



Centro de  
Tecnologia da  
Informação  
Renato Archer

# Modelagem de sistemas complexos para o desenvolvimento de projetos de tecidos e órgãos visando a biofabricação

**Janaina Dernowsek, PhD**

Maria Kersanach

Rodrigo Rezende

Jorge Vicente Lopes da Silva

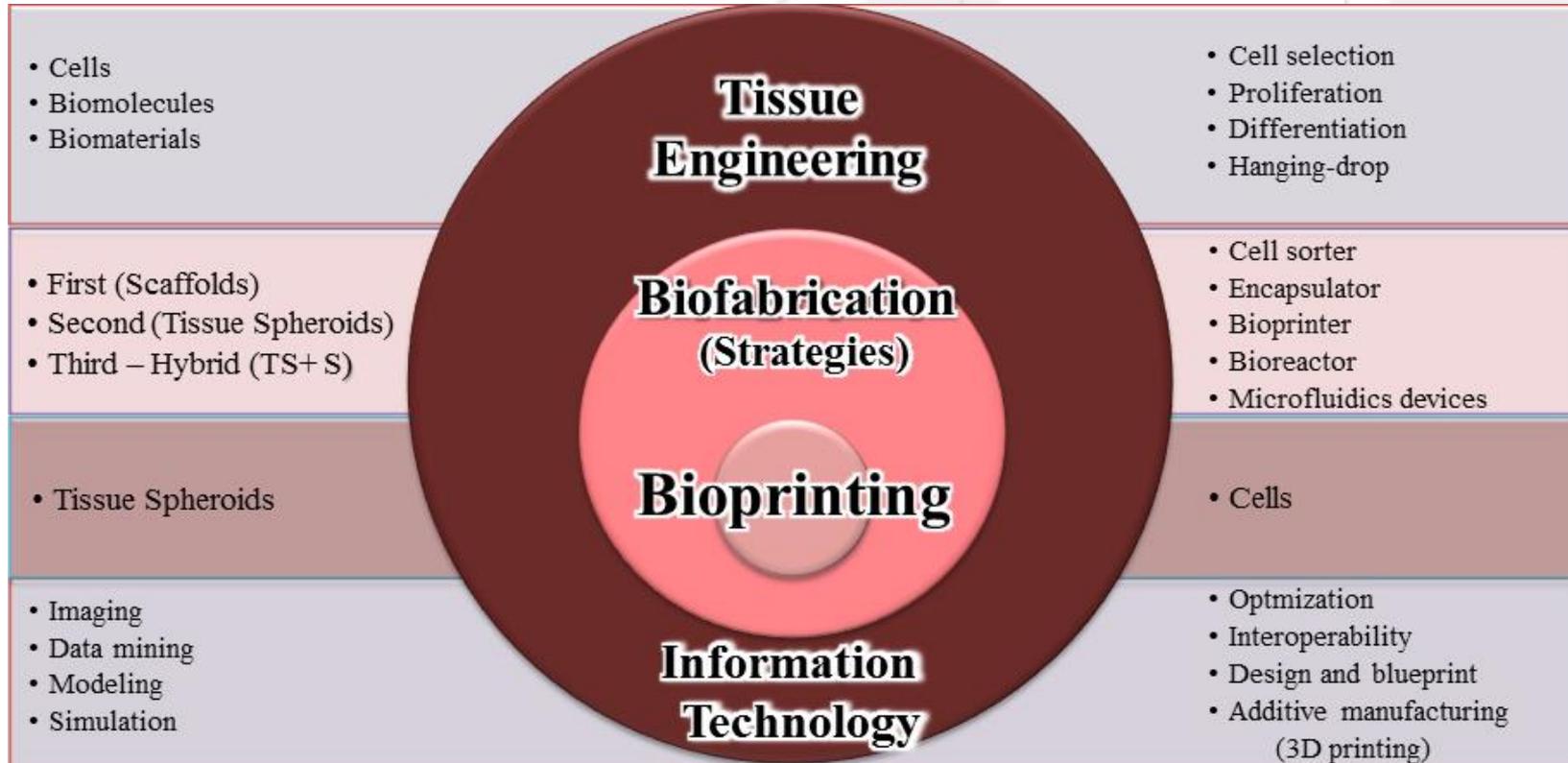
Núcleo de Tecnologias Tridimensionais – NT3D



# Centro de Tecnologia da Informação Renato Archer

- Apresentação;
  - O que é Biofabricação;
  - Simulação computacional na Biofabricação;
  - Vantagens e Desvantagens;
  - Por que Simular? Quando Simular?
- Objetivos;
- Abordagem Metodológica;
- 4. Resultados;
- 5. Conclusões;
- 6. Perspectivas e Desafios.

# O que é Biofabricação?



*“a produção automatizada de produtos biológicos funcionais com organização de células, moléculas bioativas, biomateriais ou agregados celulares, através da técnica de bioimpressão”*

Groll et al., 2016

**Dernowsek et al., 2017**

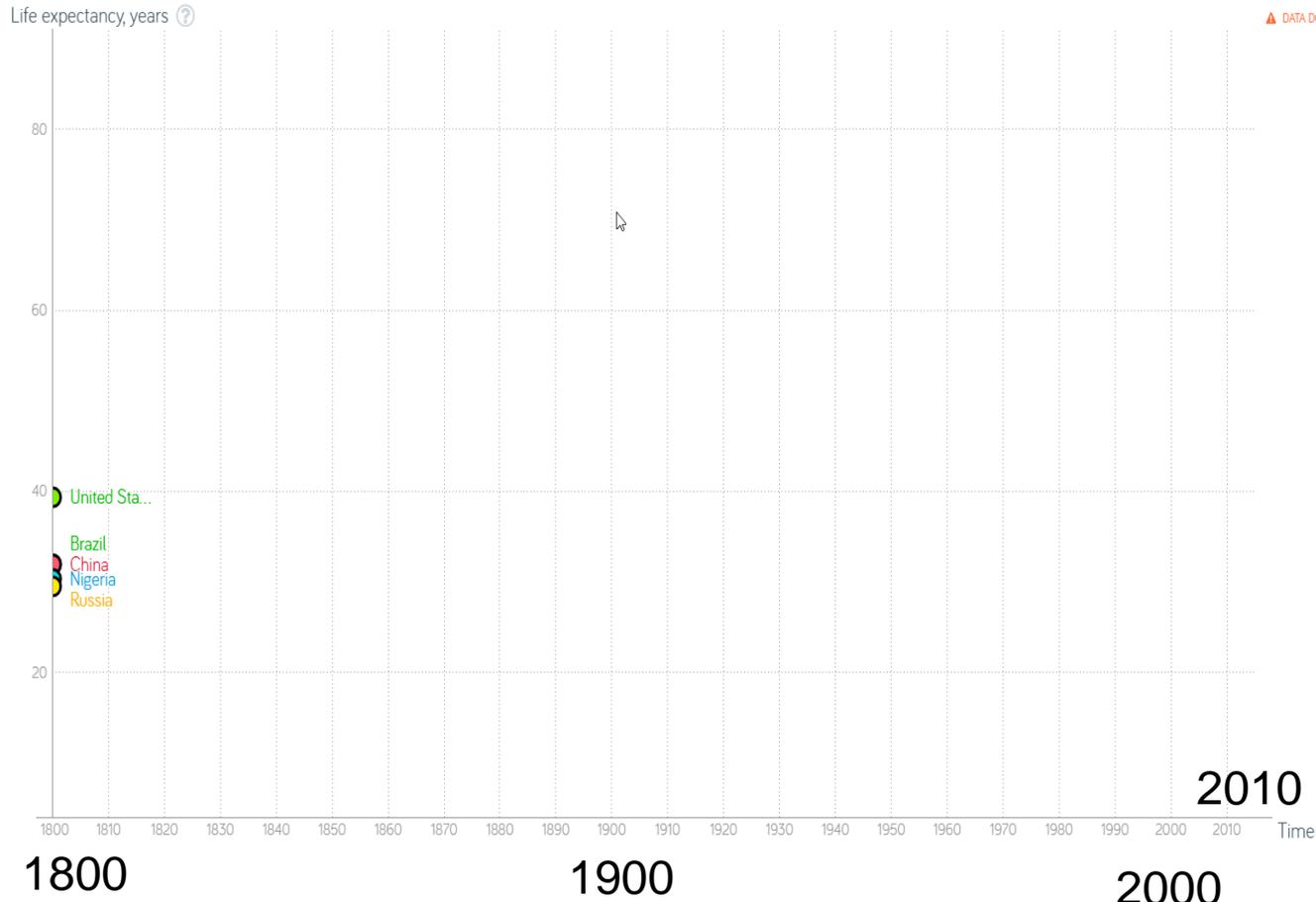
# O que é Biofabricação?



Dernowsek et al., 2017

# Motivação

GAPMINDER



## Uso de animais





# Por que Simular na Biofabricação?



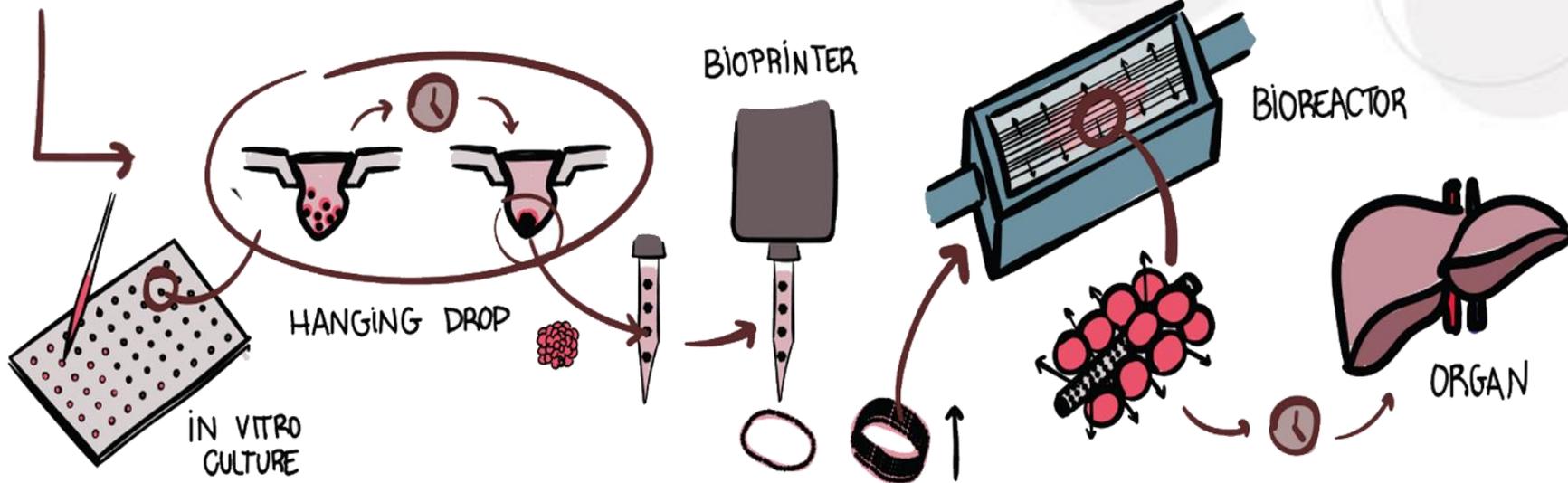
SIMULATIONS



Novos insights  
Maior conhecimento



Tempo  
\$\$\$\$  
Uso de Animais



# Por que Simular na Biologia?

- $3.7 \pm 0.8 \times 10^{13}$  cells  $\rightarrow$  370.000.000.000.000
- 200 different cell types

