMO ALUNO.

Você consegue se recordar de algum professor da época em que você era aluno, que se destacava pela alta qualidade de suas aulas? Se sim, o que ele fazia de diferente dos demais?

Recorda-se de um professor específico que conseguia conduzir uma aula inteira sobre qualquer assunto simplesmente com base nas dúvidas dos alunos, pegando

ganchos no que era dito e aumentando a interação com os alunos e tornando a aula mais pessoal e menos pré-concebida.

5. PONTOS POSITIVOS E NEGATIVOS.

Você consegue apontar algo a ser acrescentado em suas aulas que melhoraria a qualidade das mesmas?

Quais os pontos positivos e negativos do método de ensino que você utiliza atualmente?

Muita coisa ainda pode melhorar. Os alunos precisam se envolver mais com outras áreas e outros departamentos. Um aluno da área de biológicas poderia fazer artes, psicologia, etc. Acredita que precisam ser criadas janelas na grade horária dos alunos para que esses possam estudar em casa e participar de atividades extracurriculares. Acredita que os cursos de graduação devam atrair os alunos mais dedicados para a pesquisa e vida acadêmica. Acredita que os microscópios eletrônicos estão sendo utilizados de maneira errada, pois o computador não deve substituir a microscopia ótica, pois é isso que atrai os alunos para o laboratório. O tempo de aulas é muito extenso.

6. MÉTODOS ALTERNATIVOS DE ENSINO.

Você estaria disposto a adotar outras ferramentas de ensino (vídeos, palestras, debates, PBL, computador, ensino prático, etc.)? Quais?

Já tentou outros métodos que não deram certo?

Usa muitos dos recursos citados, embora seu uso deva ser adaptado à cada turma. Ela gosta de levar os alunos para o laboratório, pois é a forma que ela acredita ser mais capaz de ajuda-los. Não tem muita afinidade com o computador, mas acha as vídeo-aulas como complementação da aula fantásticas, embora na aula prefira o uso de aulas expositivas ou do laboratório.

7. USO DE SIMULAÇÃO.

O que você acharia de um simulador capaz de reproduzir o que você estivesse ensinando, ao vivo, apenas com o pressionar de um botão?

O que esse simulador precisaria ter?

Cita alguns exemplos de simuladores desse tipo nos EUA (Que utilizam fluxogramas). Acredita que seria útil para os alunos iniciantes. Acha que sem a explicação do professor ou uma explicação extra do programa o simulador ficaria incompleto. O simulador tem que estar preparado para responder as dúvidas dos alunos. Não acredita que o simulador seria adequado para substituir ou complementar aulas convencionais, ou seja, seu uso seria redundante em sala de aula.

8. CÂNCER COMO UM SISTEMA COMPLEXO

Diversidade de agentes: As células cancerígenas são heterogêneas?

São.

Conexão: A interação entre as células é importante para a formação de um câncer? Existe comunicação celular no câncer?

Elas se comunicam, tanto entre elas como com as células do estroma.

Interdependência: Você acredita que as células de câncer sejam interdependentes?

Sim.

Adaptabilidade: O sistema de câncer aprende para que ocorra a sua evolução?

Sim, o tempo todo. Elas aprendem a escapar de quimioterápicos, aprendem a invadir outros tecidos, aprende a migrar, a se defender do sistema imune ou a se camuflar.

Emergência: Um número maior de células tumorais produz um comportamento muito diferente do que o que uma pequena massa de células produziria?

Vai mudando. O centro vai ficando necrosado e as células da periferia se tornando mais agressivas. As células tronco tumorais são alimentadoras do crescimento.

Auto-organização: Você acredita que o câncer seja um fenômeno bottom up ou existe um controle central?

Bottom up. Ações controladas por mutações individuais e meio ambiente. Exemplo da habilidade em adquirir um capilar sanguíneo que aparece em células que têm contato com células desse tipo.

Sistemas abertos: O tumor como um todo interage com o meio externo?

Ordem: O sistema é organizado ou o comportamento de cada célula é mais errático?

Elas parecem um órgão em fases iniciais do desenvolvimento. As células derivam do mesmo tecido. Quanto ao comportamento, depende do tipo de tumor. In vitro o comportamento é homogêneo, mas no organismo é gerado por adaptação.

OUTROS DIZERES IMPORTANTES

Aponta para a dificuldade de ensinar o câncer para os alunos por se tratar de um assunto multidisciplinar, mas ressalta que o interesse surge naturalmente por se tratar de uma doença presente no cotidiano da vida dos alunos.

Considerações finais sobre as entrevistas

Dos professores entrevistados, todos consideraram que a ferramenta seria mais útil como suporte para atividades extraclasse. Parece haver interesse no uso do computador para melhorar a qualidade das aulas, no entanto eles demonstraram de maneira geral, pouca familiaridade com o uso de ferramentas virtuais de ensino e com simuladores. O interessante é que foram entrevistados tanto uma professora que defende o ensino tradicional, quanto dois professores que defendem a escola construtivista e mesmo assim apareceram diversos pontos de vista em concordância. A professora que ensina no ICB pareceu muito interessada em atrair os alunos para a pesquisa enquanto que os outros dois estavam mais interessados em promover a discussão dos alunos. A partir desses relatos foram elaboradas as sugestões de aplicação da ferramenta que não haviam sido elaboradas anteriormente.

Segundo os relatos da professora do ICB pode-se validar a hipótese de que o câncer é um sistema complexo, pois esse apresenta todas as características necessárias para tal e embora não se trate de um método quantitativo para avaliação, foi colhida a opinião de uma especialista, com muitos artigos publicados e grande impacto no conhecimento do Brasil acerca do câncer.

4.3 O Modelo Simulado

Um dos resultados mais importantes do presente trabalho foi a criação de dois simuladores que estão demonstrados nesse tópico e que podem ser visualizados parcialmente nos Anexos A e B deste trabalho e baixados através dos seguintes endereços eletrônicos:

SIMULADOR 1

http://www.4shared.com/file/HtaGLzPpba/Simulador_1.html (acessado em 28 de Julho de 2014).

SIMULADOR 2

http://www.4shared.com/file/A8i9NRaWce/Simulador_2.html (acessado em 28 de Julho de 2014).

Para fins didáticos seja útil, os simuladores não precisam ter a quantidade exata de células do tumor real que estiver sendo representado, mas a dinâmica das células precisa ter consonância com a realidade e ou ser logicamente explicável. Para validar os simuladores para o ensino do câncer foram rodados alguns cenários e os seus resultados são mostrados e comentados a seguir:

4.3.1 Simulador 1

Situação prévia a ativação de mutações (638 ticks)

Figura 18 - Dinâmica Celular antes da Ativação das Mutações

Fonte: Anderson J. C. P. Santos, 2014

As células azuis são células tumorais sem nenhuma das mutações propostas pelo simulador. Embora não tenham sido ativadas mutações do simulador, esse simulador já parte do princípio de que todas as células são tumorais. A quantidade de *ticks* significa o tempo que as células demoraram em se extinguir, significando a extinção do tumor e não necessariamente a morte do organismo que hospeda o tumor.

Situação 1 – Resistência a apoptose (670 ticks)

Figura 19 - Dinâmica Celular com Resistência à Apoptose Ativa

Fonte: Anderson J. C. P. Santos, 2014

As células resistentes à apoptose assumem a cor violeta.

Situação 2 – Angiogênese (713 ticks)

Figura 20 - Dinâmica Celular com Angiogênese Ativa

Fonte: Anderson J. C. P. Santos, 2014

Em ambas as situações a mutação contribuiu para prolongar a vida útil do tumor, sendo a angiogênese mais bem sucedida nessa tarefa. As cores mais escuras são patches com mais nutrientes. As células se reuniram aonde havia maior concentração desses nutrientes.

Situação 3 – Telomerase ativa (sem previsão de extinção das células)

Figura 21 - Dinâmica Celular com Telomerase Ativa

Fonte: Anderson J. C. P. Santos, 2014

As células tumorais são células que antes eram saudáveis e após serem mutadas passam a se dividir mais rapidamente. Como a quantidade de divisões é limitada (HAYFLICK, 1965) ao se dividirem mais rapidamente, elas atingem esse número limite mais rapidamente e se extinguem. Quando a telomerase é ativada devido a algumas mutações, as células atingem a imortalidade replicativa desde que tenham condições adequadas para tal. Células imortais são marcadas pela cor amarela. O centro do tumor fica sem células vivas após alguns períodos porque sem a angiogênese, as células do centro do tumor não recebem nutrientes, sofrendo morte celular.

Segundo Hanahan & Weinberg (2011), a imortalização celular causada pela libertação do limite de Hayflick (1965), tem maiores implicações em tratamentos de câncer do que as outras formas de morte celular e isso pareceu se confirmar na simulação, pois se a telomerase for inibida o câncer é extinto após alguns períodos.

Situação 4 – Resistência a apoptose + Angiogênese (698 *ticks*)

Figura 22 - Dinâmica Celular com Resistencia à Apoptose e Angiogênese Combinadas

Fonte: Anderson J. C. P. Santos, 2014

A quantidade de períodos aos quais as células resistiram quando as duas mutações foram combinadas ficou entre a quantidade de períodos de quando a resistência à apoptose (670 ticks) foi ativada sozinha e a quantidade de períodos de quando a angiogênese foi ativada isoladamente (713 ticks). Do ponto de vista da quantidade média, esse número faz sentido, no entanto seria um número contra intuitivo. Isso porque se espera que a interação entre as mutações aumente as chances de sobrevivência do tumor devido à sinergia entre as mesmas. Essa

afirmação, no entanto, não é sustentada pela literatura de base, visto que os autores não mencionam o efeito de interações entre marcadores específicos. Quando o aluno simular essa interação espera-se que ele também levante tal questionamento servindo de base para debates em sala ou para uma reflexão individual ou em grupo sobre o efeito da interação entre mutações.

