



# Modelos de múltiplas escalas para sistemas biológicos

**Marcelo Lobato Martins**

Departamento de Física, Universidade Federal de Viçosa



## O grupo de Física Biológica na UFV:

### Professores:

- ✓ Marcelo Lobato Martins
- ✓ Silvio da Costa Ferreira Junior
- ✓ Márcio Rocha Santos
- ✓ Hallan Souza e Silva (Bolsista Prodoc)

### Colaboradores:

- ✓ Marcelo José Vilela (UFV/Patologia)
- ✓ Og de Souza (UFV/Entomologia)
- ✓ Flávia Maria do Carmo (UFV/Fitossociologia)
- ✓ Rita Zorzenon e Sérgio Coutinho (UFPE)
- ✓ Oscar Nassif Mesquita (UFMG)

### Estudantes de Pós-Graduação:

- ✓ Letícia Ribeiro Paiva (Doutorado)
- ✓ Herman Fialho Fumiã (Mestrado)

### Áreas de atuação:

- Fenômenos de crescimento e formação de padrões;
- Biologia de sistemas / *physiome*
- Dinâmica de populações;
- Epidemias em redes complexas;

# Sumário

## 1- As múltiplas escalas em biologia

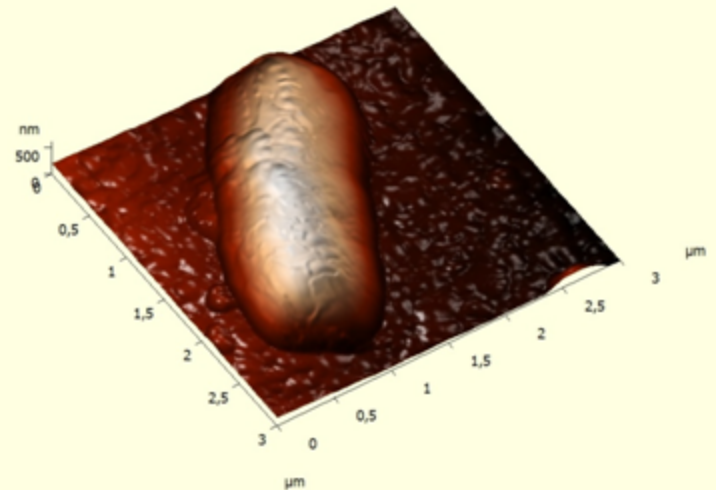
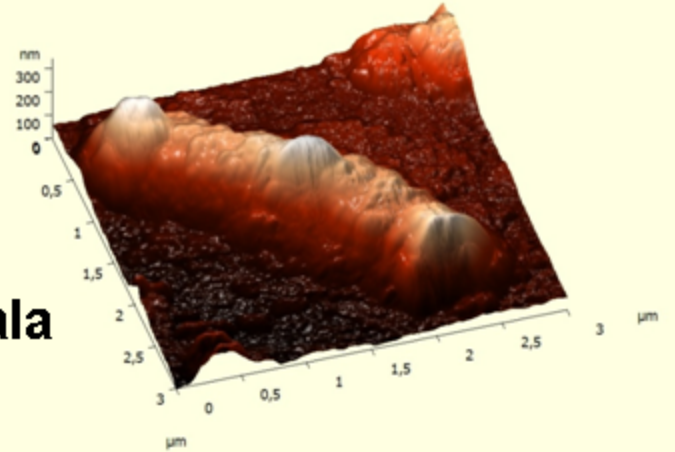
## 2- **Câncer *in silico***: modelos multiescala para o crescimento de tumores.

- 2.1- As múltiplas escalas do câncer
- 2.2- Abordagem teórica
- 2.3- Resultados

## 3- Aplicações.

- 3.1- **Viroterapia** do câncer
- 3.2- Invasões biológicas

## 4- Perspectivas.



# 1- As múltiplas escalas em biologia

Átomos

H, C, N, O, ...

Precursores

CO<sub>2</sub>, H<sub>2</sub>O, N<sub>2</sub>

Blocos constitutivos

Nucleotídeos Aminoácidos Açúcares Ácidos graxos

Biomoléculas

ADN, ARN proteínas polissacarídeos lipídeos

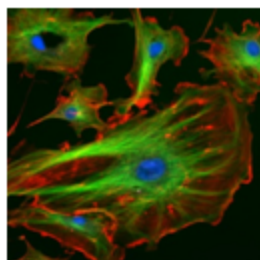
Estruturas supramoleculares

Complexos enzimáticos, ribossomos, membranas, sistemas contráteis

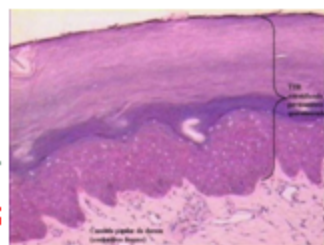
Organelas

Núcleo, mitocôndria, cloroplasto etc.

