# Modelos Matemáticos para a Dinâmica de Tumores Sólidos

O processo de invasão pós-angiogênesis

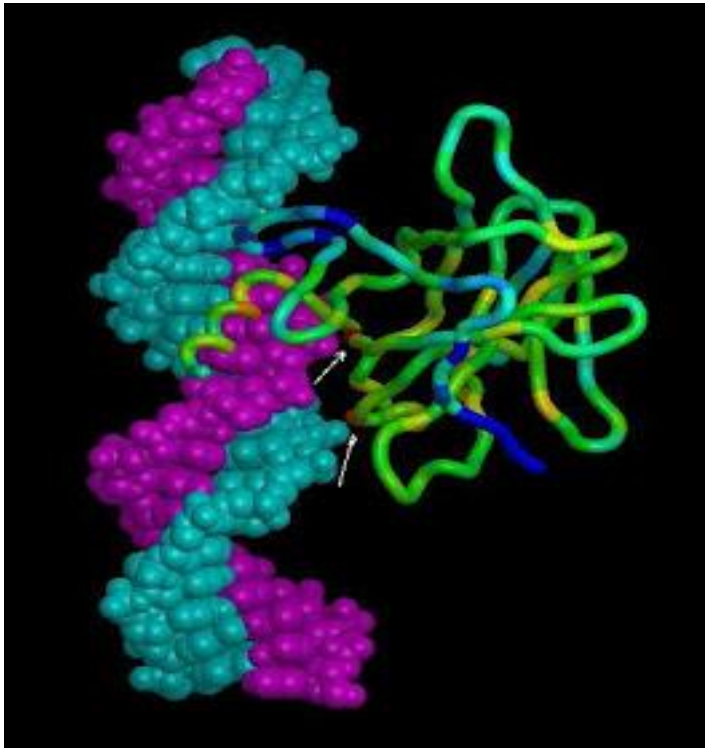
# Modelos Matemáticos para a Dinâmica de Tumores Sólidos Vascularizados

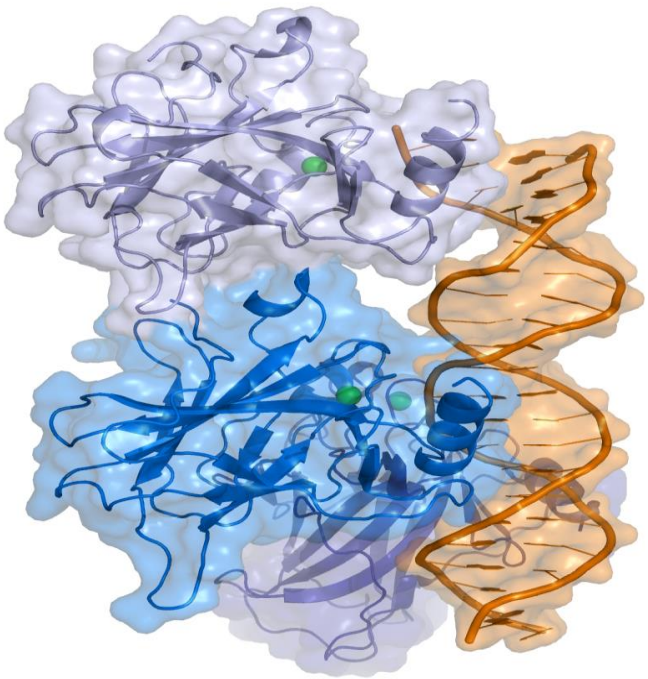
## Descrição do fenômeno.

- O desenvolvimento de um tumor sólido (carcinoma) começa com uma única célula normal que sofre uma transformação resultante de mutações em certos genes; fundamentalmente uma mutação no gene p-53, o "Guardião do Genoma", é considerada o precursor de uma grande mutação genética (Lane,1994[2]).A proteína p-53 está relacionada a três funções celulares: proliferação, restauração e morte do DNA.

  Em células normais o p-53 bloqueia proliferações e capacita reparos em DNAs danificados.Se o reparo é incompleto, então é iniciada a apoptosis e a célula morre.A perda dessa função do p-53 permite a propagação do dano para células filhas.