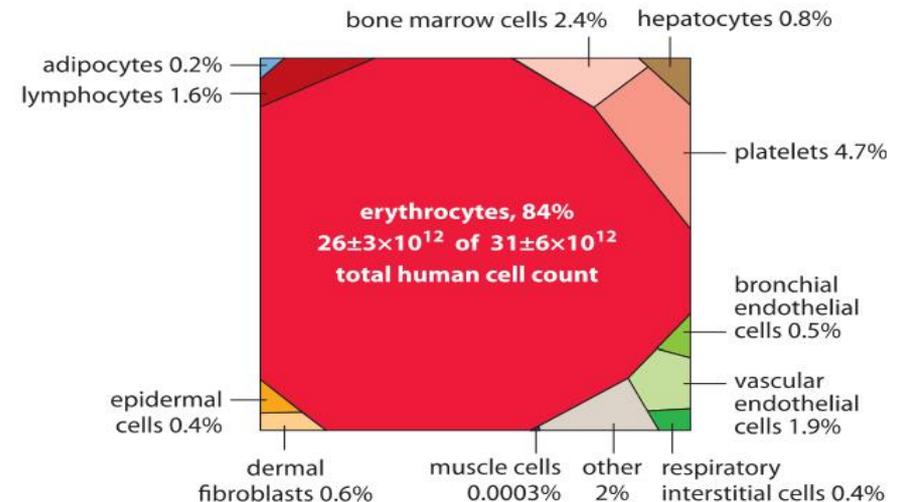
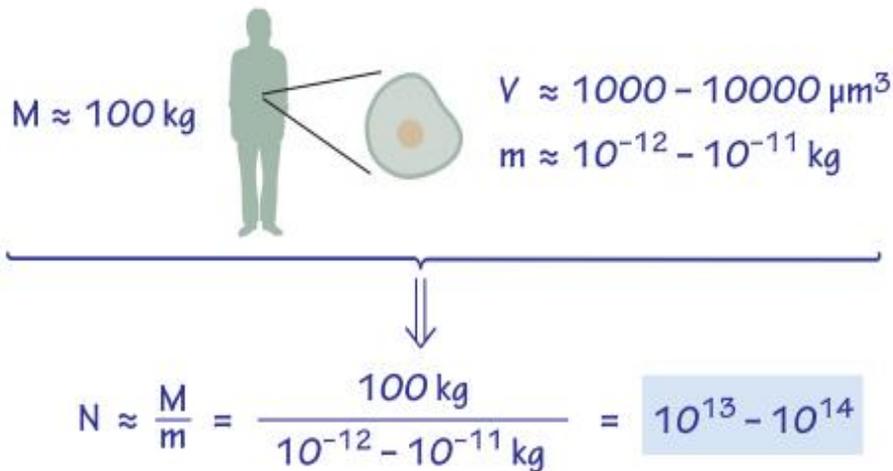
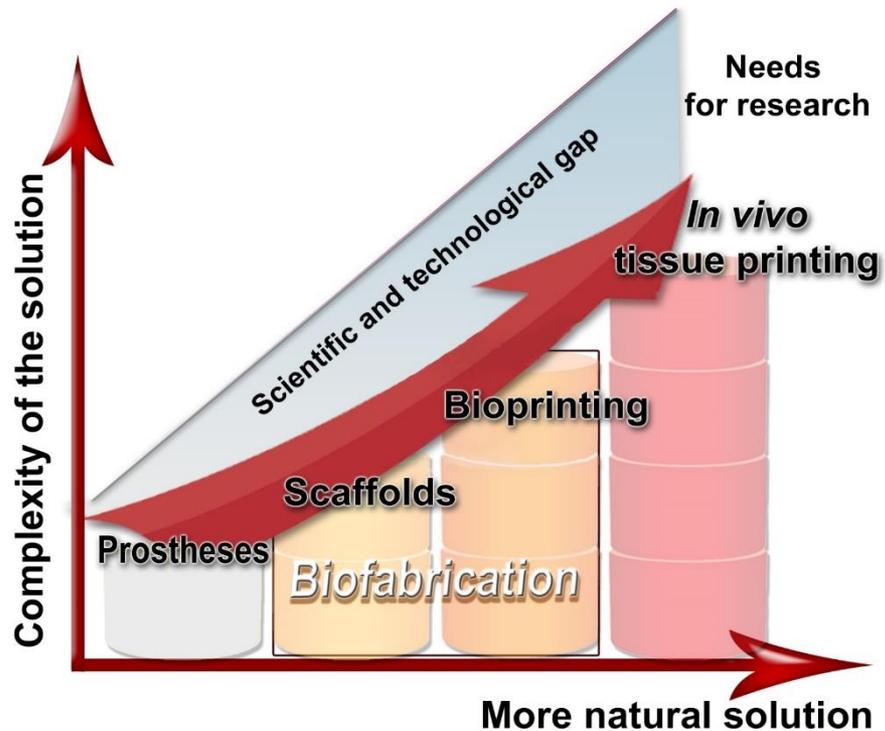


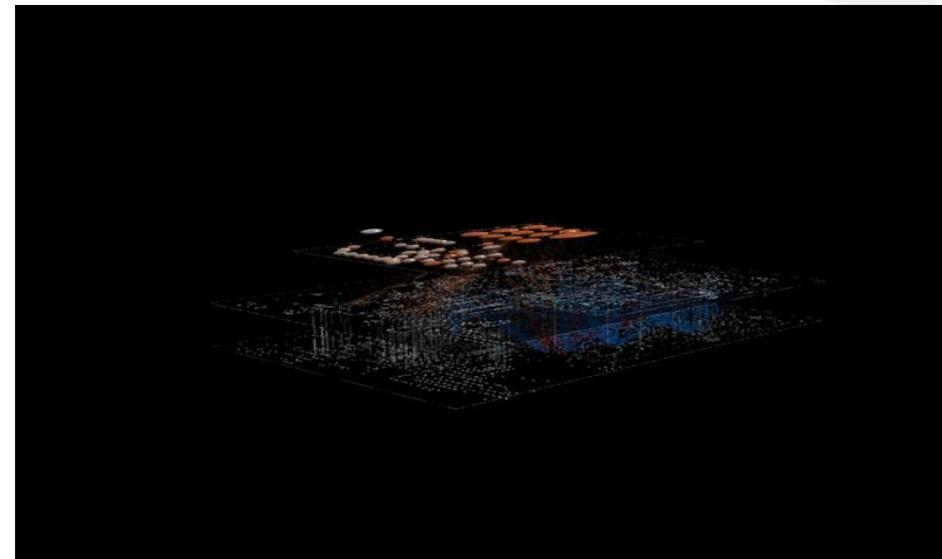
Figure 2: Estimate of the number of cells in an adult human divided by cell type. Each cell type in the human body is represented as a polygon with an area proportional to the number of cells. The dominant component is red blood cells. Based on data from R. Sender et al., in preparation, 2015.