Situação 5 – Resistência à apoptose + Telomerase (sem previsão de extinção das células)

Figura 23 - Dinâmica Celular com Resistencia à Apoptose e Telomerase Combinadas

Fonte: Anderson J. C. P. Santos, 2014

Em momentos em que há mais de uma mutação ativa, qualquer célula com a cor diferente do azul recebeu uma ou mais mutações. A cor assumida é da última mutação pela qual a célula passou. Nessas condições as células do centro morreram menos, provavelmente porque a resistência à morte celular fez com que as células resistissem mais à escassez de nutrientes.

Situação 6 – Angiogênese + Telomerase (sem previsão de extinção das células)

Figura 24 - Dinâmica Celular com Angiogênese e Telomerase Combinadas

Fonte: Anderson J. C. P. Santos, 2014

Nesse caso, conforme o esperado, as células alcançaram a imortalidade replicativa e a angiogênese evitou que o processo de necrose por falta de nutrientes ocorresse no centro do tumor. Principal diferença de resultados entre a situação 5 e essa situação está na quantidade de células que sobrevivem tempo o suficiente para atingirem a mortalidade replicativa, que na presença da angiogênese é maior.

Situação 7 – Todas as mutações ativas (sem previsão de extinção das células)

Figura 25 - Dinâmica Celular para Todas as Mutações Ativas

Fonte: Anderson J. C. P. Santos, 2014

Quando todas as mutações estão ativas, o resultado é a maior quantidade de células tumorais imortais o possível.

4.3.2 Simulador 2

Para rodar o simulador 2 os parâmetros foram ajustados como sendo:

Signalling (Fatores de crescimento) = 5 (índice de reposição dos fatores)

Nutrients reposition time (Tempo de reposição dos nutrientes em ticks) = 7.7

Os pontos pretos são sinais de proliferação. As células verdes são células saudáveis. Outras cores de células são células tumorais cujas mutações serão sinalizadas na medida em que forem aparecendo.

Situação prévia a ativação de mutações

Figura 26 - Dinâmica Celular antes da Ativação das Mutações

Fonte: Anderson J. C. P. Santos, 2014

Depois de alguns períodos o sistema entra em equilíbrio. Novas células surgem apenas para reposição de células mortas.

Situação 1 – Livre proliferação ativa

Figura 27 - Dinâmica Celular com Livre proliferação Ativa para as células mutadas

Fonte: Anderson J. C. P. Santos, 2014

As células mutadas por essa mutação estão marcadas com a cor amarela e sua quantidade cresce lentamente, reduzindo levemente a quantidade de recursos disponíveis.

Situação 2 – Metabolismo otimizado

Figura 28 - Dinâmica Celular com Mutação no Metabolismo

Fonte: Anderson J. C. P. Santos, 2014

Nessa situação a quantidade de células tumorais, marcadas de azul, cresce de forma sustentada enquanto que a quantidade de células saudáveis permanece a mesma. Existe a tendência de escassez de recursos na medida em que o tumor crescer muito e como as células tumorais sobrevivem com menos recursos graças a essa mutação, as células saudáveis podem ser extintas.

Situação 3 – Mutação na P53

Figura 29 - Dinâmica Celular com Células Mutadas na P53

Fonte: Anderson J. C. P. Santos, 2014

As células mutadas, marcadas de branco, se concentram e formam uma massa tumoral de rápida expansão local seguido de um equilíbrio na quantidade de células. Essa é uma característica de tumor benigno, que se concentra formando um tumor sólido.

Situação 4 – Livre proliferação + Metabolismo

Figura 30 - Dinâmica Celular com mutações de Livre Proliferação e Metabolismo Combinadas

Fonte: Anderson J. C. P. Santos, 2014

Em momentos em que há mais de uma mutação ativa, qualquer célula com a cor diferente do verde recebeu uma ou mais mutações. A cor assumida é da última mutação pela qual a célula passou.

Na presente situação a quantidade de células tumorais cresce em uma curva com aparência de uma Power Law (MONTEIRO, 2011). O tumor cresce em torno de seu centro, mas não há uma tendência para o estabelecimento de um limite no tamanho da população. É o tipo de tumor que em condições ideais tende a evoluir para o quadro exibido no simulador 1 e consequentemente para a metástase e morte do hospedeiro.

Situação 5 – Mutação na P53 + Livre proliferação

Figura 31 - Dinâmica Celular com Mutação na P53 e Livre Proliferação Combinadas

Fonte: Anderson J. C. P. Santos, 2014

Rápido crescimento concentrado até uma estabilização na quantidade de células, característica de um tumor benigno.

Situação 6 – Mutação na P53 + Metabolismo

Figura 32 - Dinâmica Celular com Mutação na P53 e Metabolismo Combinadas.

Fonte: Anderson J. C. P. Santos, 2014

No início parecia que a quantidade de células havia se estabilizado, no entanto um fenômeno interessante emergiu a partir da interação entre as mutações. A quantidade de células começou a oscilar em torno de um eixo com a sua variância aumentando cada vez mais (vide gráfico). O tipo de mutação prevalente também se alterou após certo tempo, conforme mostrado na última tela do simulador. Tal emergência vai de encontro com o discutido no capítulo sobre sistemas complexos e que se confirmada em tumores reais pode tornar a área de Sistemas Complexos cada vez mais crucial para o estudo do câncer.

No caso de atividades em sala de aula o aluno pode não chegar a identificar tal emergência, pois é necessário muito tempo para que o simulador rode a quantidade necessária de períodos necessária para se observar tal fenômeno.

Situação 7 – Todas as mutações ativas

Figura 33 - Dinâmica Celular com Todas as Mutações Ativas

Fonte: Anderson J. C. P. Santos, 2014

Os resultados de tal interação são totalmente novos sendo que muitas células com menos de três mutações tiveram que morrer para que acontecesse um processo no qual as novas gerações fossem capazes de crescer constantemente.

Tal crescimento sustentado é o que pode dar origem a novas mutações e a um tumor maligno.

4.4 A ferramenta didática e suas aplicações

Sozinho, o simulador não constitui uma ferramenta didática, sendo apenas uma representação gráfica da realidade com muitos fins possíveis, mas nenhuma aplicação imediata. É a sua aplicação no ensino que o transforma em uma ferramenta didática muito útil. Por essa razão foram propostas, com base nas descobertas da pesquisa qualitativa deste trabalho, algumas aplicações do simulador aqui desenvolvido para torná-lo uma ferramenta didática bastante útil para promover o ensino do processo de formação do câncer. Cada aplicação é sugerida para apenas um dos simuladores, mas é extensível para o outro desde que hajam as devidas adaptações. Seguem as sugestões:

i. Aplicação para estudos em grupo

Nessa proposta de aplicação o aluno assiste a uma aula sobre o assunto tema do simulado e depois lhe é proposto para que ele se reúna com seus colegas para discutir o assunto com o apoio da modelagem multi-agente. É passado para os grupos um roteiro como o que se segue (exemplo utilizando o simulador 2):

Para iniciar a atividade abra o arquivo “Simulador2.nlogo” no NetLogo e ajuste os parâmetro conforme se segue:

Signalling (Fatores de crescimento) = 5 (índice de reposição dos fatores)

Nutrients reposition time (Tempo de reposição dos nutrientes em ticks) = 7.7

Rode a simulação por uma vez sem nenhuma mutação ativa por mil períodos (ticks) para conhecer o comportamento do tecido em condições saudáveis. Feito isso deixe

rodar a simulação durante o mesmo tempo (em ticks) para cada uma das situações que se seguem:

Situação 1 – Livre proliferação ativa

Situação 2 – Metabolismo otimizado

Situação 3 – Mutação na P53

Situação 4 – Livre proliferação + Metabolismo

Situação 5 – Mutação na P53 + Livre proliferação

Situação 6 – Mutação na P53 + Metabolismo

Situação 7 – Todas as mutações ativas

Copie (utilizando o botão direito do mouse + copy view) as telas da simulação em diferentes momentos e ao final da simulação copie tanto essa tela quanto o gráfico de evolução da quantidade de células (Populations). Ao final das atividades compare os resultados e debata sobre as razões para a dinâmica populacional de células para as situações simuladas. Utilize as perguntas a seguir para facilitar o debate:

Por que em algumas situações a população de células tumorais cresce mais rápido do que em outras?

A presença de mais de uma mutação gera novos resultados ou a mutação mais agressiva prevalece?

O tumor simulado parece ser maligno?

Apresente um relatório como se você tivesse sido o primeiro cientista a descrever os fenômenos simulados. O que você poderia apontar como hipóteses para os resultados das simulações? Quais experimentos você sugeriria com base nas simulações?