Células



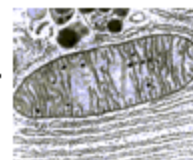
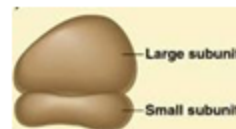
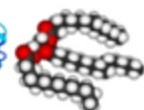
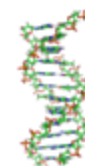
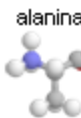
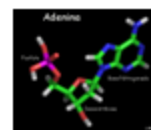
Tecidos



Órgão



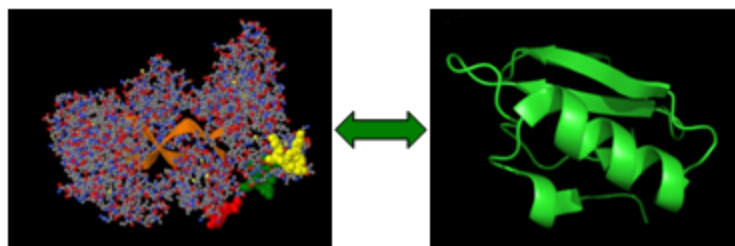
organismo



## 2- Câncer *in silico*: modelos multiescala para o crescimento de tumores.

### 2.1- As múltiplas escalas do câncer

Escala microscópica:



processos moleculares e subcelulares (mutações, alterações na expressão gênica, sinalização, rotas metabólicas, ciclo celular etc.)

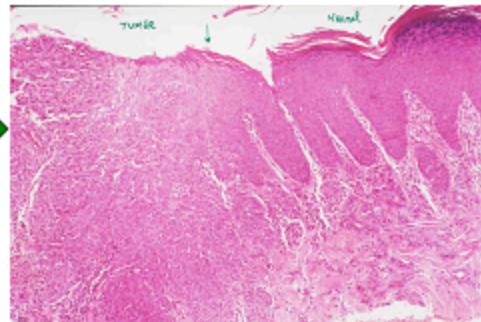
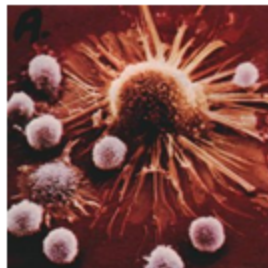
Complexidade da progressão tumoral

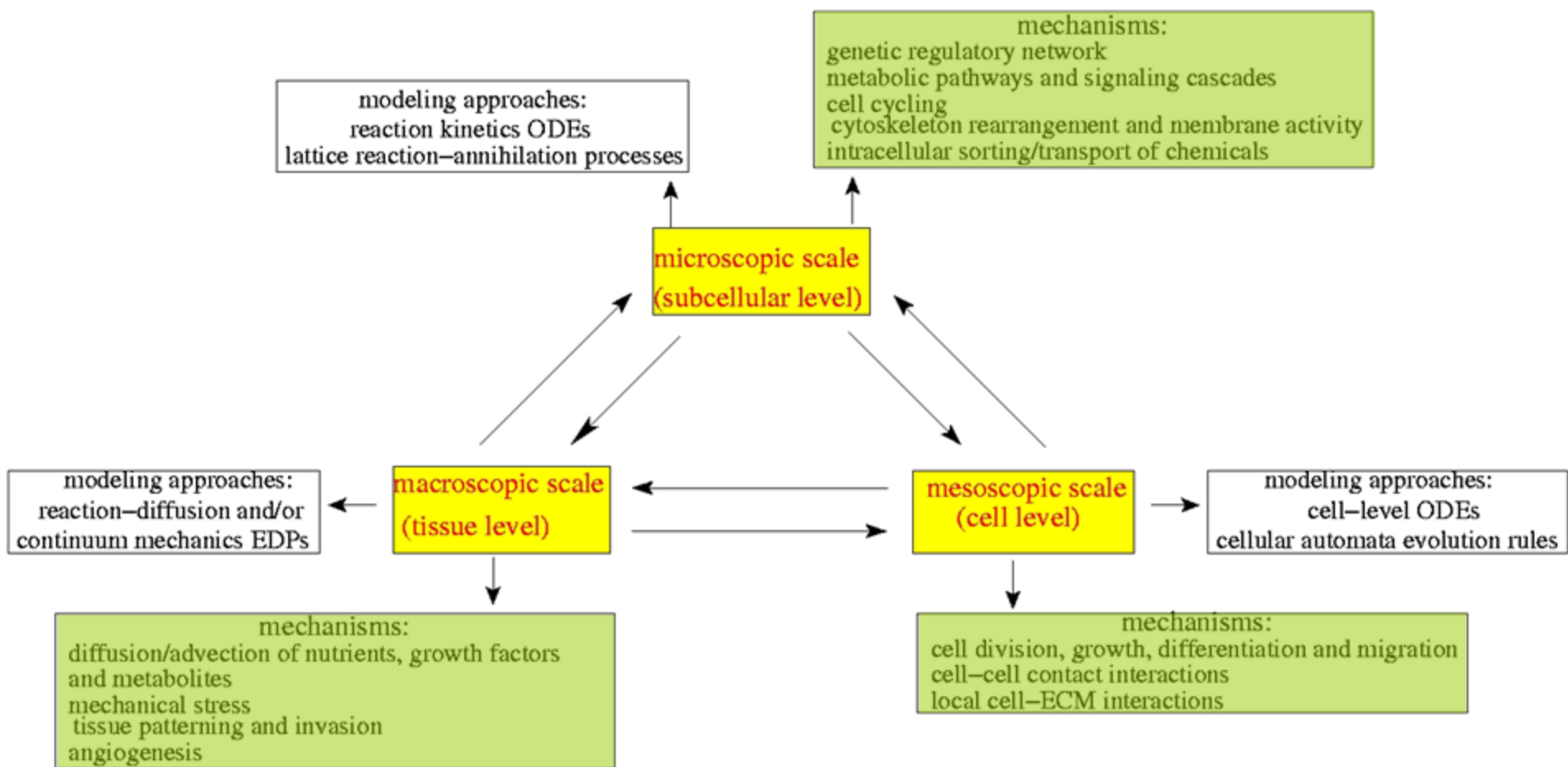
Escala macroscópica:

Processos no nível tecidual (difusão de nutrientes/GFs, ruptura de membranas basais, migração celular e invasão etc.)