# Quando Simular?

## Complexidade do sistema

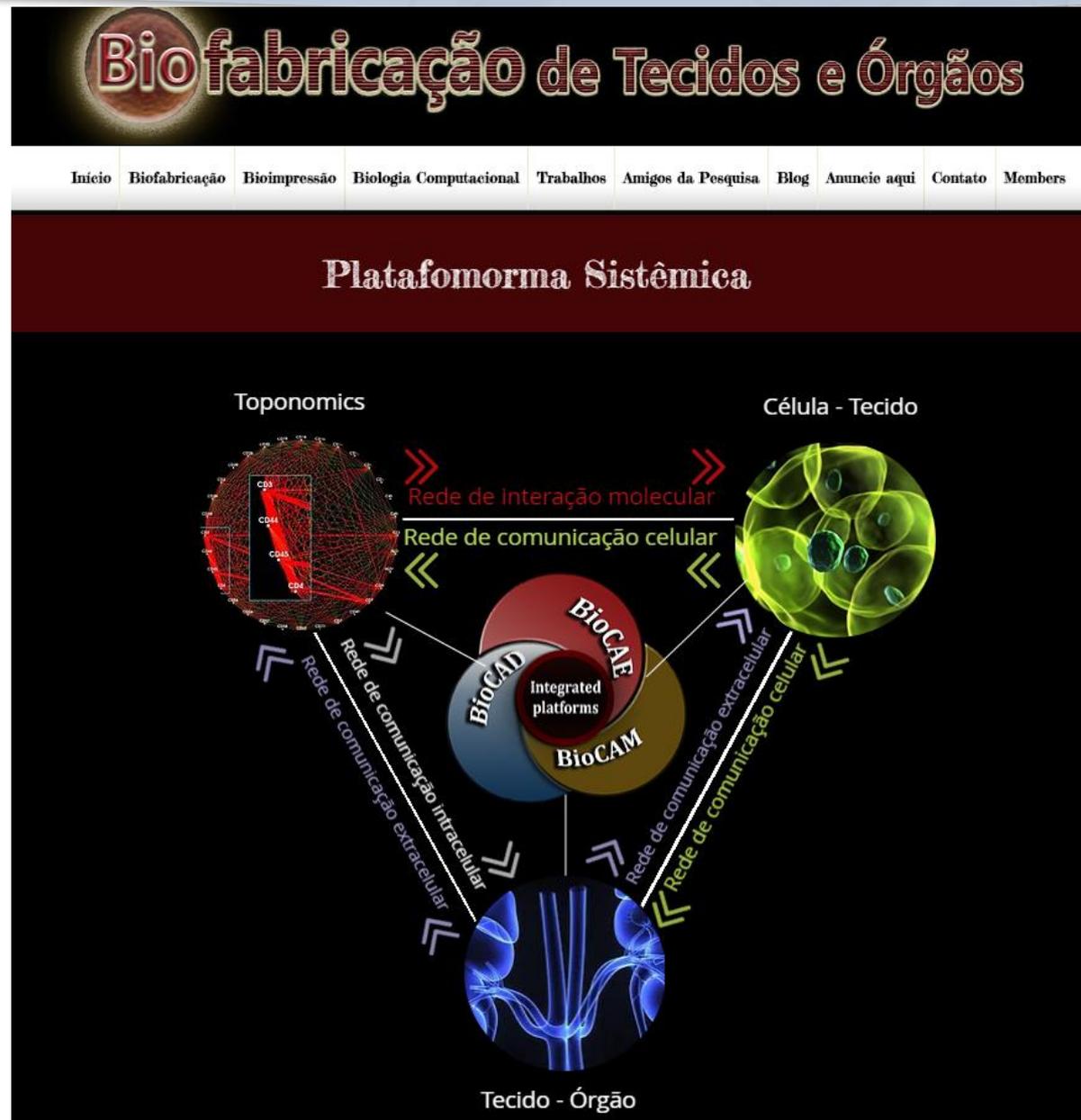


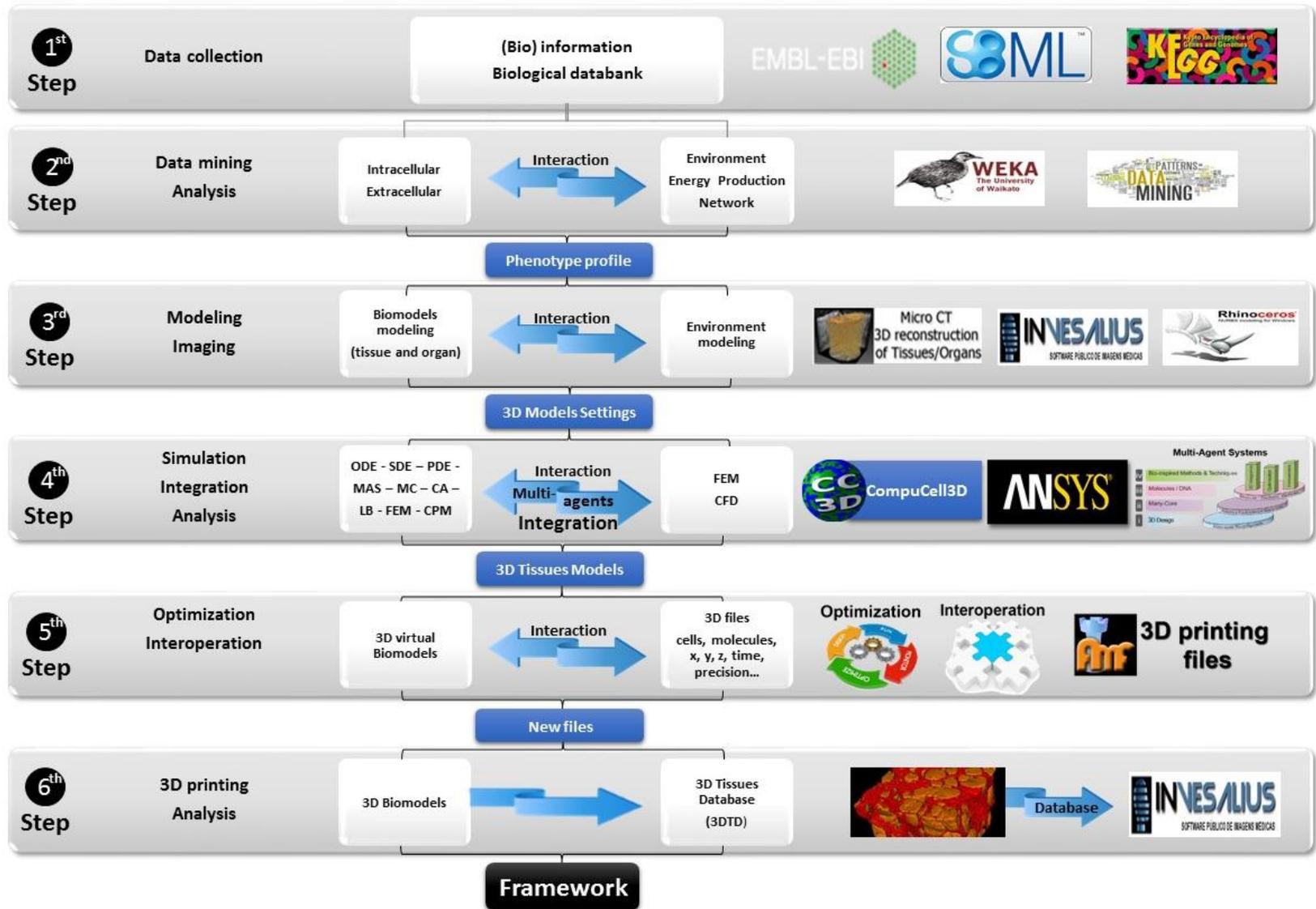
Dernowsek et al. 2017



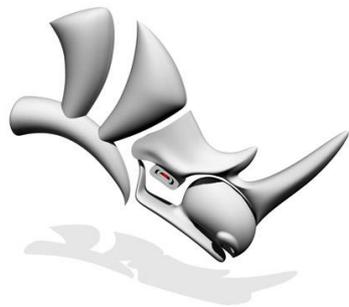
# Objetivos

O objetivo principal deste projeto é desenvolver uma plataforma sistêmica de análise por simulação visual e interativa que suporte os pesquisadores no planejamento experimental de tecidos e órgãos, visando a biofabricação.





# Métodos usados para a Simulação na Biofabricação



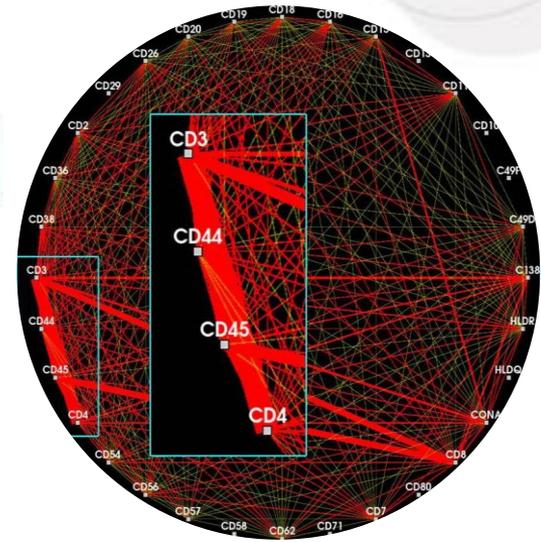
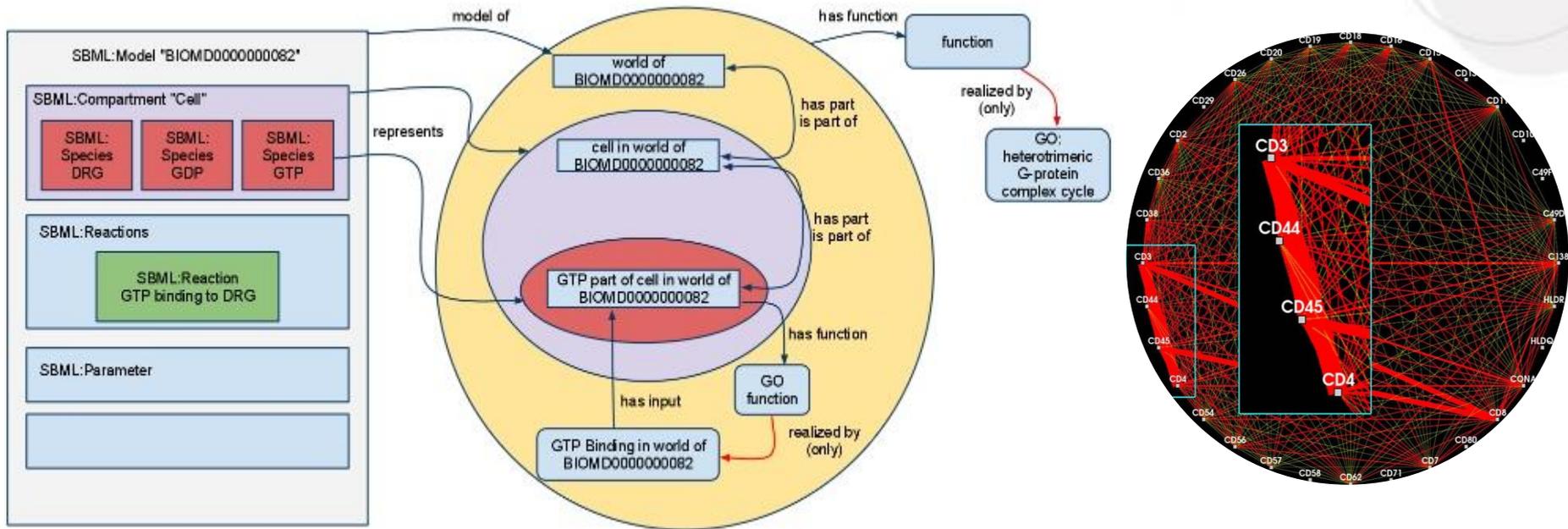
**RhinoCeros**<sup>®</sup>  
NURBS modeling for Windows



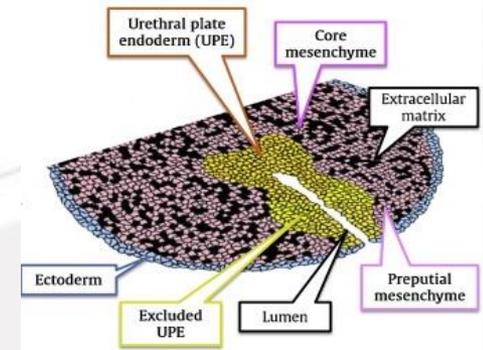
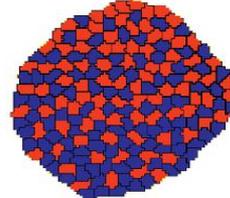
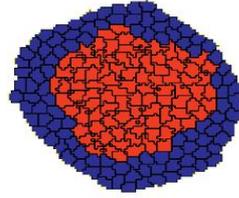
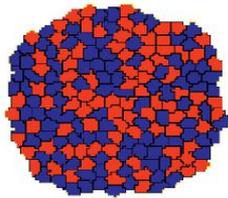
# Métodos usados para a Simulação na Biofabricação



**Systems Biology Markup Language**  
 Mathematical models are key in studying the behavior of biological systems



# Métodos usados para a Simulação na Biofabricação



Estudos *in silico* de fenômenos multicelulares na escala

molecular, celular e de tecidos, baseados em observações biológicas de comportamentos e interações de células, tais como adesão, crescimento, morte, mitose, secreções de químicos...