Após a realização das simulações, os alunos compartilham o conhecimento obtido com os demais colegas. O professor pode abordar ambos os simuladores em uma única aula ou dedicar mais aulas para o seu estudo, dividindo o conteúdo.

ii. Aplicação como lição de casa

Após assistir a uma aula introdutória sobre o processo de formação de câncer, o aluno recebe um roteiro de um experimento a ser rodado no simulador. Os resultados obtidos devem ser anotados e trazidos para a sala para a discussão. O aluno pode levantar hipóteses para explicar os fenômenos observados. Adiante está sugerido um possível roteiro para tal atividade (exemplo utilizando o simulador 1):

Abra o arquivo “Simulador1.nlogo”. Feito isso ajuste os parâmetros como se segue:

Show Cell (exibir células) – on

Mutações – todas desligadas

Hayflick – 10

Agora click em “Setup” e em seguida, “Go”. Observe e anote a quantidade de períodos que as células sobreviveram. Tire um print screen do gráfico da evolução das células. Agora ajuste novos parâmetros:

Show Cell – on

Mutações – Ative uma a cada nova rodada do modelo

Hayflick – 10

Rode o modelo 4 vezes, cada uma com uma mutação diferente ativa. A última vez que rodar, rode com todas as mutações ligadas. Anote os mesmos aspectos e compare. Com base nas teorias aprendidas em aula, e nas simulações obtidas crie 5 questões para serem debatidas em sala de aula e crie possíveis respostas para tais questões.

Após realizar a tarefa, o aluno traz as suas hipóteses para confrontar com as hipóteses e descobertas reais da ciência sobre o assunto. O interessante é que essa

discussão pode tanto ocorrer em forma de debate como ser trazida para grupos e depois apresentada para toda a sala. Caso a discussão seja feita em grupos, a diferença para o trabalho puramente em grupo é que cada um teve o seu momento individual com a simulação em casa e teve tempo para amadurecer a questão, tornando a discussão mais rica. Tal atividade demandaria no mínimo duas aulas, podendo ser estendida para mais aulas se o professor decidir abordar os simuladores e ou mutações separadamente. Como forma de extensão da atividade o professor pode simular em sala as mutações dos modelos combinadas duas a duas para discutir a sinergia entre as mutações.

iii. Aplicação como suporte em sala de aula

Nesse tipo de aplicação o professor utiliza o simulador como um complemento direto da aula. Ao invés de depender de recursos audiovisuais, Power Point ou desenhos em lousa, os professores podem utilizar tais simulações para ilustrar o fenômeno que estão explicando. A vantagem do simulador em relação aos métodos anteriormente citados é a interação. Seja pelo fato de o simulador ser dinâmico e possibilitar a visualização da interação entre as células, seja pela interação entre o professor e o programa com os alunos. É possível realizar experimentos rápidos, alterar parâmetros para facilitar a explicação de algum fenômeno e dar pause a qualquer momento (figura 4.5.1). Com um click no botão direito do mouse é possível inspecionar uma célula de perto, vendo todas as suas interações em zoom regulável e vendo todos os seus parâmetros e variáveis que a norteiam (figura 4.5.2). Outra vantagem para tal aplicação é que a linha de código está aberta e é bastante simples. Sendo assim, quando o professor está preparando a aula ele pode alterar o modelo para se tornar ainda mais adequado para a aula que irá ministrar.

Figura 34 – Interface do Simulador 2

Fonte: Anderson J. C. P. Santos, 2014

Figura 35 - Imagem que aparece ao se clicar na simulação com o botão direito do mouse

Fonte: Anderson J. C. P. Santos, 2014

iv. Aplicação para o ensino à distância

O ensino a distância já se utiliza de ferramentas similares à proposta por este trabalho para promover o ensino acerca de diversos temas. Um dos métodos que inspirou a concepção deste trabalho foi aplicado pela pesquisadora da área de sistemas complexos, Melanie Mitchell em seu curso à distância denominado Complexity Explorer. No curso ela ensina alunos de qualquer nível de conhecimento, teorias gerais da área de sistemas complexos e utiliza os simuladores para apoiar o ensino e fixar o conhecimento.

Seguindo essa mesma linha (MITCHELL, 2013), o ensino a distância pode tanto mostrar alguns aspectos do câncer com o uso de simulação quanto passar tarefas com perguntas e resoluções comentadas após as tarefas serem realizadas. Segue um exemplo do uso do Simulador 1 na atividade:

Aula sobre estágios iniciais do tumor

Exercícios valendo nota: Baixe o arquivo “Simulador1.nlogo” do endereço <http://www.exemplo.com.br>. Feito isso ajuste os parâmetros como se segue:

Show Cell (exibir células) – on

Mutações – todas desligadas

Hayflick – 10

Agora click em “Setup” e em seguida, “Go”. Observe e anote a quantidade de períodos que as células sobreviveram. Tire um print screen do gráfico da evolução das células. Agora ajuste novos parâmetros:

Show Cell – on

Mutações – Ative uma a cada nova rodada do modelo

Hayflick – 10

Rode o modelo 4 vezes, cada uma com uma mutação diferente ativa. A última vez que rodar, rode com todas as mutações ligadas. Anote os mesmos aspectos e compare. Com base nas teorias aprendidas em aula, e nas simulações obtidas responda as questões:

- a) Qual das mutações parece ser a mais fundamental para o desenvolvimento tumoral? Justifique a sua resposta.
- b) Quais são as possíveis causas para o comportamento observado das células na mutação que você considerou como sendo a mais importante?
- c) Por que em alguns dos cenários as células do centro morrem e em outros cenários isso não ocorre?
- d) Se você fosse um cientista iniciando as primeiras pesquisas do câncer e obtivesse exatamente os resultados simulados em seu laboratório, quais seriam os tratamentos que você pensaria em desenvolver para a doença simulada?
- e) Você é capaz de sugerir outros experimentos a serem testados no simulador?

Exercício extra: Altere o Hayflick limit e simule mutações combinadas. Assim você poderá ver se há sinergia entre as mutações. Isso pode e deve ser usado para tornar as suas respostas acima ainda melhores.

5 Discussão e Conclusões

A ferramenta aqui desenvolvida propõe uma forma de ensino baseada no uso de simulações. Trata-se de uma forma bastante inovadora de ensino, que estimula os alunos a testarem diferentes cenários, realizarem experimentos e a buscar o entendimento do todo e da integração entre as partes. Esse tipo de ensino além de demandar poucos recursos físicos (só necessita de um computador com um projetor ou de uma sala de informática) evitando também os problemas éticos causados pelo ensino através do uso de cobaias. As possibilidades de interação e experimentação em uma simulação são muitas e pode tanto substituir os métodos mais tradicionais de ensino quanto complementá-los. Algumas das formas de aplicação desse tipo de ensino foram abordadas nos resultados, mas inicialmente é importante verificar a receptividade de instituições e alunos às inovações no ensino.

5.1 O Ensino no Brasil

Para se concluir sobre o ensino do câncer no Brasil, é importante refletir inicialmente sobre o ensino no Brasil. O presente trabalho não cobriu formalmente tal tópico, pois as entrevistas não foram conclusivas, nem foi utilizado nenhum método quantitativo para tal, assim como não era o objetivo principal desenvolver um trabalho sobre o ensino no Brasil. No entanto, esse tópico de discussão é relevante porque a forma como os professores conduzem o ensino no Brasil vai determinar a aceitação ou rejeição da ferramenta didática aqui apresentada. Devido a isso foi conduzido um levantamento de dados bibliográficos sobre o ensino no Brasil para entender a sua qualidade e as principais metodologias empregadas desde o ensino básico até o ensino na graduação. Isso facilitou, não apenas entender os possíveis obstáculos para a aceitação por parte dos docentes da ferramenta aqui desenvolvida, como também quais as possibilidades de o aluno conseguir absorver melhor o conteúdo das aulas com tal ferramenta.

Nas escolas brasileiras antes da década de 90 o sistema de ensino que prevalecia era o de educação seriada. Nesse sistema o aluno seria exposto a determinado conteúdo e avaliado ao longo de um ano através de provas, trabalhos, presença e outras atividades ao longo desse ano. Ao final do ano letivo se o aluno tivesse uma média acima da mínima aceitável pela instituição na qual estudava ele seria aprovado, caso contrário o aluno deveria cursar o mesmo conteúdo por mais um ano por indefinidas vezes até conseguir aprovação nos exames. A principal crítica a esse sistema de ensino era a de que este gerava desmotivação por parte dos alunos que haviam sido reprovados, resultando em evasão do ensino. Jacomini (2004) aponta para o fato de que nas escolas públicas tal índice de evasão era significativamente superior dentre os alunos de piores condições socioeconômicas, tornando o sistema de ensino alvo de críticas por restringir o ensino às classes sociais superiores através do incentivo à evasão dos mais pobres.

Em resposta a tais críticas, no intuito de tornar o ensino mais “democrático” foi implantado na década de 90, na maior parte das escolas públicas do Brasil o sistema de progressão continuada desde o ensino fundamental até o ensino médio. O aprendizado, nessa visão, era obtido em ciclos, que eram superiores ao período de um ano. Dessa maneira o aluno não poderia reprovar em um ano mesmo que não tivesse aprendido o conteúdo daquele ano letivo, pois o aprendizado completo seria alcançado ao final do ciclo. Para viabilizar esse novo sistema, foi implantada a promoção automática, que consiste em aprovar o aluno independentemente de seu desempenho em avaliações ou participação em sala de aula (JACOMINI, 2004). O resultado imediato do novo sistema de ensino foi à redução do índice de reprovação dos alunos de escolas públicas e uma melhora nos indicadores de qualidade de ensino, tanto nacionais quanto internacionais, assim como altos índices em indicadores criados especificamente para avaliar o novo sistema de ensino (MARCHELLI, 2010).