# Modelos Matemáticos para a Dinâmica de Tumores Sólidos Vascularizados



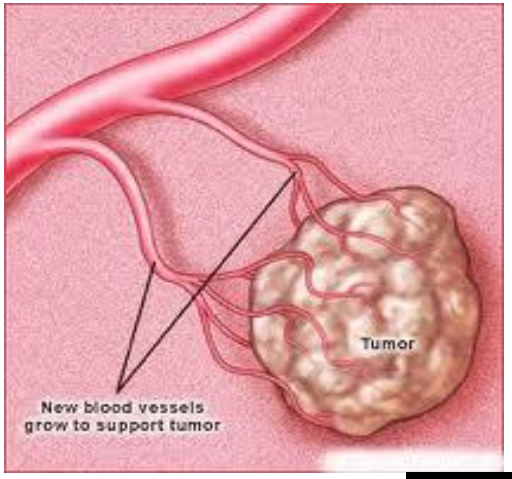


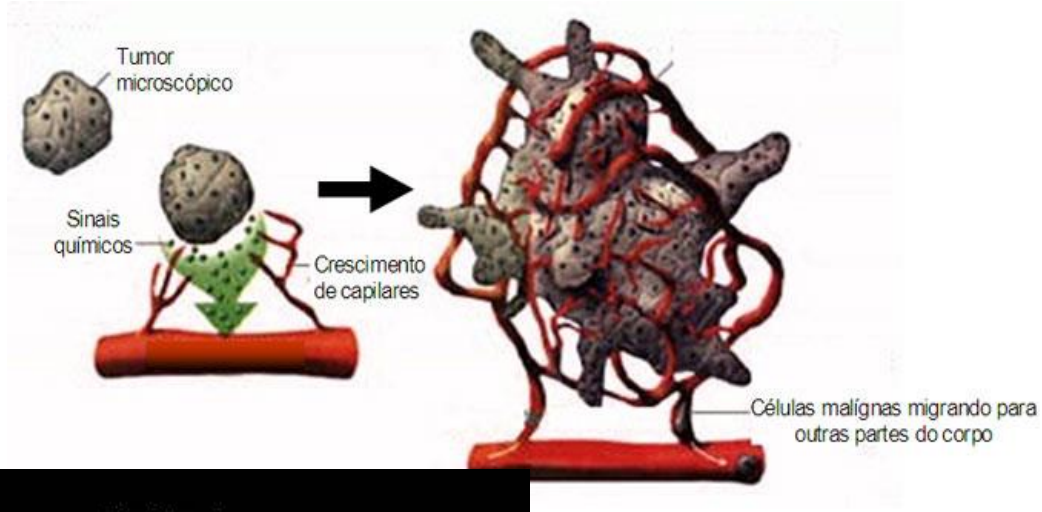
gene p53 (393 aminoácidos)

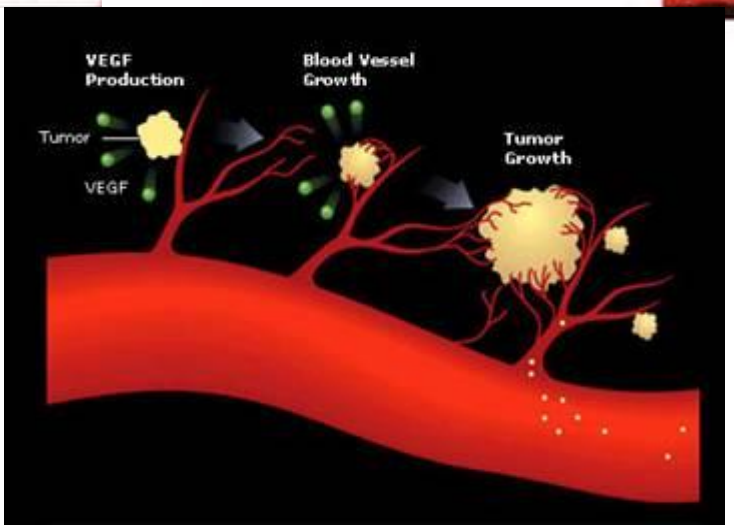
# Modelos Matemáticos para a Dinâmica de Tumores Sólidos Vascularizados

- O tumor depende inicialmente da difusão como único meio para receber nutrientes e remover produtos residuais. Portanto, seu crescimento é limitado.Para