**Plugins:** Módulos que calculam variações de energia ou monitoram eventos na rede celular → Python

**Steppables:** módulos que executam operações em células, não em pixels. Como por exemplo, ajustam parâmetros em resposta a eventos da simulação, carregam condições iniciais de simulação e salvam resultados. São chamados a cada MCS.

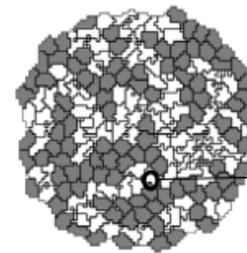
# Métodos usados para a Simulação na Biofabricação

*Como funciona?* → Monte Carlo Steps (MCS)

- Modelo matemático preditivo de fenômenos da natureza.
- 1 passo MC = N tentativas de troca de pixels
- (N = número de pixels na rede celular)
- Baseado em Cálculo de variação de Energia ( $\Delta H$ ):



Copia um pixel escolhido aleatoriamente, e o coloca sobre um de seus vizinhos (também aleatório) sobrepondo a cópia ao antigo. Se esta nova configuração diminuir a energia total do sistema, então a troca é aceita. Caso contrário, ela pode ser aceita com uma **probabilidade** calculada utilizando constantes matemáticas.

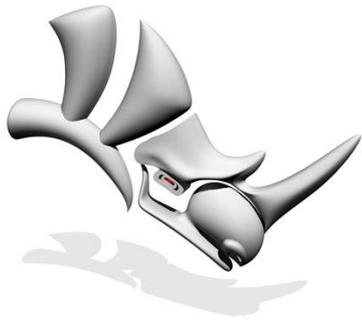
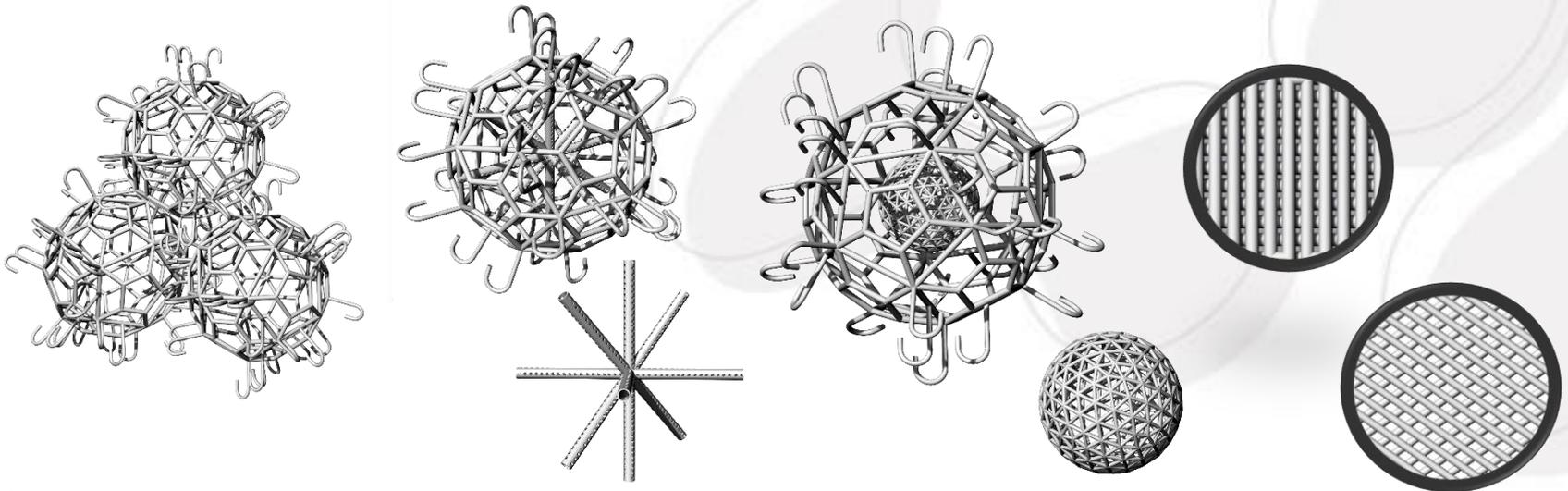


Detail of cell-lattice →

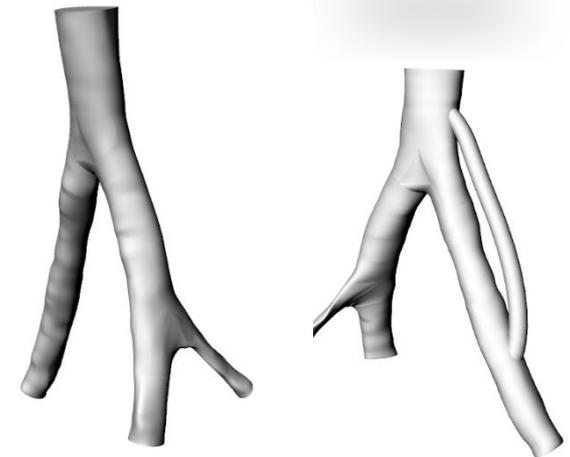
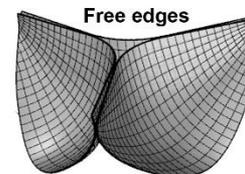
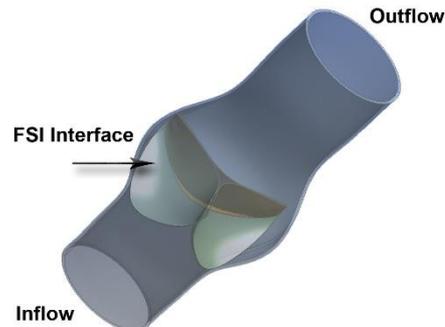
4	4	4	4	4	4
4	4	4	4	4	4
4	4	4	4	4	4
4	4	4	4	4	4
4	4	4	7	4	4
7	4	4	7	7	7
7	7	7	7	7	7
7	7	7	7	7	7

# Métodos usados para a Simulação na Biofabricação

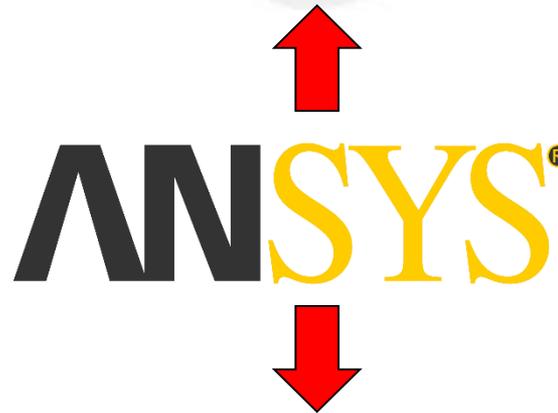
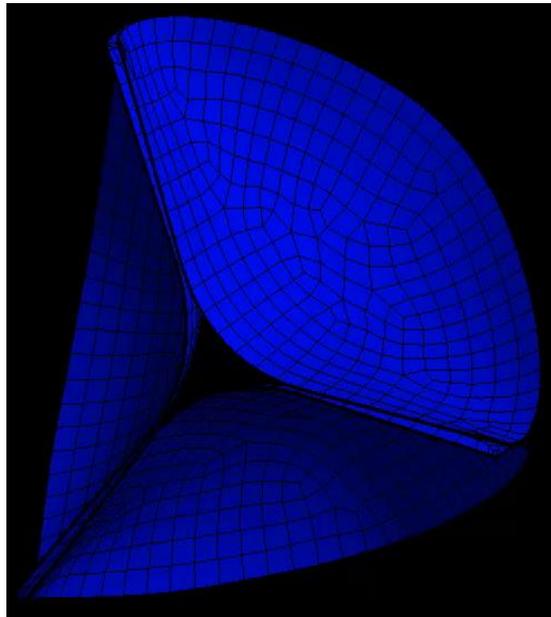
Scaffolds



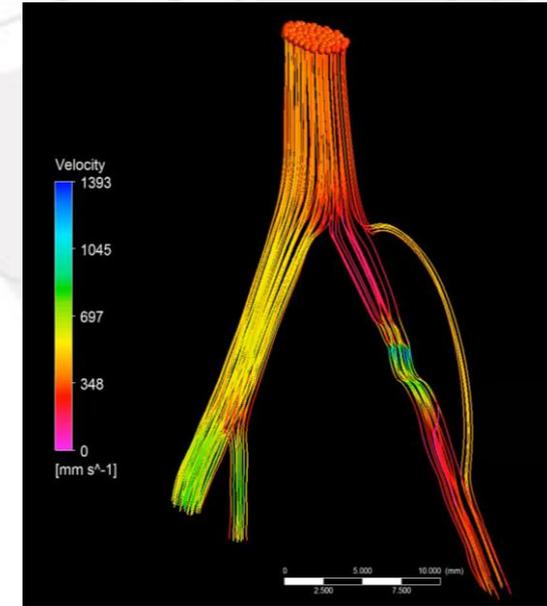
**Rhino**ceros®  
NURBS modeling for Windows