Quase que concomitantemente à progressão continuada, foi instituída a universalização do ensino (BRASIL, 1996), que consistia em uma determinação legal que obrigava as famílias e responsáveis pela guarda de uma criança ou adolescente a matricularem e manterem seus dependentes na escola, além de determinar a obrigatoriedade do estado em ter vagas e condições para receber tais

alunos. Essa lei fortaleceu o resultado esperado pela implantação da progressão continuada de que esta reduziria a evasão escolar, no entanto não é possível afirmar se a política pública que resultou na redução da evasão escolar foi de fato a progressão continuada, pois a universalização da educação pode ter sido a principal responsável por tal resultado.

A adesão ao sistema de progressão automática não foi total. Nem todos os estados aderiram à progressão continuada e mesmo nos estados em que foi implantada, a maior parte das escolas particulares manteve o sistema de educação seriada. Mesmo nas escolas em que foi implantada, muitos professores, funcionários e alunos não ficaram satisfeitos com o novo sistema de ensino (JACOMINI, 2004). As críticas ao novo sistema de ensino foram de que desmotivava os alunos e professores, além de dificultar a manutenção da disciplina em sala de aula.

Embora os principais indicadores fizessem parecer que as pessoas contrárias ao novo sistema de ensino estivessem erradas ou sendo exageradamente pessimistas, a divulgação da primeira série histórica de dados coletados pelo SAEB (BRASIL, 2007) revelou um quadro de aprendizagem decrescente. Os dados mostraram, por exemplo, que houve um acúmulo crescente do déficit de aprendizado da língua portuguesa para alunos de 4ª EF, 8ª EF e 3ª EM. Outro dado igualmente preocupante foi o do aprendizado de matemática (Gráfico C), que também mostra um decréscimo do aprendizado nessa área do conhecimento para as mesmas séries acima citadas.

Gráfico 1- Grau de aprendizagem em Matemática no Brasil.

Fonte: Brasil (2007)

A situação que se desenha no ensino público desde a implantação da progressão continuada é a de busca de redução dos custos econômicos, sociais e políticos do ensino através da eliminação da repetência (FREITAS, 2002). Mas assim como não se pode atribuir à progressão continuada o mérito pelos indicadores de queda na repetência e evasão, também não se pode atribuir à queda nos patamares de aprendizagem exclusivamente à educação por ciclos, pois até 2002, a progressão continuada só havia sido estabelecida em menos de 20% das escolas brasileiras (Tabela C). Tal cenário atingiu mesmo as escolas que não aderiram à progressão continuada e isso pode ser observado nos estudos do SAEB (BRASIL, 2007). Segundo Libâneo (2012) mesmo o ensino particular foi atingido. Segundo o autor existe um dualismo ou polarização entre as escolas particulares voltadas para famílias ricas e ou de alta renda e as demais escolas públicas e particulares que são voltadas para as demais famílias. O ensino ao qual as famílias ricas são expostas é o ensino de qualidade que objetiva o saber, enquanto que no outro polo está o ensino voltado para famílias com menos condições socioeconômicas que independentemente de ser ou não público tem um objetivo de acolhimento e inclusão social, colocando o conhecimento em segundo plano. Embora a educação por ciclos não seja a única responsável pelo cenário descrito, em conjunto com a universalização do ensino, ela foi iniciadora do dualismo da educação no Brasil (LIBÂNEO, 2012)

Diante de tal cenário de polarização é possível concluir que existem dois perfis principais de alunos que ingressam no ensino superior:

Tabela 3 - Classificação dos alunos segundo sua trajetória escolar nos ensinos fundamental e médio

Histórico dos Primeiros Anos de Ensino	Grupo 1	Grupo 2
Investimento financeiro em educação no ensino fundamental e médio	Alto	Baixo
Forma de Aprendizado	Ativo	Passivo
Meritocracia escolar	Incentivada	Ignorada ou desestimulada
Desempenho nos vestibulares	Acima da média	Abaixo da média
Vagas que ocupa na Universidade	Altamente Disputadas	Não cursa, ocupa vagas remanescentes ou Universidades de segunda linha
Exceções	Apresentam baixo rendimento escolar	Alunos de cursos preparatórios para vestibular

Grupo 1 - Alunos oriundos de ensino de alta qualidade – Tais alunos estão aptos a concorrer pelas vagas mais disputadas do ensino superior. Uma vez ingressando nesse ensino, são capazes de acompanhar o conteúdo ainda que esse se desenvolva em altos graus de abstração e complexidade. No seu histórico de vida o alto desempenho era recompensado e por isso o empenho se tornou um hábito para esse tipo de aluno. Não enfrentam grandes obstáculos para buscar conhecimento além do exposto em sala. Existem exceções, que são alunos que mesmo tendo estudado em escolas de ponta não apresentam bons rendimentos, mas esses alunos estiveram em um ambiente que favorecia o seu sucesso e por essa razão são exceções.

Grupo 2 - Alunos oriundos de ensino de baixa qualidade – Nem sempre esses alunos ingressam no ensino superior, mas quando conseguem, geralmente não estão preparados o suficiente para serem aprovados nos vestibulares das vagas mais disputadas. Diante de seu despreparo existem duas escolhas que podem ser feitas, que são adquirir o preparo ou pleitear as vagas remanescentes desse sistema. O preparo pode ser obtido por estudos por conta própria, grupos de estudos, cursos preparatórios para o vestibular, entre outros. O problema dessa

alternativa é que demanda tempo e esforço próprio. Sendo assim esse caminho não é adotado por todos. O segundo caminho, mais atrativo no curto prazo, é o de aproveitar as vagas com baixos pré-requisitos e pouco rigor no vestibular. Essas vagas são para faculdades de baixa qualidade ou cursos marginalizados e, ou com poucas possibilidades de carreira promissora.

Além desses aspectos as entrevistas ainda revelam pouca afinidade do professor com o uso do computador. Tal aspecto será corrigido em médio prazo quando as das pessoas das gerações com mais afinidade com computadores ocuparem a maioria dos cargos de docência, mas no curto prazo, seria necessário um período de adaptação e capacitação dos professores para que esses se sentissem confortáveis em adotar as simulações e para que essas pudessem trazer impactos positivos nas aulas.

Tabela 4 - Ensino Fundamental: Número de Escolas por forma de organização, segundo as Unidades de Federação Percentual de escolas com educação seriada versus educação em ciclos por estado.

Unidade da Federação	Total Geral	Seriado		Ciclos		Disciplina		Mais de uma Forma de Organização	
		Total	%	Total	%	Total	%	Total	%
Brasil	172.508	139.060	80,6	18.723	10,9	33	0,0	14.692	8,5
Norte	24.475	23.923	97,7	164	0,7	0	0,0	388	1,6
Rondônia	2.453	2.270	92,5	0	0,0	0	0,0	183	7,5
Acre	1.554	1.554	100,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Amazonas	4.679	4.604	98,4	28	0,6	0	0,0	47	1,0
Roraima	647	629	97,2	15	2,3	0	0,0	3	0,5
Para	12.313	12.158	98,7	114	0,9	0	0,0	41	0,3
Amapá	643	578	89,9	7	1,1	0	0,0	58	9,0
Tocantins	2.186	2.130	97,4	0	0,0	0	0,0	56	2,6
Nordeste	81.878	73.790	90,1	2.414	2,9	17	0,0	5.657	6,9
Maranhão	12.764	12.743	99,8	1	0,0	0	0,0	20	0,2
Piauí	7.428	6.927	93,3	271	3,6	0	0,0	230	3,1
Ceará	10.310	9.038	87,7	90	0,9	1	0,0	1.181	11,5
Rio Grande do Norte	3.925	1.735	44,2	1.663	42,4	1	0,0	526	13,4
Paraíba	6.630	6.624	99,9	3	0,0	0	0,0	3	0,0
Pernambuco	10.644	10.358	97,3	229	2,2	2	0,0	55	0,5
Alagoas	3.501	3.494	99,8	2	0,1	0	0,0	5	0,1
Sergipe	2.255	2.252	99,9	0	0,0	0	0,0	3	0,1
Bahia	24.421	20.619	84,4	155	0,6	13	0,1	3.634	14,9
Sudeste	37.807	17.894	47,3	14.136	37,4	6	0,0	5.771	15,3
Minas Gerais	13.381	7.924	59,2	4.971	37,1	0	0,0	486	3,6
Espírito Santo	3.235	1.407	43,5	17	0,5	0	0,0	1.811	56,0
Rio de Janeiro	8.020	4.198	52,3	825	10,3	6	0,1	2.991	37,3
São Paulo	13.171	4.365	33,1	8.323	63,2	0	0,0	483	3,7
Sul	19.825	16.588	83,7	1.523	7,7	9	0,0	1.705	8,6
Paraná	6.731	4.365	64,8	1.061	15,8	6	0,1	1.299	19,3
Santa Catarina	4.500	4.233	94,1	74	1,6	1	0,0	192	4,3
Rio Grande do Sul	8.594	7.990	93,0	388	4,5	2	0,0	214	2,5
Centro-Oeste	8.523	6.865	80,5	486	5,7	1	0,0	1.171	13,7
Mato Grosso do Sul	1.117	710	63,6	47	4,2	0	0,0	360	32,2
Mato Grosso	2.559	1.511	59,0	372	14,5	1	0,0	675	26,4
Goiás	4.113	3.919	95,3	64	1,6	0	0,0	130	3,2
Distrito Federal	734	725	98,8	3	0,4	0	0,0	6	0,8

Fonte: MEC/INEP/SEEC

Nota: O mesmo estabelecimento pode oferecer mais de um nível/modalidade de ensino.

Fonte: JACOMINI (2004).