que qualquer crescimento adicional ocorra, o tumor precisa iniciar a ***angiogênesis*** (o recrutamento de vasos sanguíneos da rede vascular).A partir daí existe a possibilidade de células tumorais encontrar caminhos no sistema circulatório que as conduzirão a partes distantes do corpo,resultando na ***metástase*** (tumores secundários).

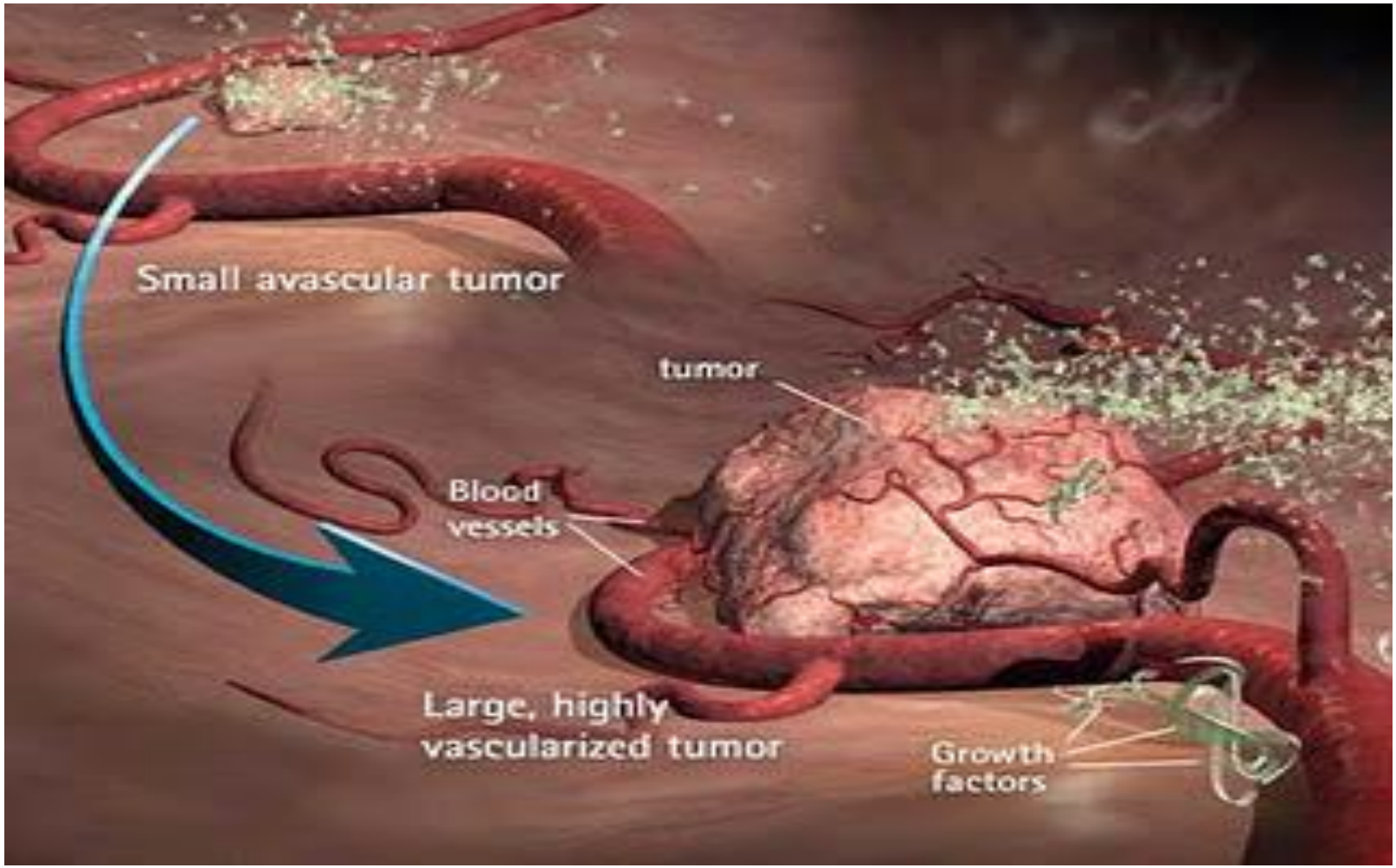
# Modelos Matemáticos para a Dinâmica de Tumores Sólidos Vascularizados