# Métodos usados para a Simulação na Biofabricação



Dinâmica dos Fluidos



# Método dos Elementos Finitos - MEF

## Dinâmica dos Fluidos - CFD



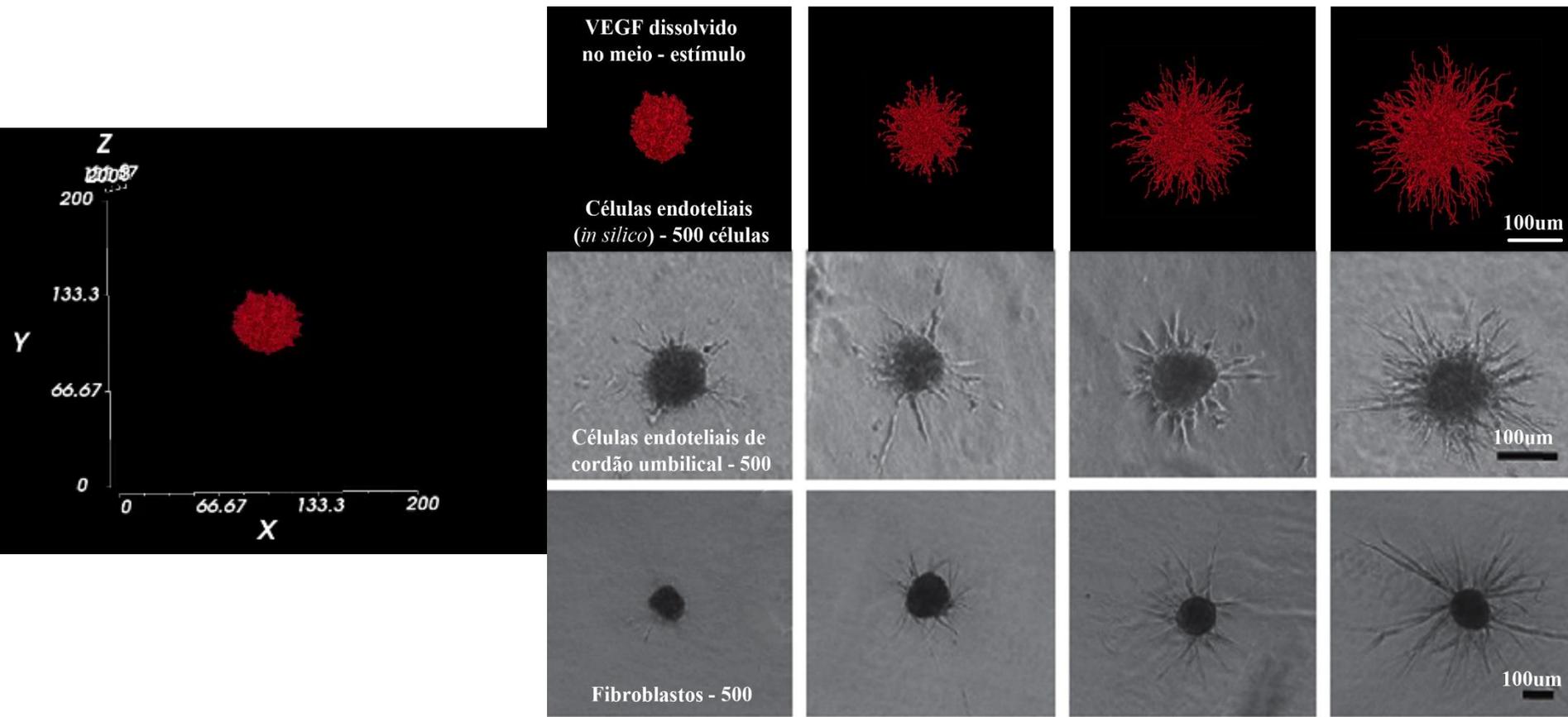


Centro de  
Tecnologia da  
Informação  
Renato Archer

# Resultados

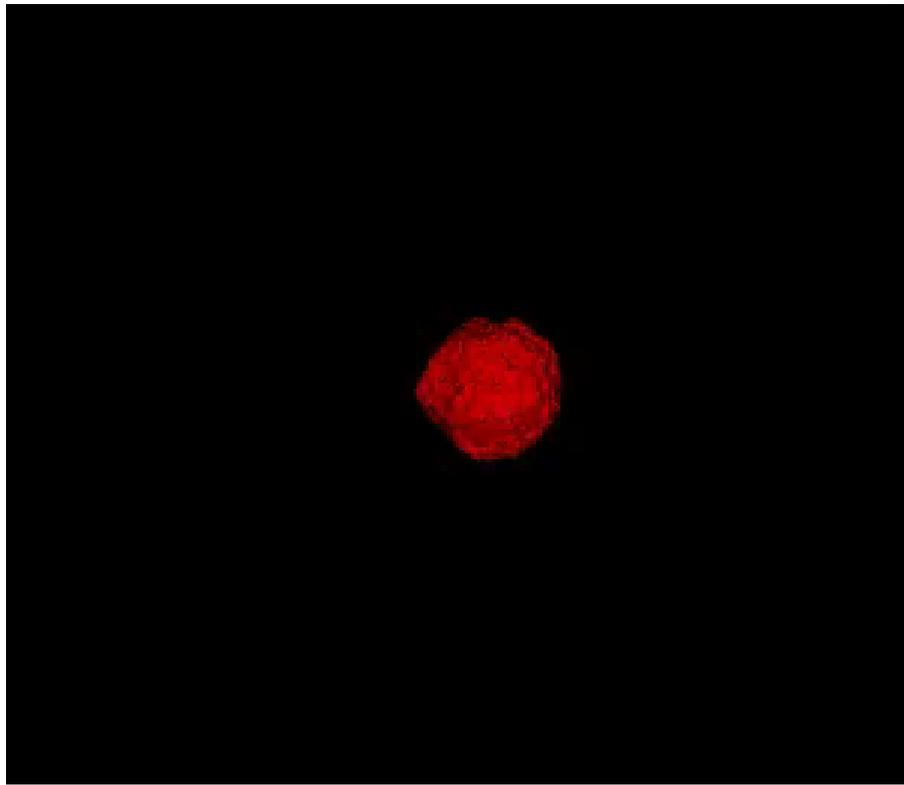
# Computational approaches for biofabrication of Tissues → Angiogenesis

Endothelial cell spheroids as a versatile tool to study angiogenesis in vitro and in silico

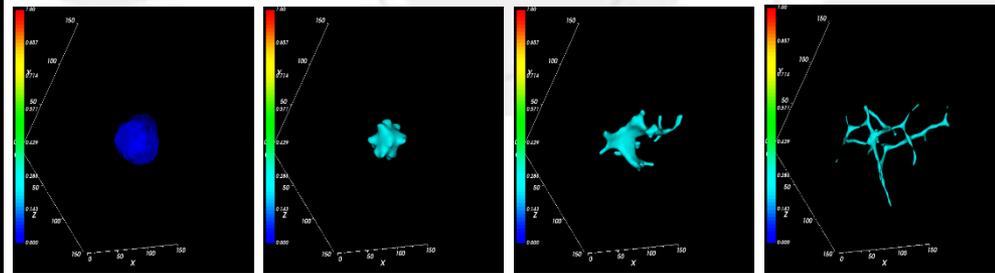


# Angiogenesis - formação de redes vasculares

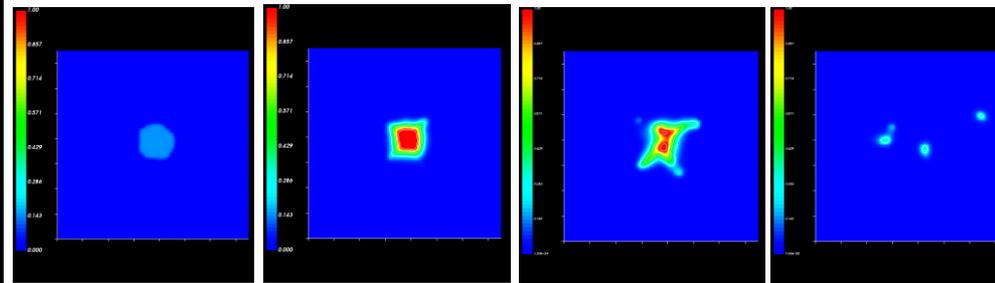
Parâmetros de energia entre as células e o meio  $\rightarrow$  diferente



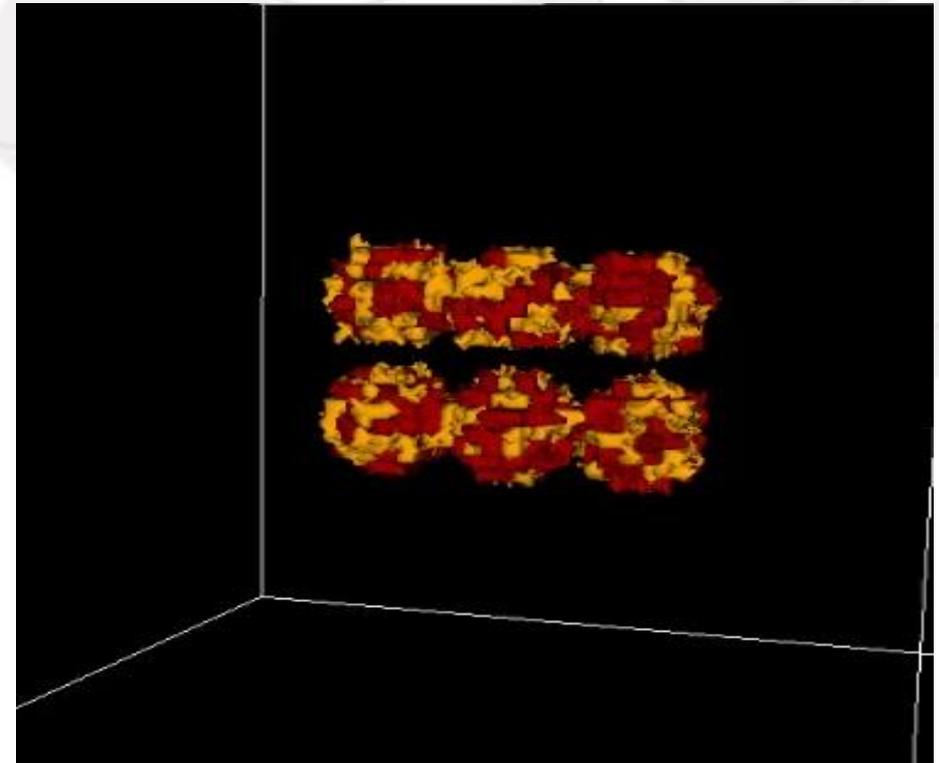
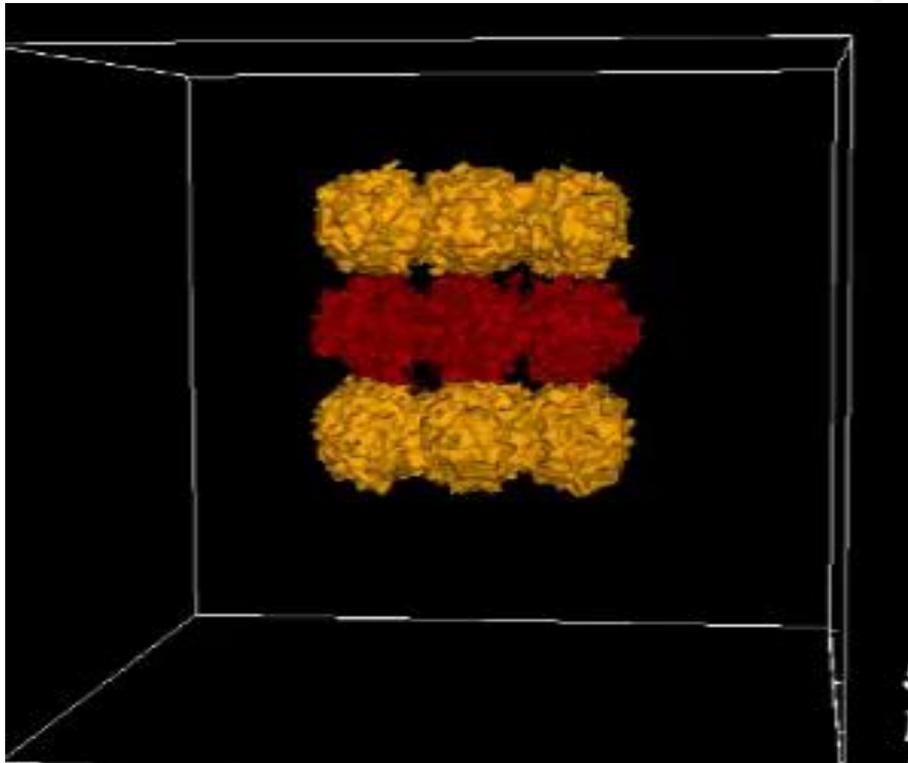
## VEGF1