Escala mesoscópica:

Interações celulares e com a ECM (angiogênese, resposta imune, alteração local da ECM etc.)





## 2.2- Abordagem teórica: um modelo que veio da roça

PRE 65, 021907 (2002)

1- As células neoplásicas são autômatos.

### 2- Regras de evolução das células:

✓ **Divisão:** com probabilidade  $p_{div}$  e sem inibição por contato.

✓ **Migração:** passeio aleatório com probabilidade  $p_{mov}$  substituindo a célula normal ou morta ou se empilhando sobre a célula neoplásica no novo sítio.

✓ **Morte:** ocorre com probabilidade  $p_{del}$ .

A escala  
mesoscópica  
(nível celular)

3- **Tecido**: rede quadrada alimentada por um vaso capilar.

4- **Nutrientes**: difundem do capilar e são consumidos pelas células no tecido.



Dinâmica do campo de nutrientes :

$$\frac{\partial N(\vec{x}, t)}{\partial t} = D\nabla^2 N(\vec{x}, t) - \gamma N(\vec{x}, t)\sigma_n(\vec{x}, t) - \lambda_N \gamma N(\vec{x}, t)\sigma_c(\vec{x}, t)$$

5- A concentração local dos nutrientes determina  $p_{div}$ ,  $p_{mov}$  e  $p_{del}$ .

**A escala  
macroscópica  
(nível do tecido)**

**O acoplamento  
entre as escalas**

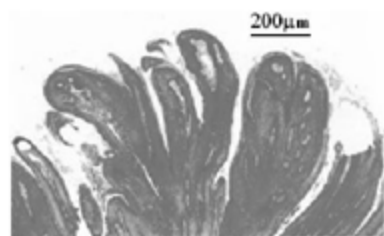
Condição inicial: uma única célula neoplásica no tecido normal

Condições de contorno: concentração de nutrientes fixa no capilar e com fluxo nulo na borda externa do tecido. Condições periódicas na direção x.

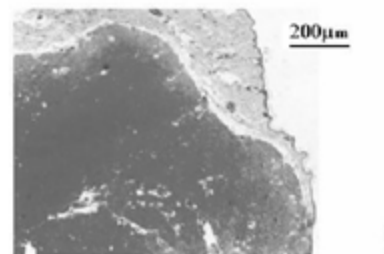


## 2.3- Resultados

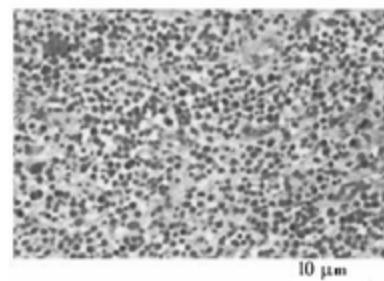
PRE 65, 021907 (2002); PRE 67, 051914 (2003)



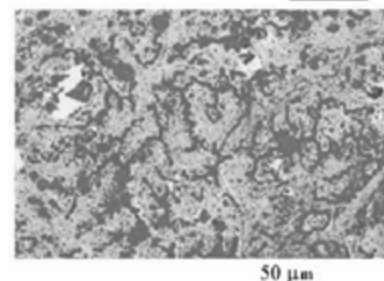
(a)



(c)



(e)

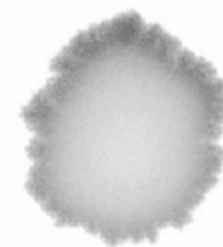


(g)

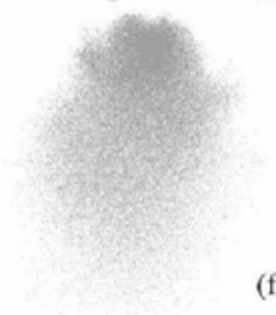
**Padrões  
histológicos**



(b)



(d)



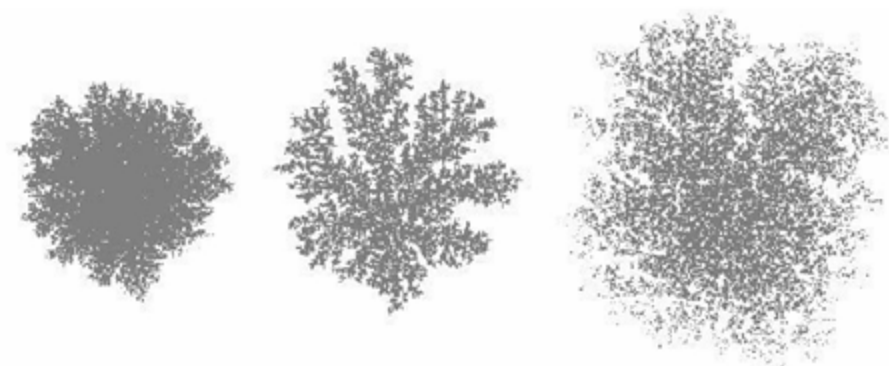
(f)