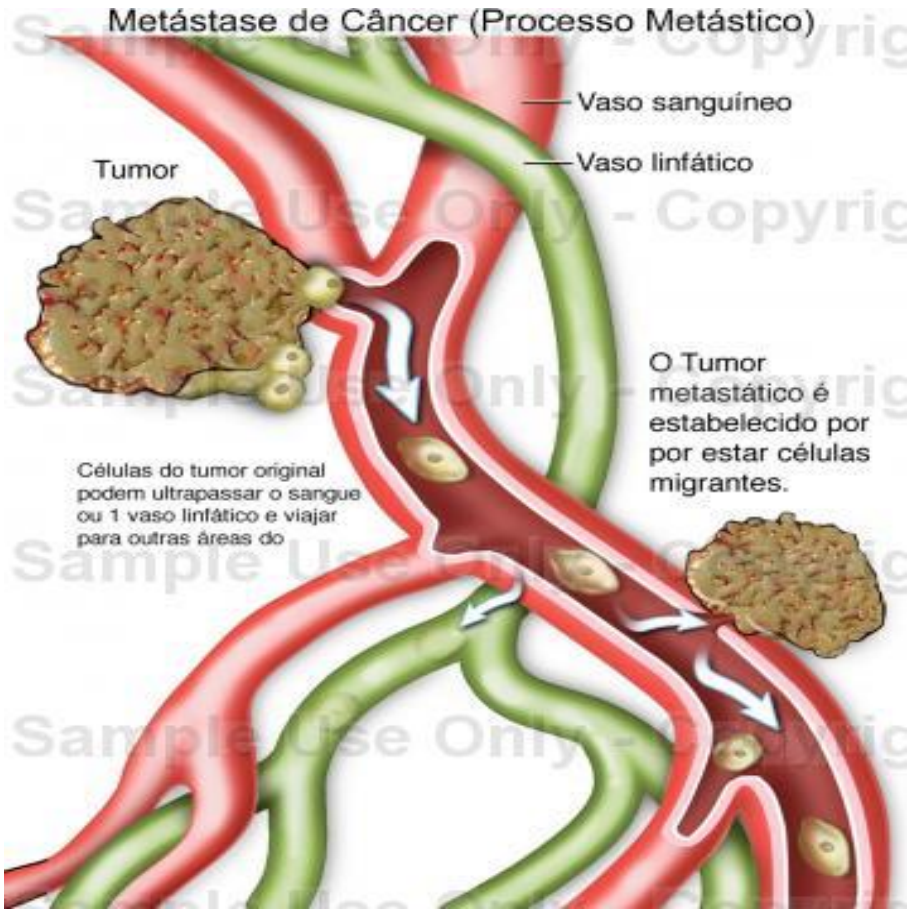



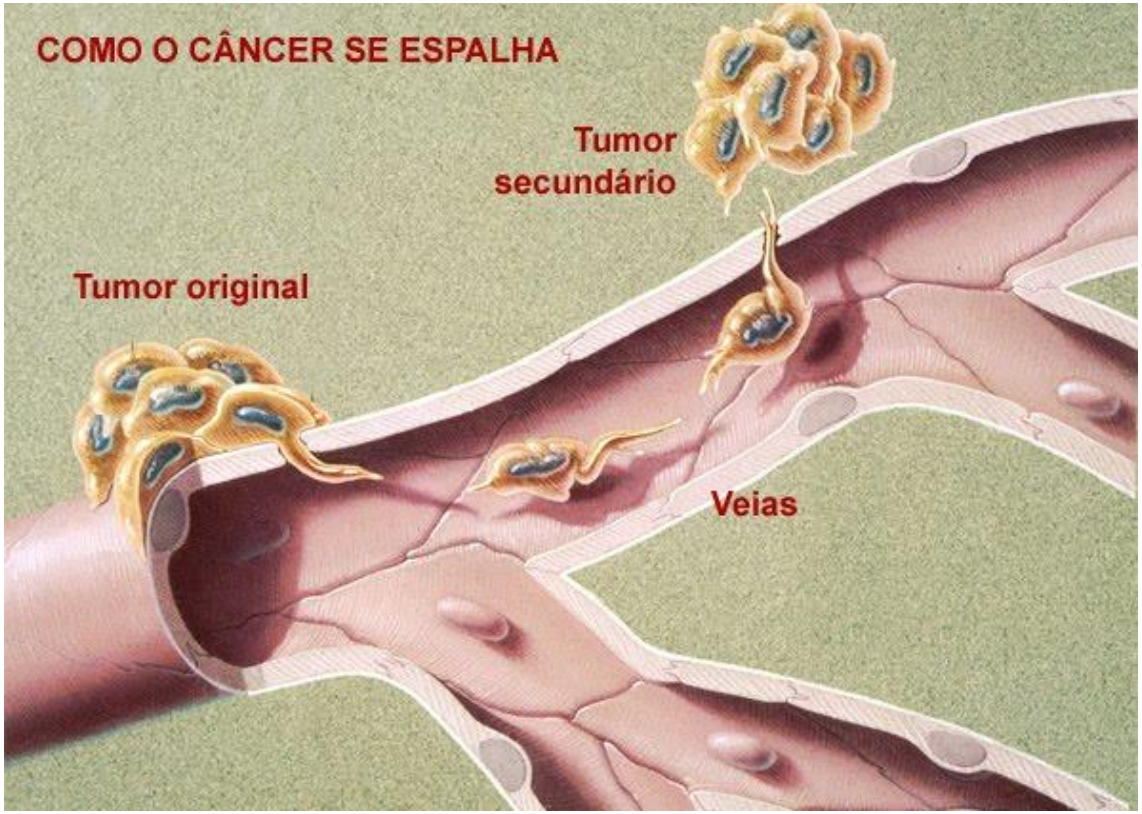
# Modelos Matemáticos para a Dinâmica de Tumores Sólidos Vascularizados



# Modelos Matemáticos para a Dinâmica de Tumores Sólidos Vascularizados



# Modelos Matemáticos para a Dinâmica de Tumores Sólidos Vascularizados



# Modelos Matemáticos para a Dinâmica de Tumores Sólidos Vascularizados

- Um papel central no processo invasivo é desempenhado pelas moléculas que facilitam as interações entre células e a **Matriz Extracelular** (ECM),denominadas moléculas de adesão às células. Elas funcionam como pontes moleculares entre ECM e o citoesqueleto dentro da célula.Uma parte crucial no processo invasivo/metastático é a habilidade das células cancerígenas degradarem a ECM que é formada por **Macro Moléculas** (MM), as quais são ligadas dentro do tecido,ou seja não são difusivas.
- A **Matriz das Enzimas Degradantes** (MDE) produzida pelas células tumorais degradam a ECM.

# Modelos Matemáticos para a Dinâmica de Tumores Sólidos Vascularizados

## ❑ Modelos Matemáticos.

Variáveis de estados:

$n=n(x,t)$ densidade de células tumorais

$m=m(x,t)$ concentração de enzimas degradantes (MDE)

$f=f(x,t)$ concentração de macro-moléculas (MM)

$c=c(x,t)$ concentração de oxigênio

Parâmetros:

$D_n>0$, coeficiente de difusão de $n$

$D_m>0$, coeficiente de difusão de $m$

$D_c>0$, coeficiente de difusão de $c$

$x\in\Omega\subset\mathbb{R}^N$, $t\in[0,T]$.

# Modelos Matemáticos para a Dinâmica de Tumores Sólidos Vascularizados

- Hipóteses Simplificadoras:

(H1) $N$=2, $\Omega$ =]0,1[$\times$]0,1[.

(H2) A **Matriz das Enzimas Degradantes** (MDE) produzida pelas células tumorais degradam a ECM produzindo um gradiente de MM responsável pela migração de células tumorais . Esta migração direcionada é denominada **haptotaxis** (Klominek 1993,[3]).O ***fluxo haptotático*** é definido como sendo

$$\mathbf{J}_{hapto} = \chi n \nabla f$$

com $\chi$>0 coef. haptotático (mede a sensibilidade das células tumorais ao gradiente de MM).

(H3) O tumor já realizou a angiogênesis.

# Modelos Matemáticos para a Dinâmica de Tumores Sólidos Vascularizados

(H4) A única outra forma de mobilidade das células tumorais é causada aleatoriamente. Para descrever essa mobilidade, é considerado o seguinte fluxo

$$\mathrm{J}_{rand} = -D_n \nabla n$$

com $D_n > 0$ coef. de mobilidade aleatória.