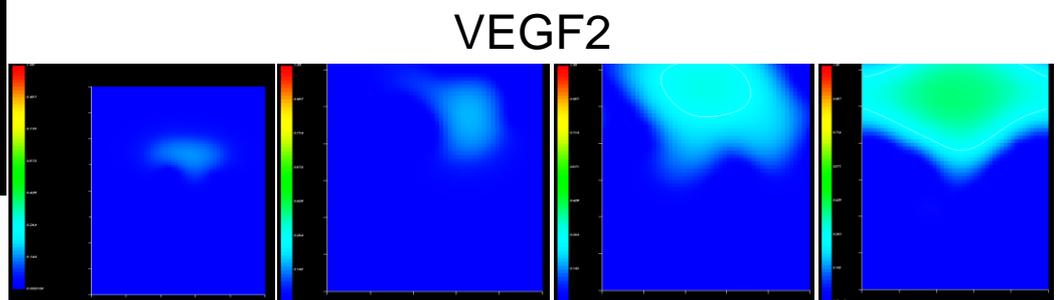
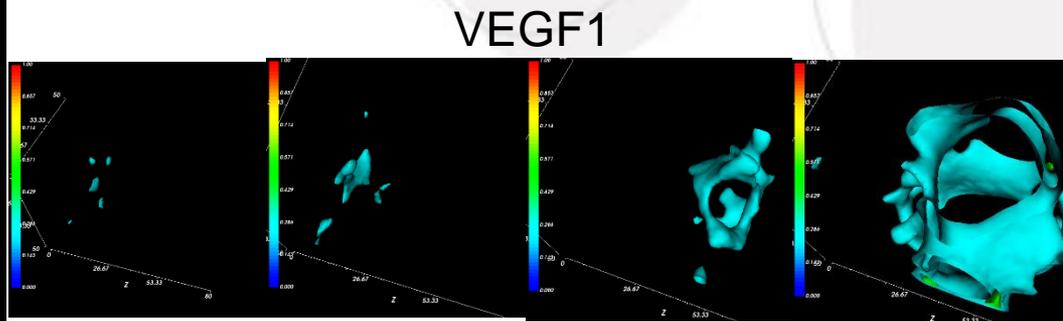
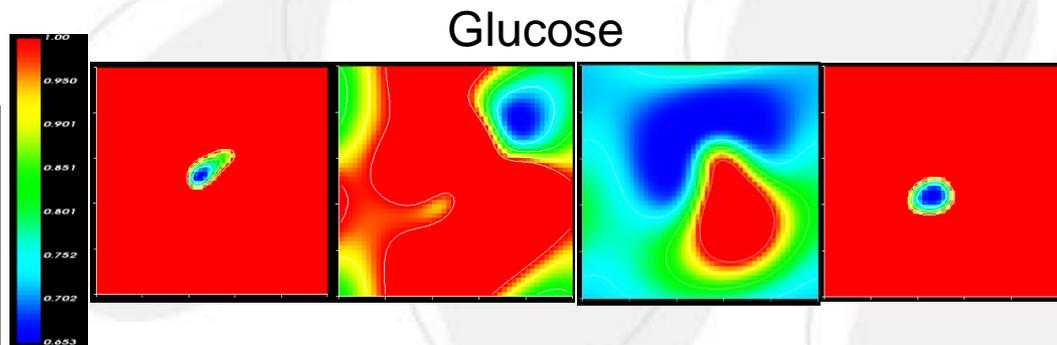
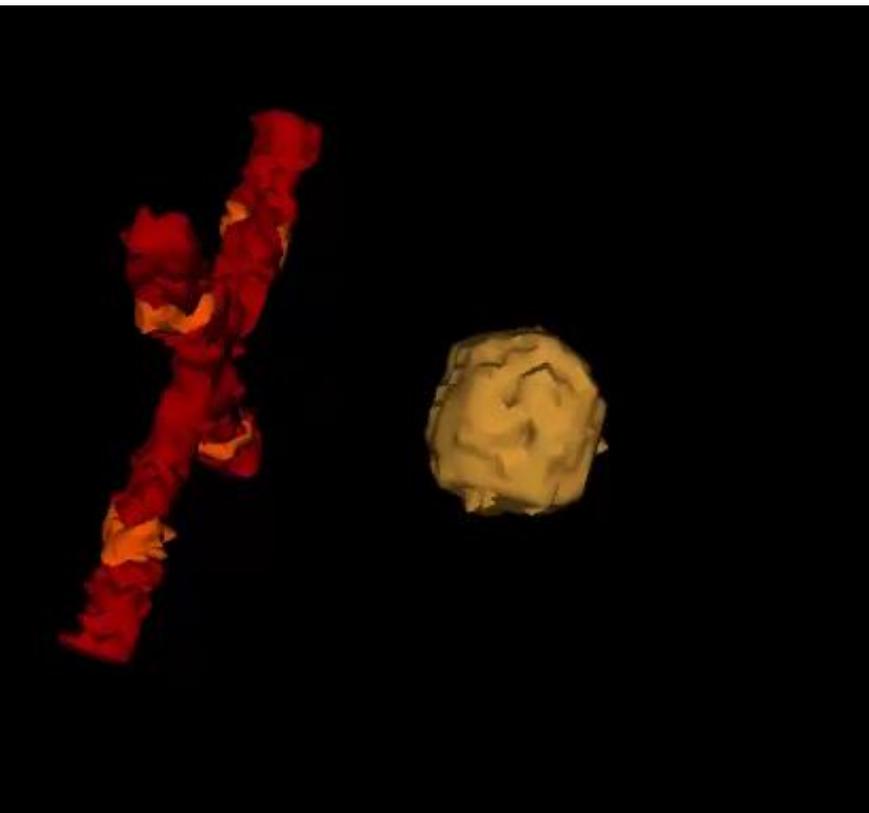
## VEGF2



# Computational approaches for biofabrication of tissues → Angiogenesis + Proliferating cells



# 3D Multi-Cell Simulation of Tumor Growth and Angiogenesis

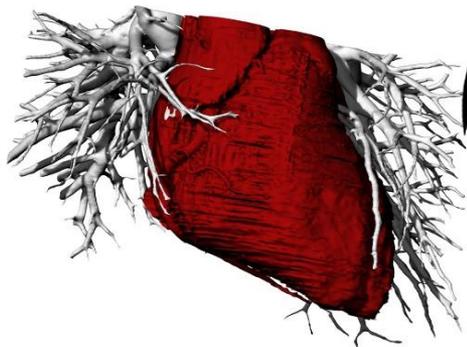


# Hemodynamics in artery bypass grafts models based on computational fluid dynamics simulations

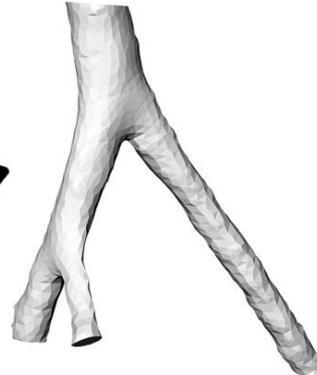
Images from Computed Tomography



3D reconstruction in the InVesalius

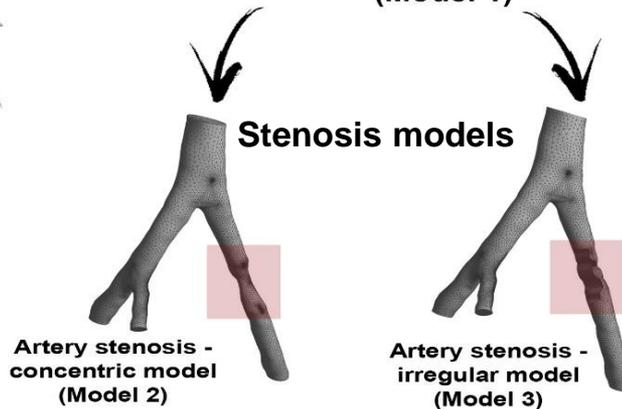


Vascular branches selected in the Rhinoceros®



Normal vascular branches (Model 1)