(h)

**Simulações**

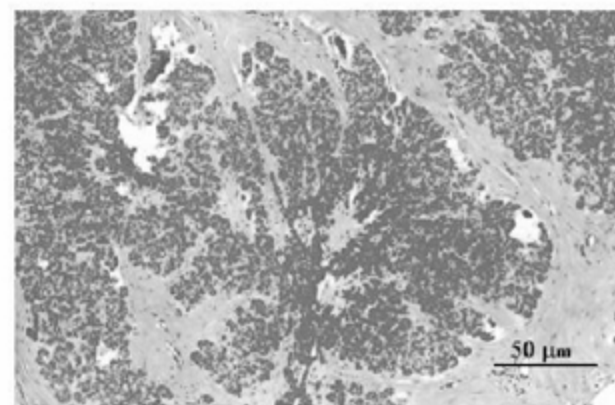
**Simulações**



(a)

(b)

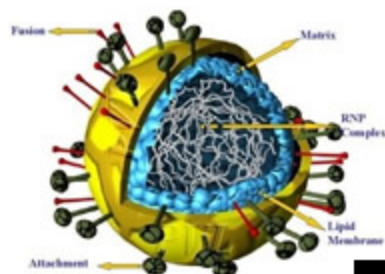
(c)



(d)

**Padrões histológicos**

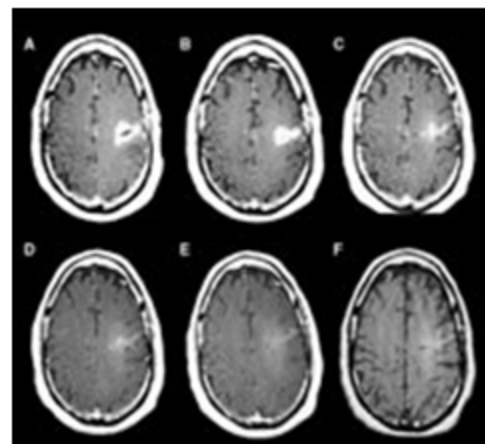
# 3- Aplicações



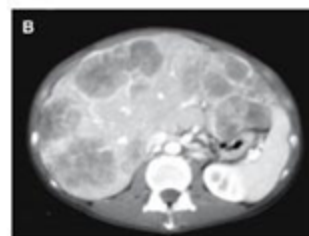
Newcastle virus HUJ

## 3.1- Viroterapia do câncer

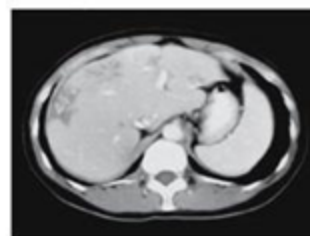
- ✓ Virus podem infectar, replicar e matar células cancerosas;
- ✓ Tecnologia do DNA recombinante → maior seletividade dos virus oncolíticos → mínimo de infecção de células normais e de efeitos colaterais;
- ✓ Morte das células infectadas: lise, apoptose, eliminação mediada pelo sistema imune etc.
- ✓ Testes clínicos → segurança e eficiência da viroterapia; ausência de resistência cruzada com outros tratamentos disponíveis.



