

SIMULAÇÃO COMPUTACIONAL DA ANGIOGÊNESE NA ENDOMETRIOSE

ROSIANE CARNEIRO DA ROSA¹; RUI TRAVASSO²; JOSÉ RAFAEL BORDIN³

¹ Universidade Federal de Pelotas – rosianecarneirodarosa@outlook.com

² Universidade de Coimbra – rui@teor.fis.uc.pt

³Universidade Federal de Pelotas – jrbordin@ufpel.edu.br

1. INTRODUÇÃO

A angiogênese é o crescimento de novos vasos sanguíneos a partir de vasos pré-existentes, sendo fundamental em vários processos biológicos, como o desenvolvimento embrionário e na cicatrização de feridas (CARMELIET, 2003). Surge como resposta à hipóxia celular, envolvendo a acumulação de diferentes citocinas no tecido, incluindo o Fator de Crescimento Endotelial Vascular (VEGF), que estimula a migração e sobrevivência das células endoteliais.

Distúrbios vasculares estão intrinsecamente ligados a diversas condições patológicas, como o crescimento de tumores, a retinopatia diabética e a endometriose, na qual células com características semelhantes ao revestimento uterino proliferam fora do útero. A viabilidade e manutenção dos implantes endometrióticos dependem da capacidade invasiva e do potencial angiogênico dessas células.

Compreender esse processo é essencial para esclarecer os mecanismos subjacentes à endometriose, possibilitando, a busca de abordagens terapêuticas inovadoras. Assim, as simulações computacionais se revelam instrumentos complementares aos experimentos *in vitro* e *in vivo*, fornecendo novas perspectivas que, em determinados contextos, são inacessíveis experimentalmente. Além disso, os modelos matemáticos permitem o controle preciso e individualizado dos parâmetros relacionados ao desenvolvimento vascular.

Neste estudo, investigamos como as taxas de proliferação das células hipóxicas e endoteliais, juntamente com a velocidade das células de ponta, influenciam o crescimento vascular por meio da implementação de um modelo de campo de fase, conforme descrito no estudo de TRAVASSO et al. (2011).

2. METODOLOGIA

Na metodologia deste estudo, empregamos o modelo de campo de fase como uma abordagem computacional para representar a dinâmica de formação de novos vasos sanguíneos, conforme descrito previamente por MOREIRA-SOARES et al. (2018).

Inicialmente, o modelo considera células hipóxicas que produzem VEGF, essencial para a formação de novos vasos sanguíneos, liberando-o no tecido. As células endoteliais capilares consomem o VEGF disponível no ambiente, desempenhando um papel crucial na angiogênese. Na presença de fatores angiogênicos, as células endoteliais adquirem um fenótipo especializado conhecido como células "tip" e migram ao longo do gradiente de VEGF. A dinâmica desse processo é descrita por um conjunto de quatro equações.

A equação (1) modela a difusão do fator angiogênico T_i no tecido e seu consumo pelas células endoteliais, onde $\Theta(\phi)$ é a função de Heaviside que assume o valor 1 quando o argumento é positivo e zero caso contrário. A constante de difusão $D_i(r)$ varia com base no tipo de fator angiogênico

considerado: $D_d(r)=D$ é constante para fatores difusíveis e para fatores ligados à heparina, $D_r(r)$ é dependente da posição.

$$\partial_t T_i = \nabla \cdot (D_i(r) \nabla T_i) - \alpha_T T_i \phi \Theta(\phi) \quad (1)$$

A equação (2) descreve a dinâmica tecido-capilar e a proliferação das células-tronco. O parâmetro ϕ representa células proliferativas e não ativadas, assumindo os valores -1 fora do vaso e +1 dentro dele, onde $\phi=0$ corresponde à posição da parede capilar. Valores maiores que 1 indicam regiões com alta proliferação de células endoteliais, levando à expansão dos capilares. O coeficiente de mobilidade para células endoteliais é representado por M , e T denota a concentração total de fatores angiogênicos. A taxa de proliferação é dada por $\alpha_P(T)$.