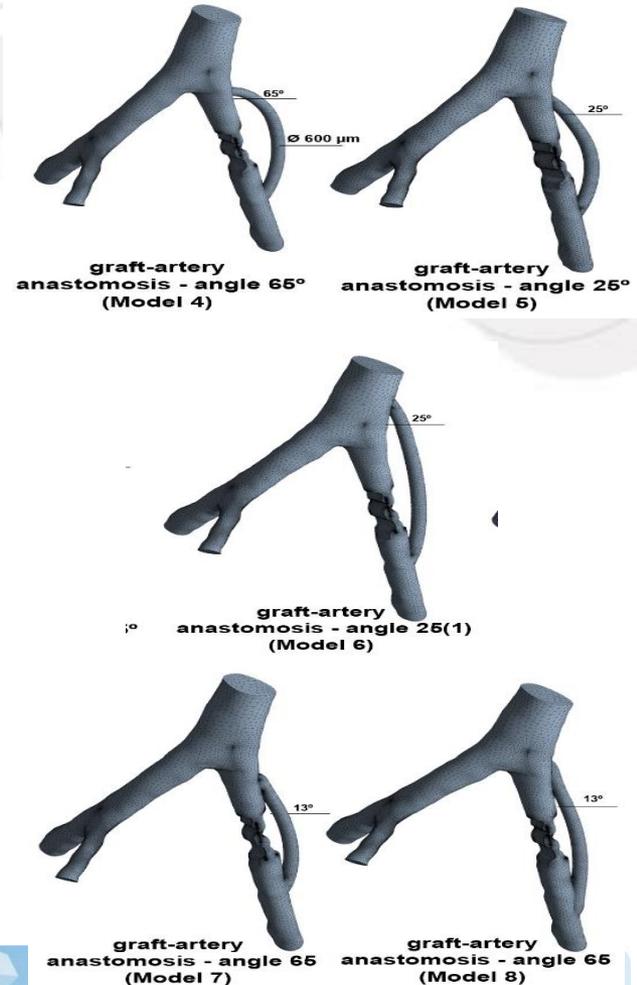
Stenosis models



Artery stenosis - concentric (Model 2)

Artery stenosis - irregular model (Model 3)

Bypass Models



graft-artery anastomosis - angle 65° (Model 4)

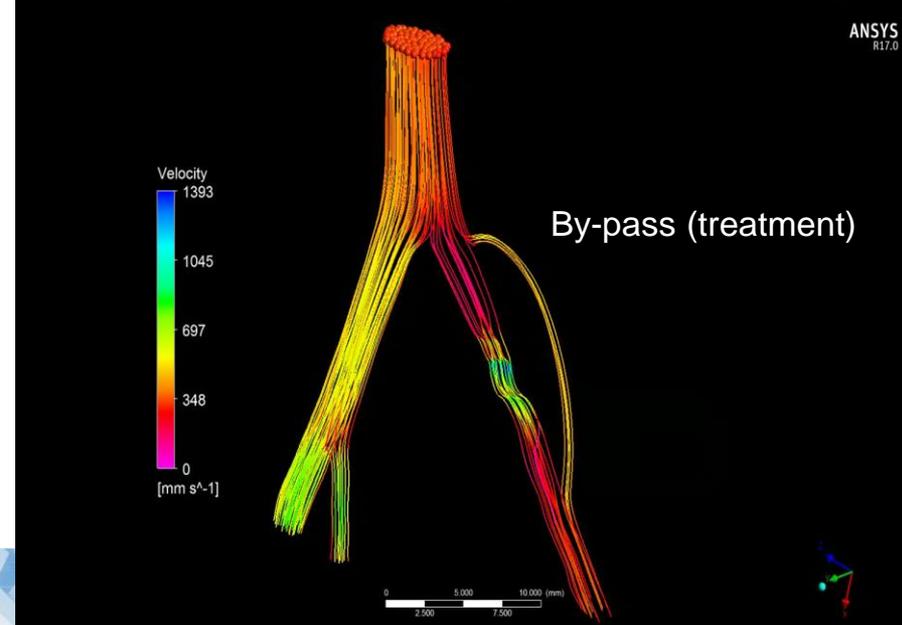
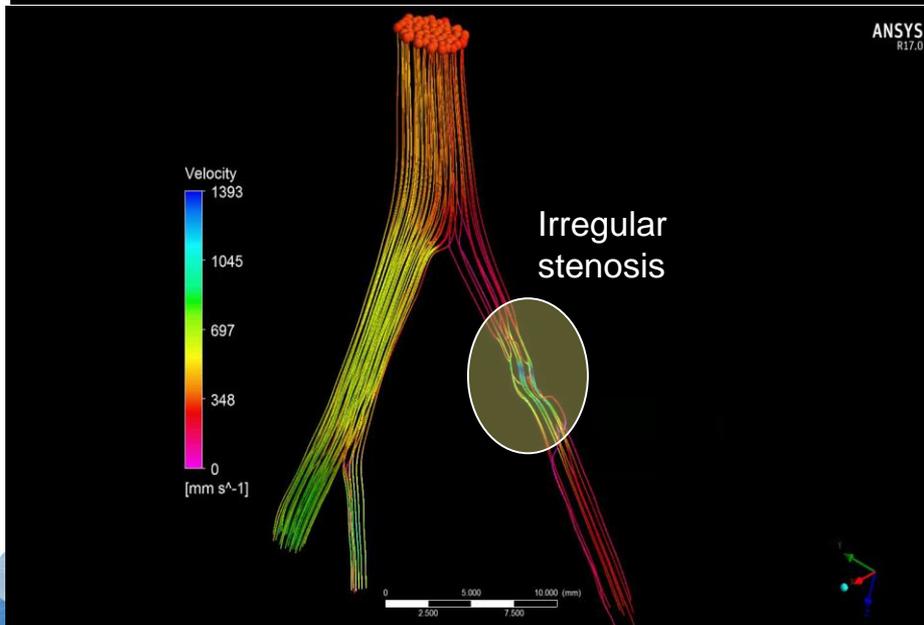
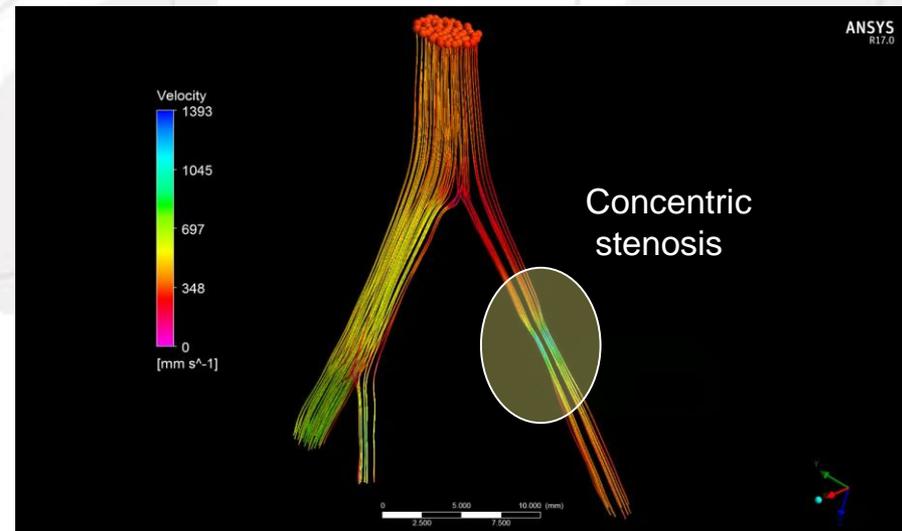
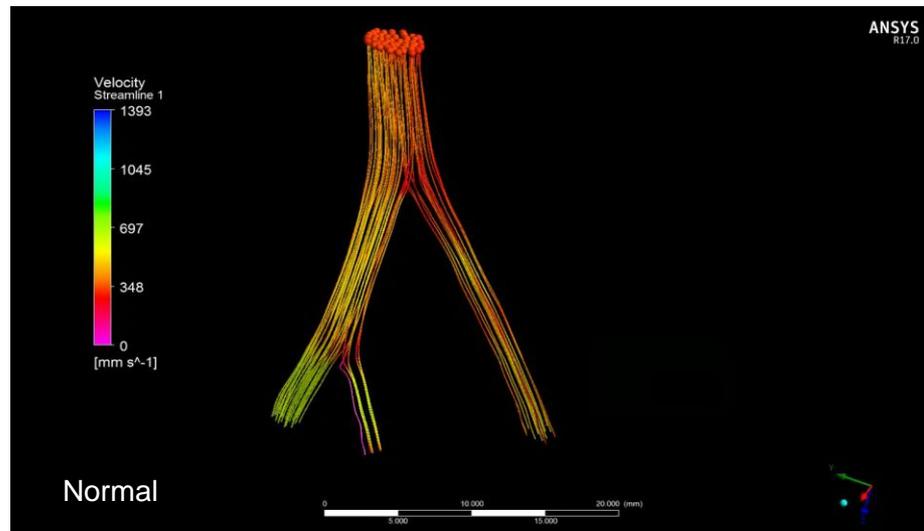
graft-artery anastomosis - angle 25° (Model 5)

graft-artery anastomosis - angle 25(1) (Model 6)