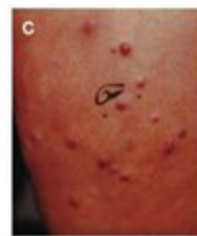
Glioblastoma multiforme



Colorectal liver metastases before treatment



Colorectal liver metastases following treatment



Pretreatment



Treated tumors

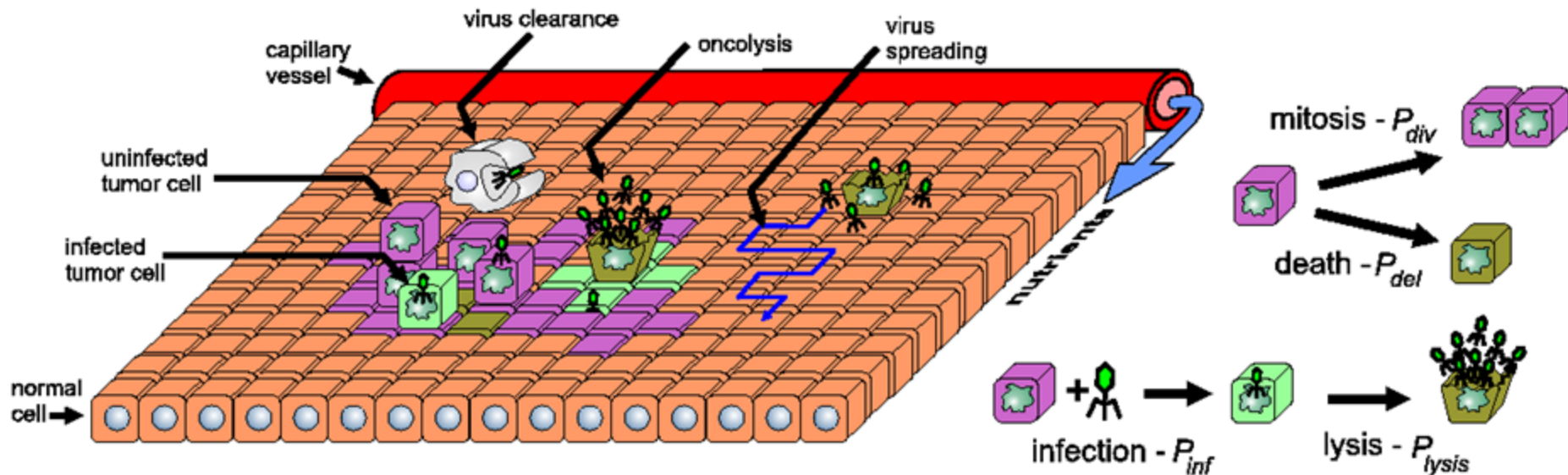


Non-treated tumors

Melanoma

## ➤ Modelo matemático

Phys. A **345**: 591 (2005); Cancer Res. **69**: (2009)



Difusão de nutrientes:

$$\frac{\partial N}{\partial t} = \nabla^2 N - \alpha^2 N \Gamma_n - \lambda \alpha^2 N (\Gamma_c - \Gamma_v)$$

✓ A escala macroscópica:

Dispersão do vírus:

$$v(\vec{x}, t+1) = v(\vec{x}, t) + \frac{D_v}{4} \sum_{\langle \vec{x}, \vec{x}' \rangle} [v(\vec{x}', t) - v(\vec{x}, t)] - \gamma_v v(\vec{x}, t)$$

Infeção viral:

$$P_{\text{inf}}(\vec{x}) = 1 - \exp\left[-\left(\frac{v(\vec{x})}{\sigma_c \theta_{\text{inf}}}\right)^2\right]$$

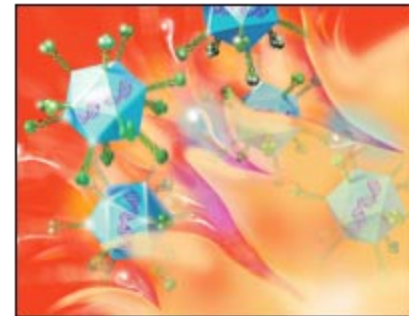
✓ A escala mesoscópica:

Lise das células infectadas:

$$P_{\text{lysis}}(\vec{x}) = 1 - \exp\left[-\frac{T_{\text{inf}}}{T_l}\right]$$

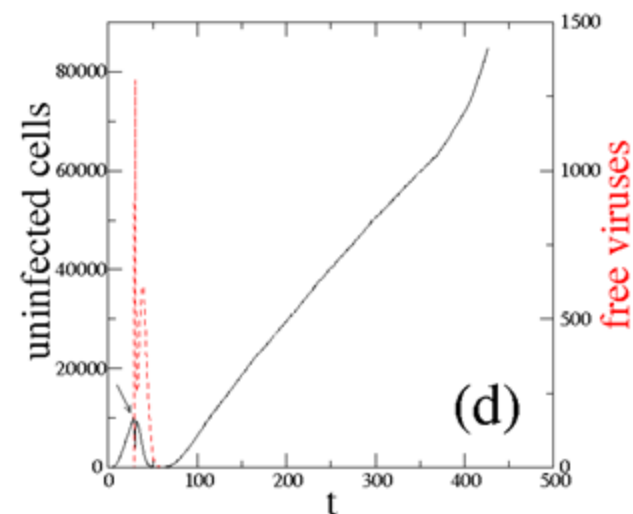
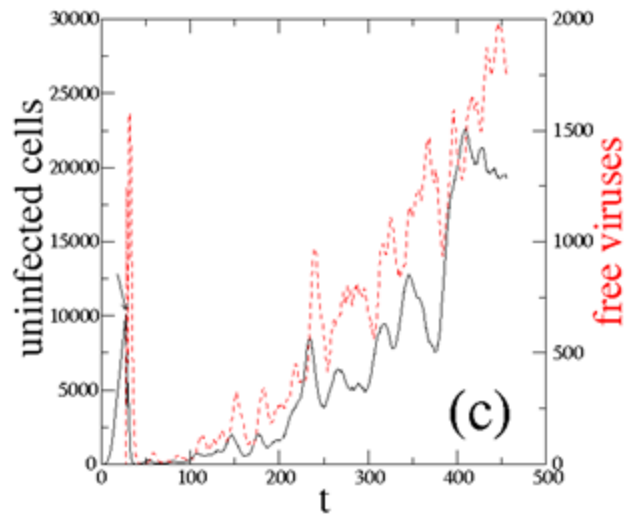
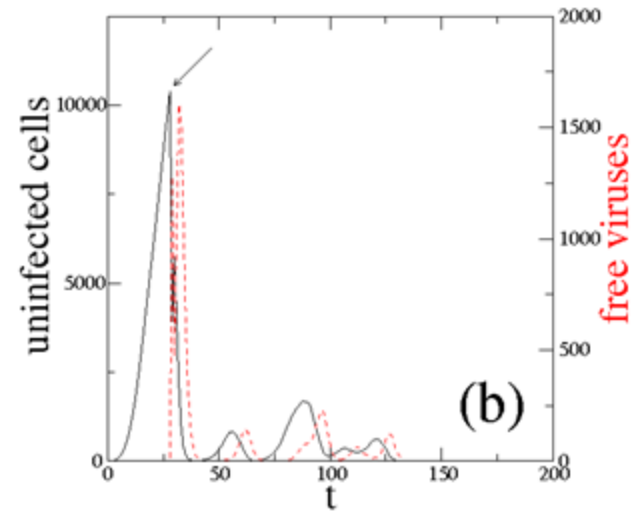
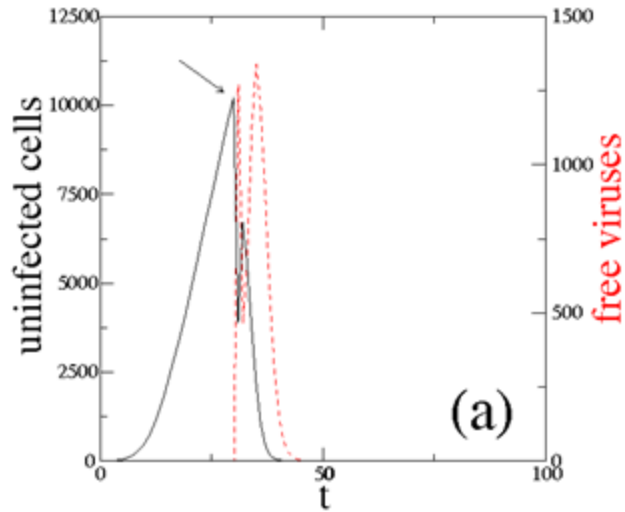