5.2 O Ensino de Câncer no Brasil

No Brasil, ensino de câncer com a profundidade abordada no presente trabalho ocorre na graduação. Portanto, este trabalho visa causar impacto no formato do ensino superior no Brasil. O dualismo presente no ensino fundamental e médio causa uma polarização semelhante no ensino superior. As instituições e cursos mais disputados têm objetivo de formar alunos formadores de opinião, fazem o aluno aprender a aprender e por fim formam alunos com perfil estratégico, que irão liderar ser bem sucedidos e muitas vezes serão os próximos cientistas e docentes dessas mesmas universidades. As instituições menos disputadas formam técnicos, ou seja, profissionais com uma formação muito mais voltada para o caráter funcional da profissão e o curso é o mais voltado para o exercício de uma profissão possível, sendo mais operacional. Nessas universidades o conteúdo é exposto de forma tradicional, semelhante ao ensino médio e o aluno é pouco incentivado a buscar conhecimento além do exposto pelo professor. O perfil do aluno é condizente com esse cenário, sendo os ocupantes das vagas menos disputadas alunos pouco expostos a uma forma de ensino que estimule a busca por conhecimento e o pensamento crítico, estes estão buscando se formar o mais rápido possível para ocupar uma posição no mercado de trabalho, o seu conhecimento, depois de formados é tão limitado que muitos sequer conseguem trabalhar em algo que se relacione com o seu curso de formação. Os alunos dos cursos mais disputados não só são expostos a uma formação melhor como possuem estrutura familiar para complementar o seu ensino com intercâmbios, trabalhos voluntários e estágios nas melhores empresas, que muitas vezes não são remunerados. Depois de formados, esses alunos têm mais oportunidades de construir uma carreira promissora.

Pode-se postular a partir dos dados secundários em conjunto com as entrevistas que o ensino do câncer no Brasil ainda vale-se pouco de ferramentas de suporte ao ensino com o uso de computadores, experimentos e métodos de aprendizado ativo. Ainda que esse tipo de ensino já esteja presente em algumas universidades de ponta no Brasil e no mundo, ainda há uma resistência por parte dos educadores por adotar métodos alternativos de ensino. Quando se fala em métodos alternativos de ensino, os docentes apontavam o uso de aulas práticas no

laboratório e estudos de caso em grupos como sendo as práticas mais comuns e o uso de vídeos como método complementar em alguns casos. Os alunos por outro lado, parecem demonstrar grande interesse por formas inovadoras de ensino, conforme pode ser observado ao longo de algumas monitorias e disciplinas cursadas. A possibilidade é de que pessoas que já nasceram na era da informação tenham maior afinidade com a inovação e se tal possibilidade se confirmar, a tendência é que a quantidade de professores dispostos a aplicar métodos e ferramentas semelhantes aos aqui apresentados cresça gradativamente. A consequência desse crescimento serão aulas mais dinâmicas e a formação de profissionais mais questionadores e participativos na construção de conhecimento³³.

³³ Ver conclusões (item 6.3)

6 Conclusões

6.1 Câncer, um Sistema Complexo

Uma das conclusões obtidas por meio das entrevistas³⁴ é que o câncer é um sistema complexo. Esse resultado é apenas um convite para que mais pesquisadores da área de sistemas complexos explorem mais a problemática do câncer. Seria interessante que houvesse mais estudos mostrando as características comuns entre o câncer e os demais sistemas complexos além de outras simulações para melhorar o entendimento acerca da doença.

6.2 Uso de Modelos baseados em Agentes para o Ensino do Câncer

Dado o fato de que o câncer é um sistema complexo, o entendimento do fenômeno completo, integrando as partes é fundamental. O reducionismo é muito limitado por ignorar a interação entre as partes, que em um sistema complexo é tão importante quanto o entendimento de cada parte. Quando o foco é o ensino do câncer, segundo indicam os dados coletados durante o trabalho, o reducionismo é predominante³⁵. A forma de ensino é predominantemente expositiva, com o uso de livros, lousa e, em alguns casos, vídeos e metodologias ativas de aprendizado.

Os modelos baseados em agentes são uma interessante alternativa para que a visão global e o entendimento da interação entre as partes sejam abordados de maneira clara em sala de aula. As ferramentas didáticas utilizando modelos baseados em agentes podem ser substitutas ou complementares do ensino tradicional, conforme apresentado anteriormente³⁶.

³⁴ Ver resultados (item 4.2).

³⁵ Ver resultados (item 4.1 e item 4.2).

³⁶ Ver resultados (item 4.4).

6.3 O uso da ferramenta para o Ensino do Câncer na Graduação

Considerando os perfis acima descritos e os resultados das entrevistas, a implantação da ferramenta pedagógica desenvolvida por esse trabalho terá diferentes obstáculos e impactos no ensino de acordo com o público para o qual se destina. Para facilitar, os alunos de instituições mais renomadas e ocupantes das melhores vagas do ensino superior serão chamados de grupo 1 enquanto que os demais, ocupantes das vagas remanescentes serão chamados de grupo 2.

Para as instituições que atendem o grupo 1 o maior desafio para a ferramenta aqui desenvolvida é provar que essa é efetiva para promover o ensino e despertar a curiosidade dos alunos. Os docentes entrevistados neste trabalho são em sua maioria integrantes de instituições e cursos nessa classificação e como foi apontado, qualquer ferramenta complementar ao ensino deve aproximar alunos do professor e promover atenção e curiosidade. Os alunos do grupo 1, em geral, já são naturalmente curiosos e buscadores de soluções, então o principal impacto dessa ferramenta é a abertura para esses alunos do mundo da ciência. Como esses alunos podem conduzir experimentos no software, os alunos terão o seu primeiro contato com metodologias experimentais através dessa ferramenta, caso sejam expostos a ela em seus primeiros períodos na faculdade. Além disso, a ferramenta mostrará outras possibilidades de se estudar biologia, que é o uso de simulações, abrindo espaço para a discussão entre abordagens sistêmicas versus abordagens reducionistas. Espera-se que tal ferramenta mostre ao aluno um novo horizonte de possibilidades e que essas possibilidades possam servir de inspiração para as suas carreiras após a sua formação.

Para as instituições que atendem o grupo 2, os desafios são provar a efetividade da ferramenta para os professores, provar que a ferramenta tem baixos custos de aplicação para as instituições e adaptar a sua forma para que tanto os alunos possam acompanhá-la, quanto os professores possam se propor a aplicar a ferramenta da melhor maneira possível. Embora os desafios sejam maiores para aplicar essa ferramenta nesses tipos de instituição, seus impactos são maiores também. Para os alunos do grupo 2, a ferramenta pode causar uma mudança total de perspectivas. O aluno será exposto a uma forma de ensino ao qual não está

acostumado. Será um convite para que o aluno passe a buscar conhecimento e aprenda a aprender. Esse pode ser o primeiro passo para uma reforma na forma como o ensino é conduzido, pois uma mente que se abre para uma nova perspectiva pode perpetuar tal forma de pensamento. O que se espera é que essa ferramenta possa ser um primeiro passo para uma reforma na forma de ensino desse tipo de instituição e que assim, as instituições que atendem o grupo 2 passem também a formar cientistas e líderes de opinião. Além desses impactos espera-se que sejam somados todos os demais impactos apresentados para o grupo 1. Para que tais impactos possam ocorrer, a instituição precisa investir e acreditar na ferramenta ao invés de simplesmente aplicá-la como mais uma tarefa de rotina.

Espera-se que a ferramenta didática aqui desenvolvida seja, não apenas amplamente aplicada, como seja apenas a primeira de muitas outras ferramentas de simulação desenvolvidas para o ensino tanto no ensino superior quanto em outros níveis. Espera-se também que os impactos acima citados, gerados pela aplicação da ferramenta sejam apenas os primeiros impactos percebidos e que no longo prazo os impactos positivos do uso da simulação para o ensino sejam ainda maiores.

6.4 Limitações

A limitação inicial do trabalho está em seu escopo. No que diz respeito ao câncer, o simulador não contempla a metástase que é a parte fundamental para a malignização tumoral, mas que seria difícil de simular mantendo o propósito didático do simulador. O trabalho também não se especifica em nenhum tipo de câncer, perdendo alguns aspectos que são inerentes a determinados tecidos como, por exemplo, diferenças na vascularização antes da angiogênese, embora, a interface do NetLogo seja bastante amigável para que adaptações sejam realizadas.

Como o principal foco da ferramenta é o ensino, a precisão necessária para fazer previsões acerca de tumores reais foi sacrificada em detrimento da velocidade de processamento e simplicidade de visualização. A própria ferramenta utilizada, o NetLogo, já favorece o propósito didático e desfavorece a precisão de modelos mais complexos por ser uma ferramenta que exige muito processamento e que dificilmente rodaria em um computador comum uma simulação utilizando a escala real de um câncer em um organismo vivo. Embora essa limitação não impossibilite a simulação de alguns fenômenos in vitro, caso o pesquisador ou professor queira simular o mais próximo possível de um organismo vivo, este precisará adaptar a ferramenta para outra plataforma mais adequada para os seus propósitos.

Durante aproximadamente os seis últimos meses de realização do trabalho ocorreu uma greve geral na USP e a interdição do campus sede de realização do mestrado de Modelagem em Sistemas Complexos, o campus EACH. Os impactos dessas situações na qualidade do trabalho foram diversos, dentre os quais podem ser destacados o fato de não se ter acesso à biblioteca da EACH, a perda de um espaço para a discussão do trabalho com outros colegas e professores de maneira informal e a dificuldade de conseguir encontrar as pessoas para realizar entrevistas.