$$\partial_t \phi = M \nabla^2 [-\phi + \phi^3 - \epsilon \nabla^2 \phi] + \alpha_P(T) \phi \Theta(\phi) \quad (2)$$

A equação (3) modela a velocidade das células de ponta ativadas, que é proporcional ao gradiente do fator angiogênico $G \equiv |\nabla T|$.

$$v = \chi \nabla T \left[1 + \left(\frac{G_M}{G-1} \right) \Theta(G - G_M) \right] \quad (3)$$

A equação (4) descreve o parâmetro de ordem dentro da célula de ponta. Cada célula de ponta é ativada quando atende a certas condições relacionadas à concentração de fatores angiogênicos e à distância entre as células da ponta. No máximo, uma célula será ativada por etapa de integração.

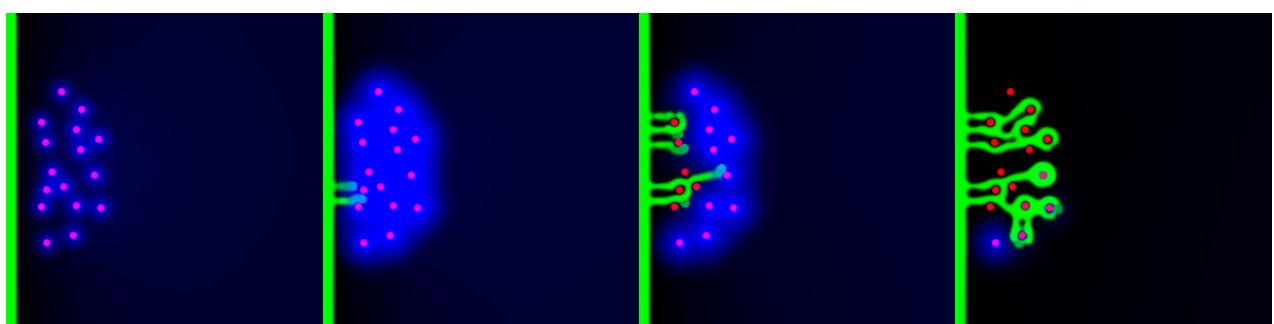
$$\Phi c = \frac{\alpha_P(T) \pi R c}{2|v|} \quad (4)$$

As simulações foram realizadas considerando duas situações para a velocidade das células de ponta ($v=26 \mu m/hr$ e $v=13 \mu m/hr$), a taxa de proliferação ($\alpha_P(T)=0,5$ e $1,5 \times 10^{-4} h^{-1}$) e o fator angiogênico $T_i=5$ ou 15. Quatro arranjos diferentes foram explorados ao combinar esses parâmetros, visando analisar os efeitos dessas variações no sistema estudado.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