libera  $V_0$  novos virus no meio extracelular.

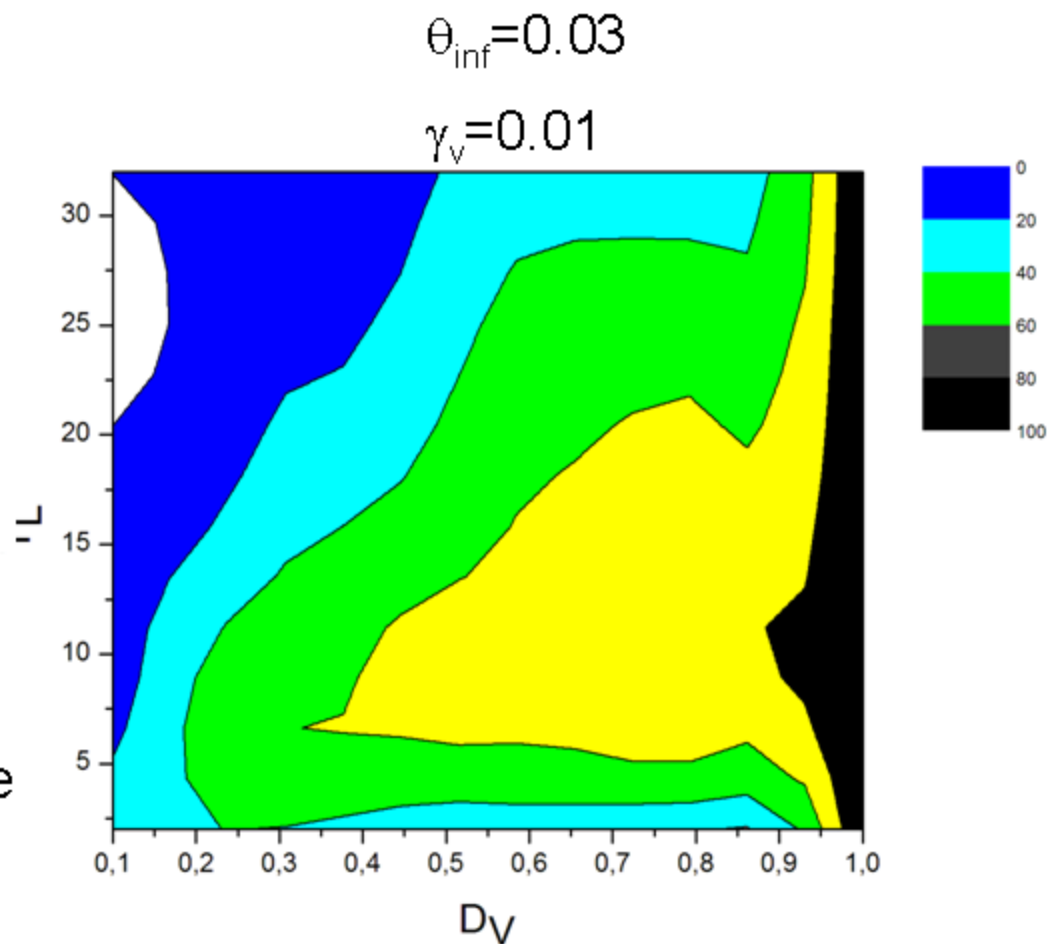
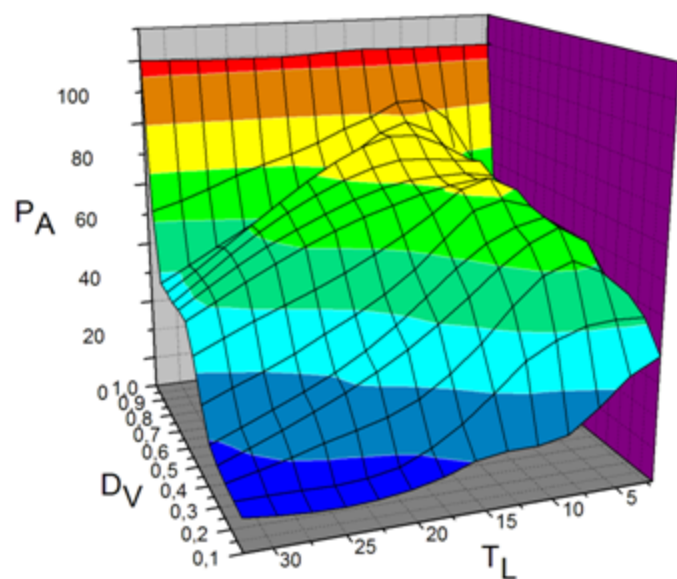