6.5 Sugestões para trabalhos futuros

O presente trabalho abre um precedente para muitos trabalhos futuros. Começando pela discussão do câncer dentro da área de sistemas complexos até o fato de ampliar os usos da modelagem e simulação para fins didáticos. A ponte entre a biologia e a computação já havia sido construída, então este trabalho vem como mais um alicerce para tal.

A extensão do simulador pode seguir diversos caminhos. Como ferramenta didática, o simulador pode ser adaptado para simular tipos específicos de tumor. Pode também ser construído um simulador que englobe a malignização tumoral e os demais marcadores do câncer que não foram incluídos, além dos que vierem a surgir futuramente. Podem ser simulados também os efeitos de tratamentos em estágios diferentes do câncer, para que o estudante possa entender de forma visual como cada tratamento atua em nível molecular.

O simulador 1 pode ser adaptado para aulas de biologia do desenvolvimento, mostrando a formação de vasos sanguíneos em organismos saudáveis, pode também ser adaptado para estudos topográficos de erosão, formação de rios, etc. O simulador 2 pode ser adaptado para aulas de dinâmica populacional, modelos presa e predador e Lotka-Volterra (Monteiro, 2011).

Como ferramenta para outras áreas que não o ensino, os simuladores podem ser implementados em outras plataformas e linguagens de programação para se tornar mais rápido em processamento, permitindo com que a ferramenta se torne precisa o suficiente para ser usada em outras aplicações. Feito isso é necessário fazer adaptações para o tipo específico de câncer a ser simulado. Outras aplicações dessas ferramentas podem ser feitas na pesquisa científica, na clínica médica, no melhoramento de exames e diagnósticos, etc.

Dentro da pesquisa científica, um simulador assim poderia ser usado para diminuir a quantidade de animais utilizados em experimentos. O programa testaria todas as possibilidades dos experimentos e o modelo animal seria utilizado apenas para a validação dos resultados simulados. Fazendo isso o uso de cobaias seria reduzido, gerando economia de tempo, dinheiro e evitando o sacrifício de animais.

Dentro da clínica o médico poderia apresentar quadros possíveis de evolução das doenças com e sem o tratamento para que os pacientes tivessem mais recursos no momento de decidir em quais tratamentos ingressar.

Para a complementação de exames o simulador poderia oferecer possíveis cenários de desenvolvimento da doença uma vez que essa foi diagnosticada. Para se beneficiar da dinâmica de tais simuladores, poderia ser utilizada a simulação para demonstrar também cenários retrospectivos da doença, mostrando como ela evoluiu até chegar ao estado atual. Isso facilitaria tanto no diagnóstico, quanto na indicação um tratamento, que também pode ser simulado.

Existem muitas outras aplicações para ferramentas como essa, sendo este trabalho apenas um princípio de algo que se desenvolvido, pode contribuir para o bem estar e aprendizado de muitas pessoas.

REFERÊNCIAS

ABBAS, A.K., FAUSTO, N., KUMAR, V.. **Robins & Cotran: Patologia – Bases Patológicas das Doenças**. 8ed. v1. Elsevier, 2010; ISBN 9788535234596.

AMABIS, J.M., MARTHO, G.R.. **Biologia das Células – Componente Curricular: Biologia**. v1 2ed. Moderna. São Paulo, 2004.

BRASIL. Lei nº 9394, de 20 de Dezembro de 1996. Estabelece as diretrizes e as bases da educação nacional. Brasília, 1996.

BRASIL. Saeb – 2005 primeiros resultados: médias de desempenho do Saeb/2005 em perspectiva comparada. Brasília: INEP, 2007.

CARVALHO, H.F., RECCO-PIMENTEL, S. M.. **A célula**. Manoele LTDA 2 ed. São Paulo, 2007.

DONATE, L.E., BLASCO, M.A.. **Telomeres in cancer and ageing**. Phil. Trans. R. Soc. B, 2011, 366, 76–84. doi:10.1098/rstb.2010.0291.

DRÉAU, D., STANIMIROV, D., CARMICHAEL, T., HADZIKADIC, M.. **An agent-based model of solid tumor progression**. Bioinformatics and Computational Biology: Lecture Notes in Computer Science Volume 5462, 2009, pp 187-198.

FLICK, U.. **Uma Introdução a Pesquisa Qualitativa**. 2 ed. Bookman, 2004.

FREITAS, L. C.. **A internalização da exclusão**. Educação e Sociedade, Campinas, v. 23, n. 80, p.299-325, set. 2002.

GRIVENNIKOV S.I., KARIN M.. Inflammation and oncogenesis: a vicious connection. Curr Opin Genet Dev. 2010 February ; 20(1): 65. doi:10.1016/j.gde.2009.11.004.

HANAHAN, D, WEINBERG, R.A.. **Hallmarks of cancer: The next generation**. Cell v144 March 4, 2011, pp 646-674.

HANAHAN, D, WEINBERG, RA.. **The hallmarks of cancer**. Cell Volume 100(1) Jan 7, 2000, pp 57-70.

HAYFLICK, L.. **The limited in vitro lifetime of human diploid cell strains**. Exp. Cell Res. , 1965; 37 (3): 614–636

HUGO, H., ACKLAND, M.L., BLICK, T., LAWRENCE, M.G., CLEMENTS, J.A., WILLIAMS, E.D., THOMPSON, E.W. J.. **Epithelial – mesenchymal and mesenchymal – epithelial transitions in carcinoma progression**. Cell. Physiol, 2007. 213, 374–383.

JACOMINI, M.A.. **A escola e os educadores em tempo de ciclos e progressão continuada: uma análise das experiências no estado de São Paulo**. Educação e Pesquisa, São Paulo, v.30, n.3, p. 401-418, set./dez. 2004.

JOHNSON, N.. **Two's Company, Three is Complexity: A simple guide to the Science of all Sciences**. One World Publications. England, 2007.

JOHNSON, S.. **Emergência: A dinâmica de redes em formigas, cérebros, cidades e softwares**. Jorge Zahar Ed., 2003.

KIM, M.Y., OSKARSSON, T., ACHARYYA, S., NGUYEN, D.X., ZHANG, X.H., NORTON, L., MASSAGUE´, J.. **Tumor self-seeding by circulating cancer cells**. Cell, 2009. 139, 1315–1326.

LIBÂNEO, J. C.. **O dualismo perverso da escola pública brasileira: escola do conhecimento para os ricos, escola do acolhimento social para os pobres**. Educação e Pesquisa, São Paulo, v. 38, n. 1, p. 13-28, 2012.

MALUF, S.W., RIEGEL, M.. **Citogenética Humana**. Artmed. Porto Alegre, 2011.

MARCHELLI, P.S.. **Expansão e qualidade da educação básica no Brasil**. Cadernos de Pesquisa, v.40, n.140, p. 561-585, maio/ago. 2010.

MITCHELL, M. **Complexity: A Guided Tour**. Oxford University Press, Inc., 2009.

MONTEIRO, L.H.A.. **Sistemas Dinâmicos**. 3ed. Editora Livraria da Física, São Paulo, 2011.

PAGE, S.E.. [Filme – Vídeo] **Understanding Complexity**. Vídeo Lectures from the University of Michigan, 2010.

http://www.thegreatcourses.com/tgc/courses/course_detail.aspx?cid=5181

(acessado em Janeiro de 2012).

PREDERGAST, C.G.. **Immune escape as a fundamental trait of cancer: focus on IDO**. Lankenau Institute for Medical Research. *Oncogene* (2008) 27, 3889–3900; doi:10.1038/onc.2008.35.

RAILSBACK, S.F., GRIMM, V.. **Agent-based and Individual-based Modeling: A Practical Introduction**. Princeton: Princeton Univ. Press., 2011.

SHERR, C.J.. **Principles of tumor suppression**. *Cell*. 2004; 116:235-246

SITES

BIOONCOLOGY. Genentech by Roche Group: <http://www.biooncology.com/molecular-causes-of-cancer> (acessado em 28 de Maio de 2014).

Dicionário Priberam da Língua Portuguesa: <http://www.pt/dlpo/neoplastia> (acessado em 19 de Julho de 2014)

GENTE QUE EDUCA. **Porque envelhecemos**. <http://www.gentequeeduca.org.br/planos-de-aula/por-que-envelhecemos> (acessado em 02 de Dezembro de 2014)

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER JOSE ALENCAR GOMES DA SILVA:
<http://www1.inca.gov.br/vigilancia> (acessado em dezembro de 2013)

MITCHELL, M, et al. **Complexity Explorer**. <http://www.complexityexplorer.org>. Santa Fé Institute (acessado em 29 de Abril de 2013).

SIMULADOR 1 - http://www.4shared.com/file/HtaGLzPpba/Simulador_1.html
(acessado em 28 de Julho de 2014).

SIMULADOR 2 - http://www.4shared.com/file/A8i9NRaWce/Simulador_2.html
(acessado em 28 de Julho de 2014).