(H5)Ausência de proliferação e morte de células tumorais.De modo que, a ***equação de conservação*** para a densidade das células tumorais *n* é dada por

$$\frac{\partial n}{\partial t} + \nabla \cdot \left( \mathrm{J}_{hapto} + \mathrm{J}_{rand} \right) = 0$$

# Modelos Matemáticos para a Dinâmica de Tumores Sólidos Vascularizados

Portanto, a EDP governando o movimento das células tumorais é dada por

$$\partial_t n = \overbrace{D_n \nabla^2 n}^{mobil.aleat.} - \overbrace{\chi \nabla \cdot (n \nabla f)}^{haptotaxis} \qquad (1)$$

(H6) A ECM é composta de vários tipos de MM; fibronectin, laminin, colágeno,etc. É suposto que as MDEs degradam ECM sob contato, de modo que o processo de degradação é dado por

$$\partial_t f = \overbrace{-\delta m f}^{degradação} \qquad (2)$$

# Modelos Matemáticos para a Dinâmica de Tumores Sólidos Vascularizados

(H7)MDEs ativas são produzidas pelas células tumorais,difudindo se através do tecido e sofrendo algum tipo de decaimento. A equação governando a evolução da concentração da MDE pode ser dada por

$$\partial_t m = \overbrace{D_m \nabla^2 m}^{difusão} + \overbrace{g(n,m)}^{produção} - \overbrace{h(n,m,f)}^{decaimento} \quad (3)$$

com $D_m$ >0 coef. de difusão da MDE, $g$ descreve a produção da MDEs ativas pelas células tumorais e $h$ modela o decaimento da MDE. Por simplicidade desconsidera-se a taxa de enzimas precursoras secretadas e a presença de inibidores endógenos. De modo que, toma-se $\boxed{g=\mu n}$ e $\boxed{h=\lambda m}$ .

# Modelos Matemáticos para a Dinâmica de Tumores Sólidos Vascularizados

(H8) O oxigênio é assumido difundir-se através das MM, decair naturalmente e ser consumido pelas células tumorais.Por simplicidade a produção de oxigênio é considerada proporcional a concentração de MM. De modo que, a EDP para a evolução do oxigênio é dada por

$$\partial_t c = \overbrace{D_c \nabla^2 c}^{difusão} + \overbrace{\beta f}^{produção} - \overbrace{\gamma n}^{absorção} - \overbrace{\alpha c}^{decaim.} \qquad (4)$$

com $D_c, \beta, \gamma, \alpha$ >0 coef. de difusão,taxas de produção, retirada e decaimento de oxigênio respectivamente.

# Modelos Matemáticos para a Dinâmica de Tumores Sólidos Vascularizados

- Modelo Matemático para as interações das células tumorais (*n*), macro-moléculas MM (*f*), matrizes de enzimas degradantes MDE (*m*) e concentração de oxigênio(c) (Anderson,2005[1]):

$$\begin{cases} \partial_t n = D_n \nabla^2 n - \chi \nabla \cdot (n \nabla f) \\ \partial_t m = D_m \nabla^2 m + \mu n - \lambda m \\ \partial_t f = -\delta m f \\ \partial_t c = D_c \nabla^2 c + \beta f - \gamma n - \alpha c \end{cases} \qquad (5)$$

# Modelos Matemáticos para a Dinâmica de Tumores Sólidos Vascularizados

- Condições iniciais: (6)

$$n(x,0)=n_0(x), m(x,0)=m_0(x), f(x,0)=f_0(x), c(x,0)=c_0(x)>0, x\in\Omega$$

- Condições de fronteira: para que o evento permaneça numa região fixa do espaço, o quadrado $\Omega$ =]0,1[ $\times$ ]0,1[, supõem-se que não haja fluxo na fronteira;

$$\frac{\partial n}{\partial \nu}=\frac{\partial m}{\partial \nu}=\frac{\partial f}{\partial \nu}=\frac{\partial c}{\partial \nu}=0\ ,(x,t)\in\Sigma \qquad (7)$$

# Modelos Matemáticos para a Dinâmica de Tumores Sólidos Vascularizados

- **Existência de Solução.**

**Definição1:** $(n,m,f,c)$ é uma ***solução-fraca*** de (5),(6),(7), se $n,m,c \in L^2(0,T;H^1(\Omega)), n_t, m_t, c_t \in L^2(Q_T), f \in L^\infty(0,T;W^{1,\infty}(\Omega))$ e

$$\int_{Q_T} (n_t\varphi_1 + D_n \nabla n \cdot \nabla \varphi_1)dxdt = \chi \int_{Q_T} n\nabla f \cdot \nabla \varphi_1 dxdt \qquad (1.1)$$

$$\int_{Q_T} (m_t\varphi_2 + D_m \nabla m \cdot \nabla \varphi_2 + \lambda m\varphi_2)dxdt = \mu \int_{Q_T} n\varphi_2 dxdt \qquad (1.2)$$

$$\int_{Q_T} (f_t\varphi_3 + \delta mf\varphi_3)dxdt = 0 \qquad (1.3)$$

$$\int_{Q_T} (c_t\varphi_4 + D_c \nabla c \cdot \nabla \varphi_4 + \gamma n\varphi_4 + \alpha c\varphi_4)dxdt = \beta \int_{Q_T} f\varphi_4 dxdt \qquad (1.4)$$

$\forall \varphi_i \in L^2(0,T;H^1(\Omega)), i=1,2,4, \varphi_3 \in L^2(Q_T)$ e $n,m,f,c \xrightarrow{L^2} n_0, m_0, f_0, c_0$ *quando* $t \to 0^+$ *e satisfaz (6),(7).*