✓ **Tratmento:** injeção única de virus quando o tumor tem  $N_0$  células;  
Concentração uniforme  $V_0$  administrada sobre todo o tumor.

➤ Resultados: respostas terapêuticas



➤ Probabilidade de sucesso terapêutico:



Virus que matam as células cancerosas muito rapidamente não são necessariamente os agentes mais eficientes para eradicar o tumor.

### 3.2- Invasão biológica: plantas

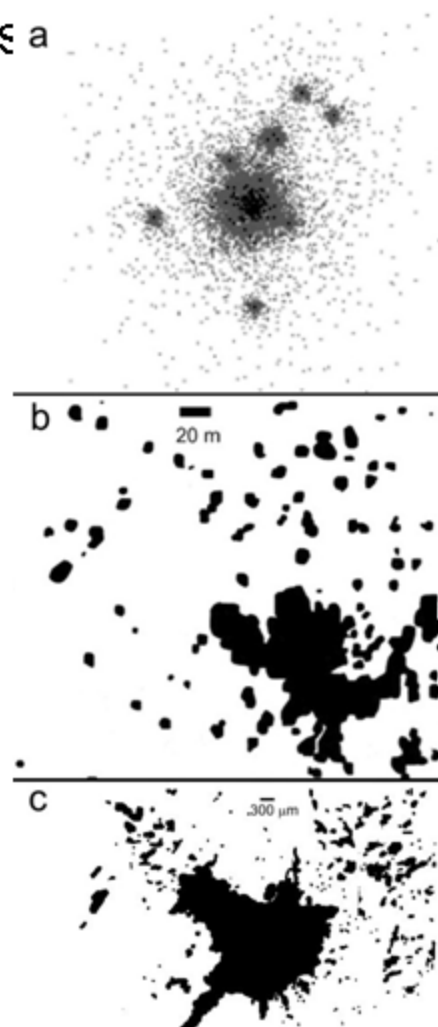
✓ Invasões biológicas geram padrões complexos cujas propriedades são resultados a diretos de **processos de dispersão**.



central in **epidemics**,  
**foraging behavior**,  
**cancer progress**, etc.