WILENSKY, U.. **NetLogo**. <http://ccl.northwestern.edu/netlogo/>. Center for Connected Learning and Computer-Based Modeling, Northwestern University, Evanston, IL, 1999 (Acessado em 15 de Julho de 2013)

Simulador 1

```
globals [
  mitosis          ;; keep track of how much mitosis happened in the whole model
  damage-chance    ;; change of a cell became damaged
  age              ;; age of the organism

  show-blood?      ;; whether the water is visible
  drains           ;; agentset of all edge patches where the water drains off
  land             ;; agentset of all non-edge patches
]

turtles-own [energy          ;; cells have energy
             hayflick-limit] ;; after 80 divisions the somatic cell get damaged

patches-own [
  elevation      ;; elevation here (may be negative)
  water          ;; depth of water here
  drain?         ;; is this an edge patch?
]

to setup
  clear-all
  set show-blood? true

  ask patches [
    set elevation 100
    set water 0
    set drain? false
  ]

  ;; make the drain around the edge
  ask patches with [count neighbors != 8]
  [ set drain? true
    set elevation -10000000 ]

  set drains patches with [drain?]
```

```

set land patches with [not drain?]
;; display the terrain
ask land [ recolor ]

;; turtles procedures

setup-cells

reset-ticks

end

;;;;;;;;;;;;;;;;;;;;;;;;;;;;;;;;;;;;;;;;;;;;;;;;;;;;;;;;;;;;;;;;;;;;;;;;;;;;;;;;

to setup-cells
    set-default-shape turtles "circle 3"
    crt 1000
    [
        set color blue
        set size 2 ;; easier to see
        set energy random 10000 ; enough for them to survive until the angiogenesis has complete
        setxy random-xcor random-ycor]
end

to recolor ;; patch procedure faking the blood
    ifelse water = 0 or not show-blood?
    [ set pcolor scale-color red elevation -250 100 ]
    [ set pcolor scale-color white (min list water 75) 100 -10 ]
end
|
;;;;;;;;;;;;;;;;;;;;;;;;;;;;;;;;;;;;;;;;;;;;;;;;

to go

    ;; Vessel formation

ask land [
    if random-float 1.0 > 0.99 ;; 0.99 is the parameter that define the topology
    [set water water + 1]
]

ask land [ if water > 0 [ flow ] ]

;; reset the drains to their initial state
ask drains [
    set water 0
    set elevation -10000000
]
ask turtles [ifelse show-cells [set hidden? false] [set hidden? true]]
;; update the patch colors
ask land [ recolor ]
;; update the clock
ask patches
[if pcolor = 10 [ set pcolor pcolor + 5]]
tick

;;turtle procedures

if ticks > 100 [if not any? turtles [ stop ]] ;; If there is no cell after the adult age, the model is

ask turtles [
    if any? other turtles-here [die]
    move

    set energy energy + 2 ;; deduct energy for cell
    eat-grass ;; gain energy by eating

    death
    reproduce-turtle
    if not telomerase [get-old]
    apoptose
]

ask turtles with [color = blue] [ if hayflick-limit > 40 [set color yellow]]

```

```

;; rules in function by total mitosis

    if mitosis > 2500 ;; the probability of a cell die

[if random-float 100 < 50 ;; prob of damaging
 [if any? turtles [ask one-of turtles [die] ]]]

end

to flow ;; patch procedure
;; find the neighboring patch where the water is lowest
let target min-one-of neighbors [elevation + water]
;; the amount of flow is half the level difference, unless
;; that much water isn't available
let amount min list water (0.5 * (elevation + water - [elevation] of target - [water] of target))
;; don't flow unless the water is higher here
ifelse VEGF [
  if amount > 0 [
    ;; first erode

    let erosion amount * (1)

    set elevation elevation - erosion]]
[if amount > 0 [
  ;; first erode

  let erosion amount * (2)

  set elevation elevation - erosion]]

;; but now the erosion has changed the amount of flow needed to equalize the level,
;; so we have to recalculate the flow amount
set amount min list water (0.5 * (elevation + water - [elevation] of target - [water] of target))
set water water - amount
ask target [ set water water + amount ]

end

to apoptose

    if hayflick-limit > (Hayflick / 2 );; the probability of a cell dies by age
[if random-float 100 < (50 / 100) ;; prob of damaging
[ifelse apoptosis_resist
  [ask one-of turtles with [hayflick-limit > (hayflick / 3)] [ set color violet]] ; or
  [ask one-of turtles with [hayflick-limit > (hayflick / 3)] [die]]]]

end

to get-old

    if hayflick-limit > 30 [die] ;;simplified in 50 instead a normal curve with mean in 50 varing btw 40

end

to move ;; turtle procedure
  rt random 50
  lt random 50
  fd 0.03
end

to reproduce-turtle ;; turtle procedure
  if energy > (10 / 5) [ ;; Reproduction depending on energy (cells reproduce)
    if random-float 100 < 5 [ ;; throw "dice" to see if the cell will reproduce
      set hayflick-limit hayflick-limit + 1 [ ;; keep count of individual mitosis by mortal cells
        set energy (energy / 2) ;; divide energy between parent and offspring
        hatch 1 [ rt random-float 360 fd 2 ] ;; hatch an offspring and move it forward 1 step
        set mitosis mitosis + 1 ] ] ;; keep count of total mitosis

end

to death ;; turtle procedure
  if energy < 0 [ die ] ;; when energy dips below zero, die

```

```

end

to death                                ;; turtle procedure
if energy < 0 [ die ]                   ;; when energy dips below zero, die
end

to eat-grass                            ;; cell procedure
                                        ;; cell eat grass, turn the patch red - 2
if water > 1 [
  ; set water water - 1
  set energy energy + 50                ;; cell gain energy by eating
]

end

; Copyright 2014 SANTOS, Anderson.
; See Info tab for full copyright and license.

```

Simulador 2

```

globals [Nutrients] ;; keep track of how much nutrients there is
;; factor and cells are both breeds of turtle.
breed [factor a-factor] ;; although factor has plural, factors in this model is another global variable
breed [cells cell]
breed [cancer]

cells-own [energy factors]
cancer-own [energy factors] ;; most cells have energy
patches-own [countdown]

to setup
  clear-all
  ask patches [ set pcolor red ]

  ask patches [
    set countdown random nutrients-reposition-time ;; initialize nutrients grow clocks randomly
    set pcolor one-of [red brown]
  ]
  set-default-shape factor "circle"
  set-default-shape cancer "circle 3"
  set-default-shape cells "circle 3"
  create-cells 950 ;; create the cells, then initialize their variables
  [
    set color green
    set size 1.5 ;; easier to see
    set energy random (150)
    setxy random-xcor random-ycor
    set factors random 8
  ]
  display-labels
  set nutrients count patches with [pcolor = red]
  reset-ticks
end

to go
  if not any? turtles [ stop ]
  ask factor [
    rt random 50
    lt random 50
    fd 1
  ]
  ask cells [
    move

    set energy energy - 1 ;; cells lose energy as they live
    set factors factors - 0.01
    catch-factor
    death
    reproduce-cells

    eat-nutrients]

  ;;:::::::::::::::::::::::::::::::: Mutations Properties ::::::::::::::::::::::::::::::::::
  ;;:::::::::::::::::::::::::::::::: Mutation 1 - creating their own factors ::::::::::::::::::::::::::::::::::

  If Proliferative_sign [ifelse not any? cancer [ask one-of cells [ Set energy random 100
    set breed cancer
    set color yellow
    set size 1.5]] [ask one-of cancer [
    set color yellow
    set size 1.5 ]]

  ]
  ask turtles with [color = yellow] [
    move
    catch-factor
    death
    reproduce-cells
    if ticks > 1 [set factors factors + 1]

    if not any? turtles with [color = blue]
    [set energy energy - 1 ] ;; cells lose this amount of energy until reprogram metabolism

    eat-nutrients]

  ;;:::::::::::::::::::::::::::::::: Mutation 2 - Metabolism ::::::::::::::::::::::::::::::::::

  If Metabolism [ifelse not any? cancer [ask one-of cells [
    set breed cancer
    set color blue
    set size 1.5]] [ask one-of cancer [
    set color blue
    set size 1.5
    if ticks > 1 [set factors factors + 0.25]]]

  ]
  ask turtles with [color = blue] [
    move

```

```

    set energy energy - 0.1 ;; cells lose energy as they live
    catch-factor
  death
    reproduce-cells ;; especific for M1

    produce-energy]

;;;;;;;;;;;;;;;;; Mutation 3 - P53 ;;;;;;;;;;;;;;;;;;

    If Supressors_p53 [ifelse not any? cancer [ask one-of cells [
      set breed cancer
      set color white
      set size 1.5 ]][ask one-of cancer [
      set color white
      set size 1.5 ]]]

    ask turtles with [color = white] [
      move
      set energy energy - 1 ;; cells lose energy as they live
      catch-factor
    death
      reproduce-m3 ;; especific for M3
      if ticks > 1 [set factors factors + 0.25]
      produce-energy]

;;;;;;;;;;;;;;;;;

    ask patches [grow-nutrients]
    set nutrients count patches with [pcolor = red]
    tick
    display-labels
    if ticks > 1
      [create-factor Signaling ;; create the factors regularly
      [
        set color black
        set size 0.5 ;; easier to see
        set label-color blue - 2

        setxy random-xcor random-ycor
      ]
    ]
  end

to move ;; turtle procedure
  rt random 50
  lt random 50
  fd 0.02
end

to eat-nutrients ;; cell procedure
  ;; cell consume nutrients, turn the patch brown
  if pcolor = red [
    set pcolor brown
    set energy energy + 10 ;; a cell gain energy by eating
  ]
end

to produce-energy ;; M2 procedure
  ;; cell consume nutrients, turn the patch brown
  if pcolor = red [
    set pcolor brown
    set energy energy + 50 ;; a cell gain energy by eating
  ]
end

;;;;;;;;;;;;;;;;; Reproduction Rules ;;;;;;;;;;;;;;;;;;

to reproduce-cells ;; cells procedure
  if energy > 30 [ if factors > 10 [
    ;; 8 is a previously tested number to drive the healthy cells to balance in population size
    set energy (energy / 3)
    set factors 0 ;; divide energy between parent and offspring
    hatch 1 [ rt random-float 360 fd 1 ] ;; hatch an offspring and move it forward 1 step
  ]
end

to reproduce-M3 ;; M3 procedure
  ;; 8 is a previously tested number to drive the healthy cells to balance in population size
  set energy (energy / 1.7)
  set factors (factors / 10) ;; divide energy between parent and offspring
  hatch 1 [ rt random-float 360 fd 1 ] ;; hatch an offspring and move it forward 1 step
end