# Modelos Matemáticos para a Dinâmica de Tumores Sólidos Vascularizados

- **Estimativas a priori:**

**Lema 1:** Se $n_0, m_0, c_0 \in L^2(\Omega)$, $f \in L^\infty(0,T;W^{1,\infty}(\Omega))$, então

$$\sup_{]0,T[} \|n(t)\|^2_{L^2(\Omega)} + \|\nabla n\|^2_{L^2(Q_T)} \leq C + \|n_0\|^2_{L^2(\Omega)}$$

$$\sup_{]0,T[} \|m(t)\|^2_{L^2(\Omega)} + \|\nabla m\|^2_{L^2(Q_T)} + \|m\|^2_{L^2(Q_T)} \leq CT + \|m_0\|^2_{L^2(\Omega)}$$

$$\sup_{]0,T[} \|c(t)\|^2_{L^2(\Omega)} + \|\nabla c\|^2_{L^2(Q_T)} + \|c\|^2_{L^2(Q_T)} \leq CT + \|c_0\|^2_{L^2(\Omega)}$$

onde $C = C(T, \|f\|_{L^\infty(0,T;W^{1,\infty}(\Omega))}, \|n_0\|_{L^2(\Omega)}, \|m_0\|_{L^2(\Omega)}, \|c_0\|_{L^2(\Omega)})$.

# Modelos Matemáticos para a Dinâmica de Tumores Sólidos Vascularizados

**Lema 2:** Se $n_0, m_0, c_0 \in L^2(\Omega)$, $f \in L^\infty(0,T;W^{1,\infty}(\Omega))$, então

$$\|n_t\|^2_{L^2(Q_T)} + \sup_{]0,T[}\|\nabla n(t)\|^2_{L^2(\Omega)} \leq C\left(\|n\|^2_{L^2(Q_T)} + \|\nabla n\|^2_{L^2(Q_T)} + \|\nabla n_0\|^2_{L^2(\Omega)}\right)$$

$$\|m_t\|^2_{L^2(Q_T)} + \sup_{]0,T[}\|\nabla m(t)\|^2_{L^2(\Omega)} + \sup_{]0,T[}\|m(t)\|^2_{L^2(\Omega)} \leq C\left(\|n\|^2_{L^2(Q_T)} + \|\nabla m_0\|^2_{L^2(\Omega)} + \|m_0\|^2_{L^2(\Omega)}\right)$$

$$\|c_t\|^2_{L^2(Q_T)} + \sup_{]0,T[}\|\nabla c(t)\|^2_{L^2(\Omega)} + \sup_{]0,T[}\int_\Omega n(t)c(t)dt \leq C\left(\|n_t\|^2_{L^2(Q_T)} + \int_\Omega n_0 c_0 dx + \|\nabla c_0\|^2_{L^2(\Omega)} + \|c_0\|^2_{L^2(\Omega)}\right)$$

onde $C = C(T, \|f\|_{L^\infty(0,T;W^{1,\infty}(\Omega))}, \|n_0\|_{L^2(\Omega)}, \|m_0\|_{L^2(\Omega)}, \|c_0\|_{L^2(\Omega)}, \|\nabla n_0\|_{L^2(\Omega)}, \|\nabla m_0\|_{L^2(\Omega)}, \|\nabla c_0\|_{L^2(\Omega)})$

# Modelos Matemáticos para a Dinâmica de Tumores Sólidos Vascularizados

Com estas estimativas pode-se aplicar o método de Galerkin ou o Teorema do ponto fixo de Leray-Schauder para se obter uma solução-fraca ($n,m,f,c$) de (5), sendo que $f$ é obtida diretamente de sua 3ª equação;

$$\partial_t f = -\delta m f \Rightarrow f(x,t) = f_0(x) e^{-\delta \int_0^t m(x,\tau)d\tau}$$

**OBS:** Como $m_0 \geq 0$, então pelo Princípio do Máximo obtem-se que $m \geq 0$, logo

$$0 \leq f(x,t) \leq \sup_{\Omega} \left| f_0(x) \right|$$

# Modelos Matemáticos para a Dinâmica de Tumores Sólidos Vascularizados

- Modelo Matemático: (Marciniak-Czochra&Ptashnyk,2010[4])

- Neste modelo a hipótese (H2) não é imposta, ou seja não se tem $\chi$ (coef. haptotático ) constante, pois através de uma derivação baseada numa análise cinética para a dinâmica das ligações entre MM e receptores na superfície celular,Sherrat(1994[5]), propos a seguinte função para a sensibilidade haptotática:

$$\chi(f) = \frac{\chi}{(\alpha_0 + \beta_0 f)^2} \quad , \chi, \alpha_0, \beta_0 > 0$$

Além disso, num modelo mais realista, a hipótese (5) não é atendida pois se tem proliferação e morte de células tumorais, ou seja se tem cinética celular dada por $F_1(n,f)$ levando em conta a

# Modelos Matemáticos para a Dinâmica de Tumores Sólidos Vascularizados

competição por espaço entre as células tumorais ($n$)e as MM ($f$), com $F_1(n,f)$ satisfazendo a ***lei do crescimento logístico***, ou seja

$$\boxed{F_1(n,f) = \mu_n n(1-n-f)}$$

Por outro lado, nesse modelo não se considera a evolução da concentração de oxigênio.