Dispersão de glioma humano no cérebro de rato →

Disseminação do elm inglês em uma floresta nativa →

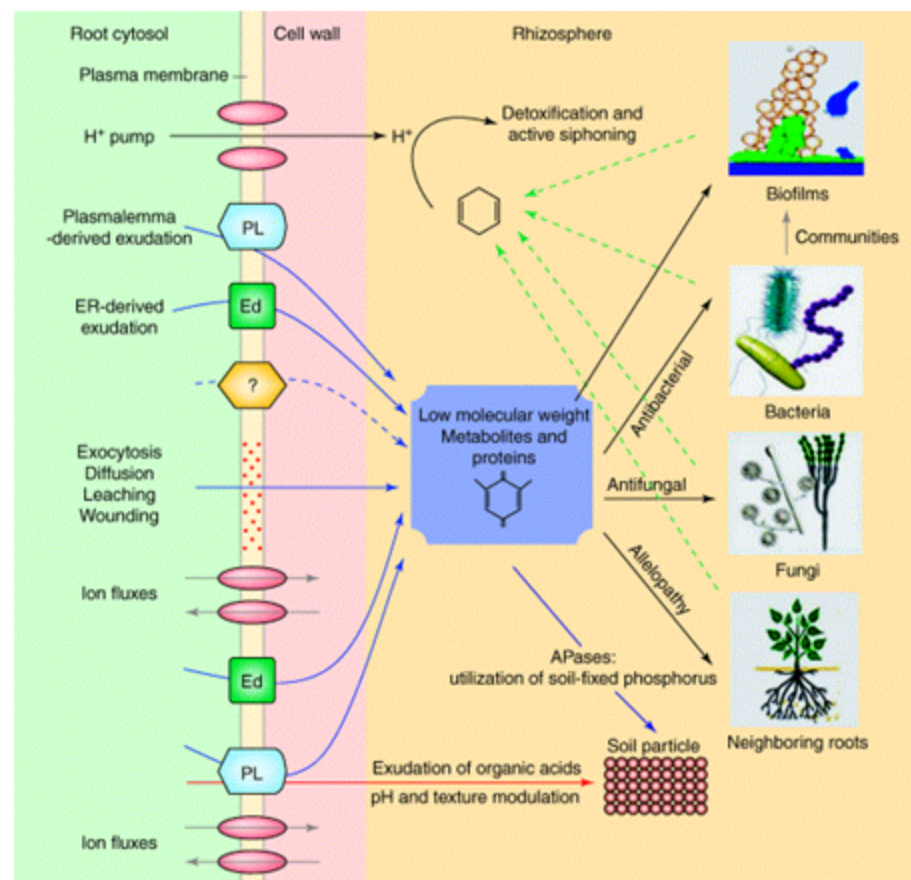


✓ Certas espécies invasoras espalham-se em comunidades de plantas ao suprimirem o crescimento das plantas nativas via liberação de compostos tóxicos: **alelopatia**

### A química da rizosfera da invasora



Bais et al., *TRENDS in Plant Science* 9(1): 26 (2004)





✓ Um modelo multiescalas para a alelopatia

❖ Ambiente homogêneo: rede quadrada;

❖ Cada **sítio** pode estar **vazio** ou **ocupado** por uma **única** planta;

❖ Estado inicial: uma planta invasora no centro da rede;

➤ **Regras de evolução estocásticas:**

✓ **Reprodução:** plantas maduras produzem sementes;

✓ **Colonização:** Sementes germinam em sítios vazios;

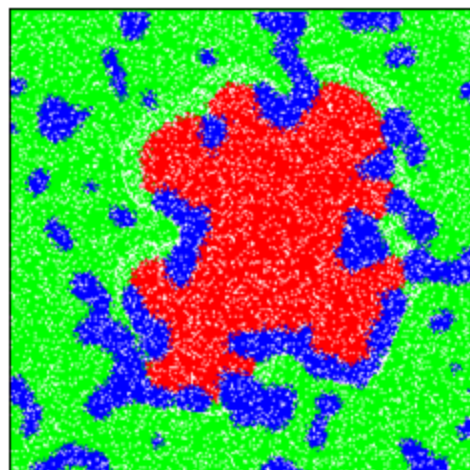
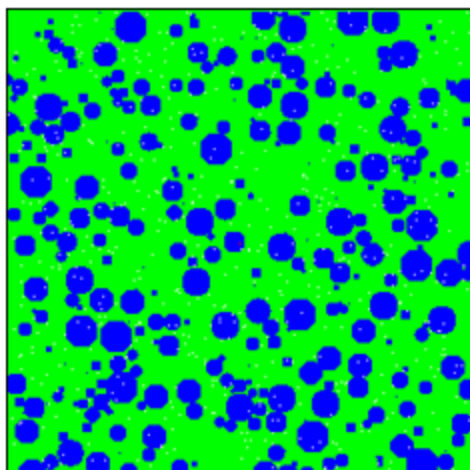
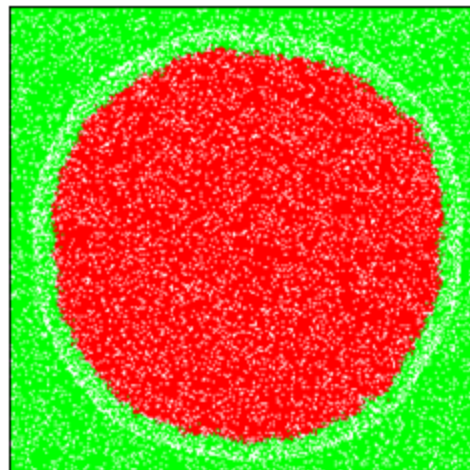
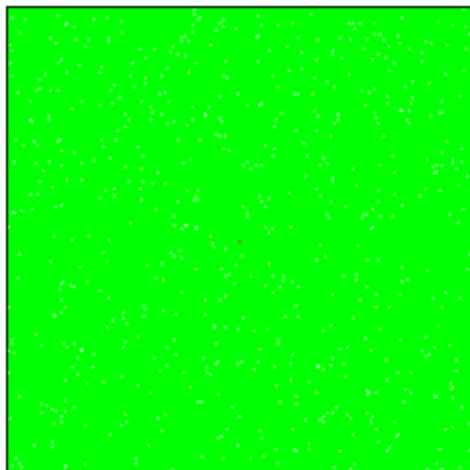
✓ **Alelopatia:** plantas invasoras liberam **fitotoxinas** que difundem no solo;



Fitotoxinas inibem a produção e a germinação de sementes e o estabelecimento da planta nativa.

As probabilidades dessas ações dependem da concentração local de fitotoxinas.

✓ Resultados: padrões de invasão



t=0

t=3000

## 4- Perspectivas

- ✓ Incluir a **resposta imune** na viroterapia: células normais ativas, papel das células CD8 e dos anticorpos; virus como agentes individuais.
  - ✓ Considerar variações fenotípicas celulares em resposta às alterações do microambiente local → **carcinogênese**
  - ✓ Modelar a escala microscópica (molecular e subcelular): mutações e reparo do DNA, controle do ciclo celular, cascatas de sinalização etc.
- Em andamento



Tira de bits, redes de genes, mapas acoplados etc.