```



```

to catch-factor ;; cell procedure
  let prey one-of factor-here          ;; grab a random factor
  if prey != nobody                    ;; did we get one? if so,
  [ ask prey [ die ]                  ;; kill it
    set factors factors + 1 ] ;; get energy from eating
end

;;;;;;;;;;;;;;;;;;;;;;;;;;;;;;;;;;;;;;;;;;;;;;;;;;;;;;;;;;;;;;;;;;;;;;;;;;;;;;;;

to death ;; turtle procedure
  ;; when energy dips below zero, die
  if energy < 0 [ die]
end

to grow-nutrients ;; patch procedure
  ;; countdown on brown patches: if reach 0, grow some nutrients
  if pcolor = brown [
    ifelse countdown <= 0
    [ set pcolor red
      set countdown nutrients-reposition-time ]
    [ set countdown countdown - 1 ]
  ]
end

to display-labels
  ask turtles [ set label "" ]
  if show-energy? [
    ask cells [ set label round energy ]
    ask factor [ set label round energy ]
  ]
end

```

Anexo B – Info Tabs

Simulador 1

WHAT IS IT?

This model is a visual simulation of Angiogenesis. It simulates the inner part of a tumor and how its growth is dependent on the capability of the nutrients to get close to each cancer cell.

HOW IT WORKS

If VGF button is off, the tumor is not going to generate Angiogenesis. The result is that the blood is circulating only in the periferic part of the tumor. If VGF button is on, the blood vessels start to develop inside the tumor, making the blood arrive in each part of the tumor.

HOW TO USE IT

The SETUP button generates the tumor cells equally distributed and the environment with no blood vessels. It is possible to define the reproduction level of the cells. If apoptosis resist is on, all the cells have an unlimited number of divisions, but if it is on, the cells have the limit of approximately 50 divisions before die. If VGF is on the Angiogenesis is happening, otherwise not. The GO button runs the simulation.

You can set the "show-cells" button off to make the cells vanish so you can see the blood vessel formation.

It is possible to use this simulation as a pedagogic tool to teach biology students about cancer.

THINGS TO NOTICE

Initially, the local has homogeneous and limited presence of blood and after VGF the vessels increase and concentrate the amount of blood making the number of cells increase.

THINGS TO TRY

Try to see the impact in cell population with and without the Angiogenesis. Set different cell reproduce levels to simulate different levels of tumor rate growth and to see how Angiogenesis facilitates the process of tumor development in different rates of cell division.

Use the apoptosis_resist button to see the impact of this mutation in tumor development or to simulate the impact of telomerase based treatments in the tumor.

EXTENDING THE MODEL

Add other mutations

Create a competition between healthy cells and mutant cells to show how angiogenesis changes the level of aggressiveness in a tumor.

Use the angiogenesis model as a start to metastatic model.

Is also possible to use this model in other areas that use the same shape of this vessel formation (lakes formation, e.g.)

REFERENCES

HANAHAN, D, WEINBERG, R.A.. Hallmarks of cancer: The next generation. Cell Volume 144 March 4, 2011, pp 646-674.

_____. The hallmarks of cancer. Cell Volume 100(1) Jan 7, 2000, pp 57-70.

JOHNSON, N.. Two's Company, Three is Complexity: A simple guide to the Science of all Sciences. One World Publications. England, 2007.

MITCHELL, M. Complexity: A Guided Tour. Oxford University Press, Inc., 2009.

PREDERGAST, C.G.. Immune escape as a fundamental trait of cancer: focus on IDO. Lankenau Institute for Medical Research. Oncogene (2008) 27, 3889–3900; doi:10.1038/onc.2008.35.

RAILSBACK, S.F., GRIMM, V.. Agent-based and Individual-based Modeling: A Practical Introduction. Princeton: Princeton Univ. Press., 2011.

SHERR, C.J.. Principles of tumor suppression. Cell. 2004; 116:235-246

Websites

BIOONCOLOGY. Genentech by Roche Group: <http://www.biooncology.com/molecular-causes-of-cancer> (acessado em 28 de Maio de 2014).

MITCHELL, M, et al. Complexity Explorer. <http://www.complexityexplorer.org>. Santa Fé Institute (acessado em 29 de Abril de 2013).

CREDITS

This simulation has the Hanahah & Weinberg (2011) model as basis.

Thanks to Ana Amélia Benedito Silva and Humberto Miguel Garay for their work on this model. Thanks to Leena Klarkwell for her influence in the choice of my field of study. Thanks for Jacyra Gagalone and Tatiane Lima for being my inspiration.

HOW TO CITE

This model was created as part of the Master Degree project: SANTOS, AJCP. Ensino do câncer com o uso de modelos baseados em agente. USP. São Paulo, 2014.

Simulador 2

WHAT IS IT?

This model is a visual simulation of Cancer development. It simulates the interaction between health cell and mutated cells and how each mutation affect the balance of the system.

HOW IT WORKS

In the beginning there are only nonmutated cells. They interact with the environment by eating nutrients and gathering factors in order to reproduce. When the mutations occur, it changes the way the mutated cells interact with this environment as described below:

Mutation 1 (sustaining proliferative signaling) - In order to reproduce, the cell must gather a number of factors (also called proliferative signals) in the environment, but cells with this mutation produce their own factors, being able to reproduce faster than other nonmutated cells.

Mutation 2 (reprogramming cell energy) - Together with the factors, another key rule in reproduction of the cells is that they need to eat nutrients, so they can have enough energy to reproduce. Although, some cells can mutate to produce more energy with less nutrients and the consequences are the ability to reproduce with lower amounts of nutrients and a higher level of fertility.

Mutation 3 (evading growth suppressors) - There is a mechanism inside the cell controlling the reproduction. This mechanism allows the cells to reproduce only when they gather enough factors and have the right amount of energy. Cells with mutation 3 don't have this mechanism. So they can freely reproduce in its maximum rate.

HOW TO USE IT

The SETUP button generates the cells equally distributed and the environment with nutrients and factors. It is possible to define the initial number of the cells and the factors and nutrients reposition. In order to see the mutations you need to turn on the mutations respecting the sequence, because only a cell with the mutation 1 can go to mutation 2 and so on.

You can use the model to understand the factors signaling influence in the balance of the amount of the cells in a tissue and by turning on the switches you can understand how the new rules produced by the mutations change the behavior of the mutated cells leading to a irregular proliferation.

THINGS TO NOTICE

The first mutation alone do not produce an aggressive tumor and after some cycles the mutated cells are dead. The second mutation produces a tumor but maybe its growth rate is not enough to make it lethal. Since the mutations are cumulative, the third mutation produces a highly invasive tumor.

THINGS TO TRY

MUTATIONS - Try to see the impact in cell population with and without each mutation. Set different initial conditions to see the impact in the balance of the healthy cells and the changes in the mutations.

SIGNALING - If you change the amount of factors in the slide button "Signalig" does it change anything in the number of cells?

NUTRIENTS - The nutrient reposition time is measured in ticks. Try to make the reposition slower or faster and see how it impacts in the population of nonmutated and mutated cells.

EXTENDING THE MODEL

Add other mutations. Make the cells produce signaling instead of the automatic reposition. Consider immunologic response and create immunologic cells.

It is also possible to use this model in other areas to understand ecology and population dynamics.

REFERENCES

HANAHAN, D, WEINBERG, R.A.. Hallmarks of cancer: The next generation. Cell Volume 144 March 4, 2011, pp 646-674.

_____. The hallmarks of cancer. Cell Volume 100(1) Jan 7, 2000, pp 57-70.

JOHNSON, N.. Two's Company, Three is Complexity: A simple guide to the Science of all Sciences. One World Publications. England, 2007.

MITCHELL, M. Complexity: A Guided Tour. Oxford University Press, Inc., 2009.

PREDERGAST, C.G.. Immune escape as a fundamental trait of cancer: focus on IDO. Lankenau Institute for Medical Research. Oncogene (2008) 27, 3889–3900; doi:10.1038/onc.2008.35.

RAILSBACK, S.F., GRIMM, V.. Agent-based and Individual-based Modeling: A Practical Introduction. Princeton: Princeton Univ. Press., 2011.

SHERR, C.J.. Principles of tumor suppression. Cell. 2004; 116:235-246

Websites

BIOONCOLOGY. Genentech by Roche Group: <http://www.biooncology.com/molecular-causes-of-cancer> (acessado em 28 de Maio de 2014).

MITCHELL, M, et al. Complexity Explorer. <http://www.complexityexplorer.org>. Santa Fé Institute (acessado em 29 de Abril de 2013).

CREDITS

This simulation has the Hanahah & Weinberg (2011) model as basis.

Thanks to Ana Amélia Benedito Silva and Humberto Miguel Garay for their work on this model. Thanks to Leena Klarkwell for her influence in the choice of my field of study. Thanks for Jacyra Gagallione and Tatiane Lima for being my inspiration.

HOW TO CITE

This model was created as part of the Master Degree project: SANTOS, AJCP. Ensino do câncer com o uso de modelos baseados em agente. USP. São Paulo, 2014.