$$\begin{cases} \partial_t n = D_n \nabla^2 n - \nabla \cdot (\chi(f) n \nabla f) + \mu_n n(1-n-f) \\ \partial_t m = D_m \nabla^2 m - \delta_m m + \mu_m n f \\ \partial_t f = -\alpha m f \end{cases} \qquad (8)$$

# Modelos Matemáticos para a Dinâmica de Tumores Sólidos Vascularizados

- Condições iniciais:

$$n(x,0)=n_0(x), m(x,0)=m_0(x), f(x,0)=f_0(x), \forall x \in \Omega \qquad (9)$$

- Condições de fronteira:

$$D_n \nabla n \cdot \nu = \chi(f) n \nabla f \cdot \nu \quad , \quad D_m \nabla m \cdot \nu = 0, \forall (x,t) \in \Sigma \qquad (10)$$

onde $Q_T = \Omega \times ]0,T[, \Omega \subset \mathbb{R}^N, \partial\Omega \in C^2, N \leq 3, T > 0.$

# Modelos Matemáticos para a Dinâmica de Tumores Sólidos Vascularizados

- Existência de solução local.

**Definição 2:** $(n,m,f)$ é uma ***solução-fraca*** de (8),(9),(10) se $n,m,f \in L^2(0,T;H^1(\Omega))$, $n_t, m_t, f_t \in L^2(Q_T)$, $n, f \in L^\infty(Q_T)$ e

$$\int_{Q_T} (n_t\varphi_1 + D_n \nabla n \cdot \nabla \varphi_1 - \chi(f) n \nabla f \cdot \nabla \varphi_1) dxdt = \int_{Q_T} \mu_n n(1-n-f)\varphi_1 dxdt \qquad (2.1)$$

$$\int_{Q_T} (f_t\varphi_2 + \alpha m f \varphi_2) dxdt = 0 \qquad (2.2)$$

$$\int_{Q_T} (m_t\varphi_3 + D_m \nabla m \cdot \nabla \varphi_3 + \delta_m m \varphi_3) dxdt = \int_{Q_T} \mu_m n f \varphi_3 dxdt \qquad (2.3)$$

$\forall \varphi_i \in L^2(0,T;H^1(\Omega))$, $i=1,3$, $\varphi_2 \in L^2(Q_T)$ e $n,f,m \xrightarrow{L^2} n_0, f_0, m_0$ qdo. $t \to 0^+$ *e satisfaz* (9),(10).

# Modelos Matemáticos para a Dinâmica de Tumores Sólidos Vascularizados

- Metodologia:

Para condições iniciais não-negativas obtem-se a existência local de soluções que, pelo Princípio do Máximo para equações parabólicas, também são não-negativas. Em seguida realiza-se uma mudança de variáveis obtendo-se um sistema de equações de reação-difusão na forma da divergência com matriz difusão diagonal. Através de estimativas a priori obtem-se solução local. Utilizando-se o método dos retângulos invariantes limitados, obtem-se a limitação uniforme e conseqüentemente a existência de solução global. Além disso, obtem-se regularidade $L^p$ que implica em unicidade.

# Modelos Matemáticos para a Dinâmica de Tumores Sólidos Vascularizados

- Estimativas *a priori*.

Para obter a existência e limitação das soluções realiza-se uma mudança de variáveis obtendo-se um sistema equivalente com a 1ª equação expressa na forma divergente. Definindo uma nova variável

$$s = \frac{n}{\phi(f)} \qquad (11)$$

onde $\phi(f)$ é solução do

$$PVI: \begin{cases} D_n \phi'(f) = \chi(f)\phi(f) \\ \phi(0) = 1 \end{cases} \qquad (12)$$

# Modelos Matemáticos para a Dinâmica de Tumores Sólidos Vascularizados

Com essa nova variável o sistema (8) fica sendo (13):

$$\begin{cases} \phi(f)\partial_t s = D_n \nabla \cdot (\phi(f)\nabla s) + s\phi(f)\left(\alpha \dfrac{\chi(f)}{D_n} fm + \mu_n - \mu_n s\phi(f) - \mu_n f\right) \\ \partial_t m = D_m \nabla^2 m - \delta_m m + \mu_m s\phi(f) f \\ \partial_t f = -\alpha m f \end{cases}$$

Condições iniciais(14) $s(x,0) = s_0(x) = n_0 / \phi(f_0), m(x,0) = m_0(x), f(x,0) = f_0(x) > 0$

Condições de fronteira(15):

$$D_n \phi(f) \nabla s \cdot \nu = 0, D_m \nabla m \cdot \nu = 0, \forall (x,t) \in \Sigma$$

# Modelos Matemáticos para a Dinâmica de Tumores Sólidos Vascularizados

A função $\phi(f)$ pode ser explicitamente computada

$$\phi(f) = e^{\frac{1}{D_n}\int_0^f \chi(\theta)d\theta} \qquad (16)$$

De modo que, $\phi(f) \geq 1, \forall f \geq 0$.

***OBS:*** se $s \in L^2(0,T;H^1(\Omega))$ então $D_n \nabla n - \chi(f) n \nabla f \in L^2(Q_T)$. Além disso, se $n,f$ são limitadas, então a existência de solução-fraca do sistema (13) é equivalente a existência de solução-fraca do sistema original (8).