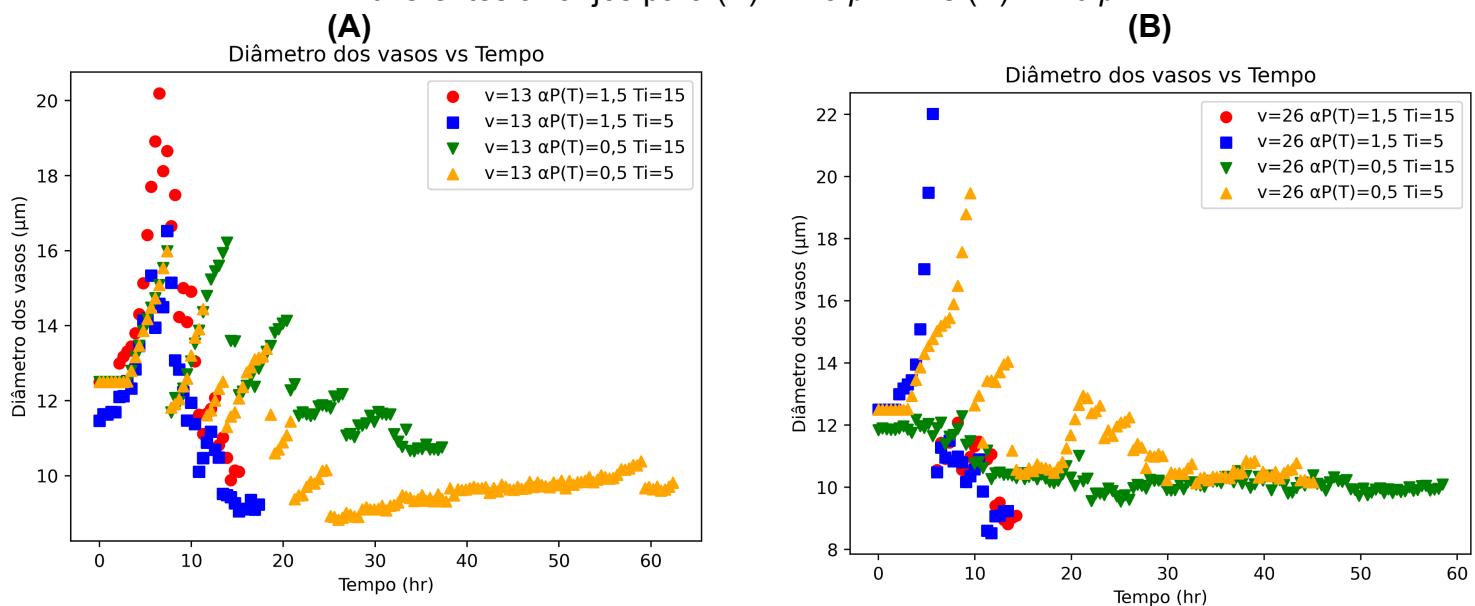
Na Figura 1, é possível observar a evolução do processo de angiogênese e ao final da simulação, quando ocorre o processo de anastomose nos novos vasos sanguíneos formados.

Figura 1: Representação da dinâmica de formação de novos vasos sanguíneos.



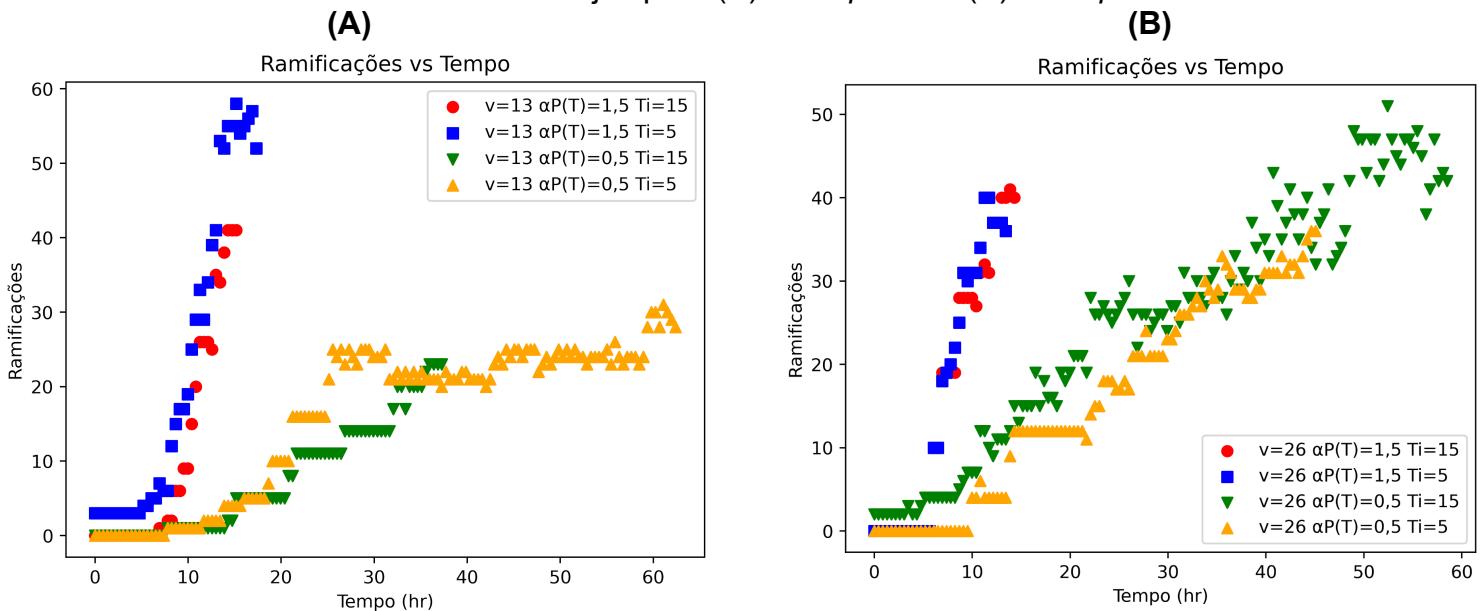
Na Figura 2, são apresentados os resultados referentes aos diâmetros dos vasos sanguíneos ao longo do tempo. É possível perceber que, na configuração que combina uma alta velocidade para as células de ponta com uma taxa de proliferação de células endoteliais baixa, os diâmetros dos vasos são menores e exibem maior estabilidade ao longo do período analisado. Esses achados indicam uma tendência para menor variação nos diâmetros vasculares nessa configuração específica.