# Modelos Matemáticos para a Dinâmica de Tumores Sólidos Vascularizados

**Definição 3:** $(s,m,f)$ é uma ***solução-fraca*** de (13),(14),(15) se $s,m,f \in L^2(0,T;H^1(\Omega))$, $f \in L^\infty(Q_T)$, $s_t, m_t, f_t \in L^2(Q_T)$ e

$$\int_{Q_T} (\phi(f) s_t \varphi_1 + D_n \phi(f) \nabla s \cdot \nabla \varphi_1) dxdt = \int_{Q_T} s\phi(f) \alpha \frac{\chi(f)}{D_n} fm\varphi_1 dxdt +$$

$$+ \int_{Q_T} s\phi(f) \mu_n (1 - s\phi(f) - f) \varphi_1 dxdt \qquad (3.1)$$

$$\int_{Q_T} (m_t \varphi_2 + D_m \nabla m \cdot \nabla \varphi_2 + \delta_m m \varphi_2) dxdt = \int_{Q_T} \mu_m s\phi(f) f \varphi_2 dxdt \qquad (3.2)$$

$$\int_{Q_T} (f_t \varphi_3 + \alpha m f \varphi_3) dxdt = 0 \qquad (3.3)$$

$\forall \varphi_i \in L^2(0,T;H^1(\Omega)), i=1,2, \varphi_3 \in L^2(Q_T)$ e $s,f,m \xrightarrow{L^2} s_0, f_0, m_0$ qdo. $t \to 0^+$ *e satisfaz* (14),(15).

# Modelos Matemáticos para a Dinâmica de Tumores Sólidos Vascularizados

- **Estimativas *a priori*.**

**Lema 3:** Para $\chi>0$ e contínua, $\|f\|_{L^\infty(Q_T)} \leq C$ , $s_0, m_0 \in L^2(\Omega)$, vale que

$$\sup_{]0,T[} \|s(t)\|^2_{L^2(\Omega)} + \|\nabla s\|^2_{L^2(Q_T)} + \|s^3\|^3_{L^3(Q_T)} \leq$$

$$\leq C\|s_0\|^2_{L^2(\Omega)} \left(T + \|m\|^4_{L^8(0,T;L^2(\Omega))} T^{1/2}\right) \exp(C\|f\|_{L^\infty(Q_T)}) \quad (3.1)$$

$$\sup_{]0,T[} \|m(t)\|^2_{L^2(\Omega)} + \|\nabla m\|^2_{L^2(Q_T)} \leq C\|m_0\|^2_{L^2(\Omega)} + C\|s\|^2_{L^2(Q_T)} \sup_{Q_T} f \quad (3.2)$$

# Modelos Matemáticos para a Dinâmica de Tumores Sólidos Vascularizados

- Principais resultados. (Marciniak-Czochra&Ptashnyk,2010[4])

As autoras utilizam o teorema do ponto-fixo de Schauder para obter o seguinte resultado

**Teorema 1:** Para $s_0, m_0, f_0 \geq 0$, $s_0$, $m_0$, $f_0 \in H^1(\Omega)$, $f_0 \in L^\infty(\Omega)$ e $\chi > 0$ e contínua, existe uma solução-fraca não negativa, local no tempo, para o sistema (13).

Depois,utilizando retângulos invariantes,é obtido existência global no tempo, i.é em [0,T], e limitação uniforme das soluções.

# Modelos Matemáticos para a Dinâmica de Tumores Sólidos Vascularizados

**Teorema 2:** Para $s_0, m_0, f_0 \geq 0$, $s_0$, $m_0$, $f_0 \in H^1(\Omega)$ e $\chi > 0$ contínua, Existe uma solução-fraca global no tempo do sistema (13).A solução é uniformemente limitada.

Em seguida, obtem-se a seguinte regularidade adicional para as soluções-fracas $(n,m,f)$ do sistema (8);

$$\boxed{m \in L^q(0,T;W^{1,q}(\Omega)), f \in L^\infty(0,T;W^{1,q}(\Omega)), q \geq N} \qquad (17)$$

O seguinte resultado de unicidade é obtido

**Teorema 3:** Hipóteses:

*(i)* $\chi > 0$ contínua em $[0,\infty[$ e localmente Lipschitz-contínua.

(ii) $n_0, m_0, f_0 \in L^\infty(\Omega), \nabla f_0, \nabla m_0 \in L^q(\Omega), q \geq N, \nabla n_0 \in L^2(\Omega)$.

Tese: A solução-fraca de (8) é única e satisfaz (17).

# Modelos Matemáticos para a Dinâmica de Tumores Sólidos Vascularizados

- Referências:

[1]-Anderson,A. R. A.; A hybrid mathematical model of solid tumor invasion: the importance of cell adhesion. *Math. Medicine and Biology (*2005),**22**, 163-86.

[2]-Lane,D. P. ; The regulation of p53 function. Steiner Award Lecture. *Int. J. Cancer*,(1994),**57**, 623-27.

[3]-Klominek,J.,Robert,K. H.& Sundqvist,K. G.; Chemotaxis and haptotaxis of human malignant mesothelioma cells: efect of fibronectin, laminin,type IV collagen,and an autocrine motility factor-like substance. *Cancer Res.*,(1993),**53**,4376-82.

# Modelos Matemáticos para a Dinâmica de Tumores Sólidos Vascularizados

[4]-Marciniak-Czochra, Anna & Ptashnyk, Mariya; Boundedness of solutions of a Haptotaxis model.*Math. Models and Meth. in App. Scien*., (2010),vol.**20** ,nº 3, 449-76.