Figura 2: Diâmetro dos novos vasos em função do tempo de integração com diferentes arranjos para (A) $v=13 \mu\text{m}/\text{hr}$ e (B) $v=26 \mu\text{m}/\text{hr}$.



Os resultados obtidos sugerem que uma velocidade elevada para células de ponta, quando associada a uma alta taxa de proliferação de células endoteliais, resultam na formação de vasos sanguíneos com menos ramificações e abrangendo áreas menos extensas, como se verifica na Figura 3.

Figura 3: Ramificações dos novos vasos em função do tempo de integração com diferentes arranjos para (A) $v=13 \mu\text{m}/\text{hr}$ e (B) $v=26 \mu\text{m}/\text{hr}$.



4. CONCLUSÕES

Nossos resultados sugerem que, quando se combina uma alta velocidade das células de ponta com uma alta taxa de proliferação de células endoteliais, resulta em vasos sanguíneos que tendem a apresentar menor ramificação. No entanto, quando se trata de vasos sanguíneos com diâmetros menores, o sistema



demonstra uma preferência por taxas de proliferação mais baixas. Tiramos conclusões sobre o delicado equilíbrio entre a velocidade das células de ponta e a taxa de proliferação de células hipóxicas na determinação do crescimento de lesões endometrióticas patológicas. Além disso, percebemos que a velocidade das células de ponta e a taxa de proliferação exercem um impacto mais considerável no processo de angiogênese do que a concentração total de fatores angiogênicos. Isso nos indica para novas perspectivas tendo em vista manipular essas variáveis para simular o crescimento vascular em contextos patológicos.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- CARMELIET, P.; JAIN, R. Angiogenesis in health and disease. **Nature Medicine**, v.9, n.6, p. 653-660, 2003.
- TRAVASSO, R. D. M.; POIRÉ, E. C.; CASTRO, M.; RODRIGUEZ-MANZANEQUE, J. C.; HERNANDEZ-MACHADO, A. Tumor Angiogenesis and Vascular Patterning: A Mathematical Model. **PLoS ONE**, v. 6, e19989, 2011.
- MOREIRA-SOARES, M.; Coimbra, R.; Rebelo, L.; Carvalho, J. & Travasso, R. D. M. Angiogenic factors produced by hypoxic cells are a leading driver of anastomoses in sprouting angiogenesis—a computational study. **Scientific Reports**. v. 8,, n.4, p1-12, 2018.