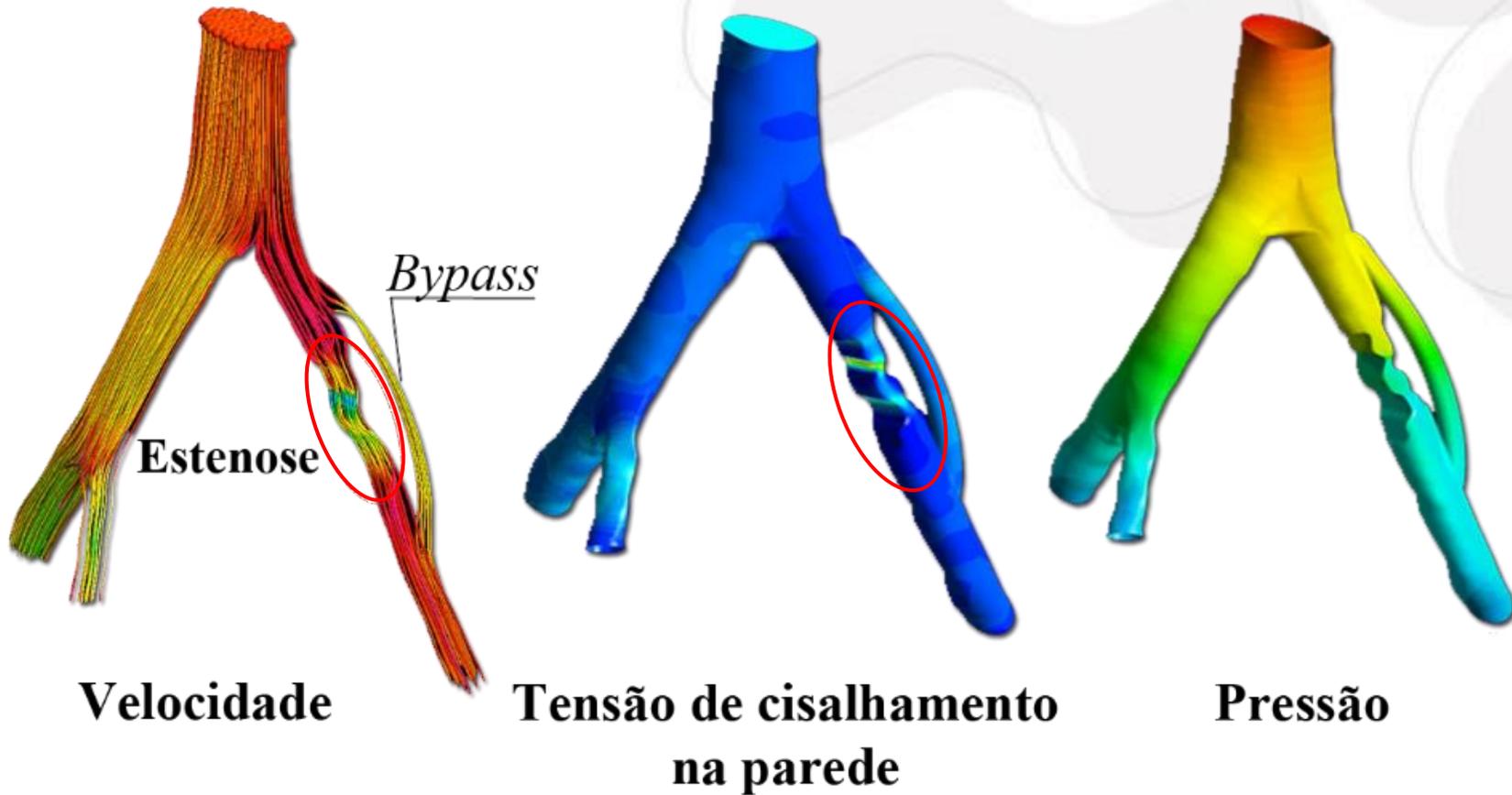
graft-artery anastomosis - angle 66 (Model 7)

graft-artery anastomosis - angle 66 (Model 8)

# Computer simulation – Stenosis and Bypass graft models



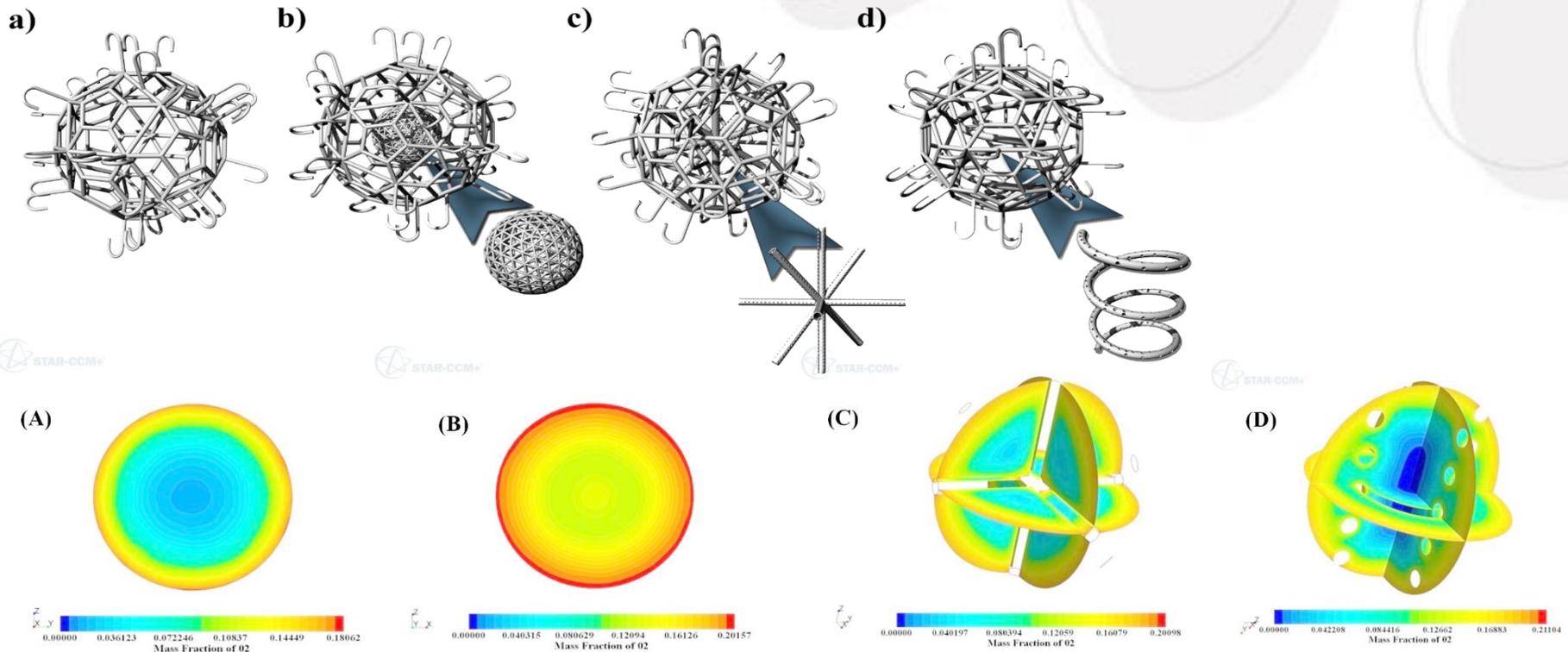
# Computer simulation - Stenosis and Bypass graft models



# Modeling and Simulation of Diffusion Process in Tissue Spheroids Encaged into Microscaffolds (Lockyballs)

Dernowsek J.A., <sup>a</sup> Rezende R.A., <sup>ab</sup> Passamai V.E., <sup>a</sup> Noritomi P.Y., <sup>a</sup> Kemmoku D.T., <sup>a</sup> Nogueira J.A., <sup>a</sup> Lara V.F., <sup>a</sup> Vilalba F.A., <sup>a</sup> Mironov V., <sup>a</sup> da Silva J.V.L., <sup>a</sup>

Dernowsek et al., 2016



## The Second CIRP Conference on Biomanufacturing

# TISSUE SPHEROIDS ENCAJED INTO MICROSCAFFOLDS WITH INTERNAL STRUCTURE TO INCREASE CELL VIABILITY

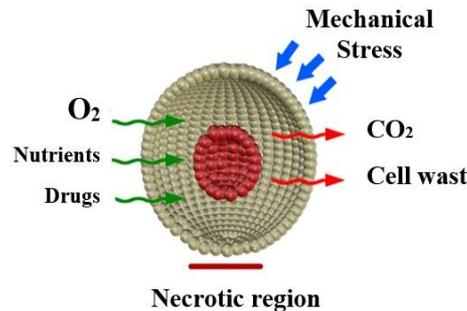
J.A. Dernowsek <sup>a,\*</sup>, R.A. Rezende <sup>a,\*</sup>, V.E. Passamai <sup>a</sup>, P.Y. Noritomi <sup>a</sup>, D.T. Kemmoku <sup>a</sup>, J.A. Nogueira <sup>a</sup>, V.F. Lara <sup>a</sup>  
 V. Mironov <sup>a,\*</sup>, J.V.L. da Silva <sup>a</sup>

### Tissue Spheroids - Applications

- Investigate cell-cell interactions
- Models for tissues and organs
- Applications in bioreactors
- Transplantation micro-tissues
- Models to study disease progression
- Investigate micro-tumor environment
- Tissue engineering of complex shapes
- More in vivo like, reduce use of animals



### Limitations in the spheroids

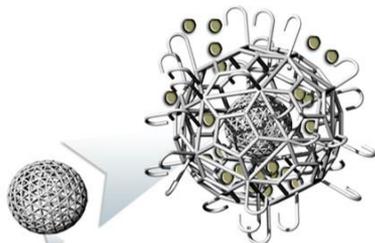


### Microscaffolds to spheroids



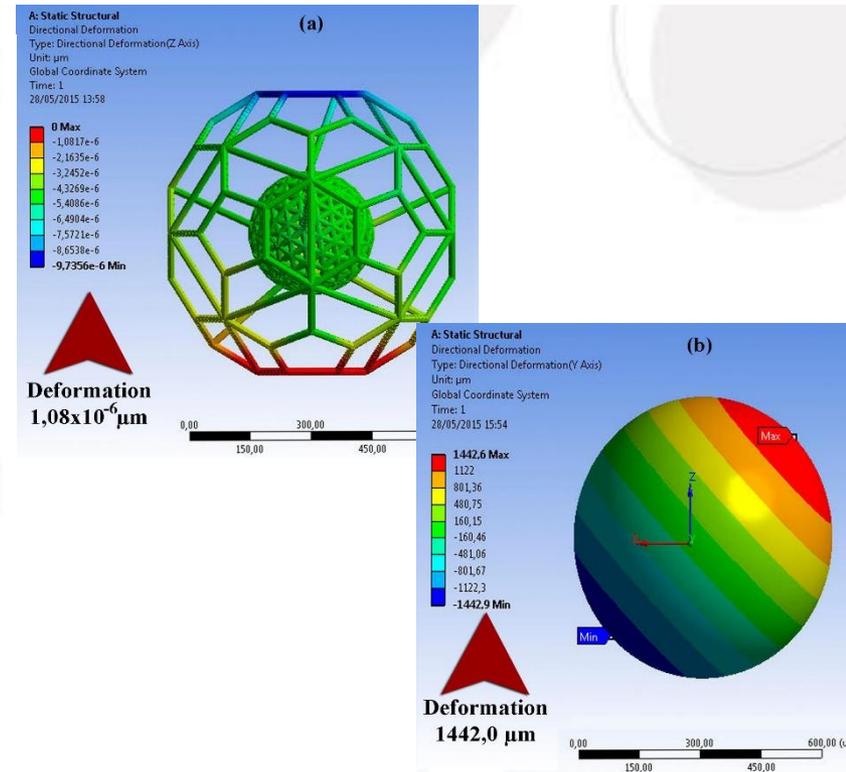
### Advantages

- Protection against mechanical stress
- Diffusion constant of O<sub>2</sub> and CO<sub>2</sub>
- Better transport of nutrients
- A greater range of diameters and cell density

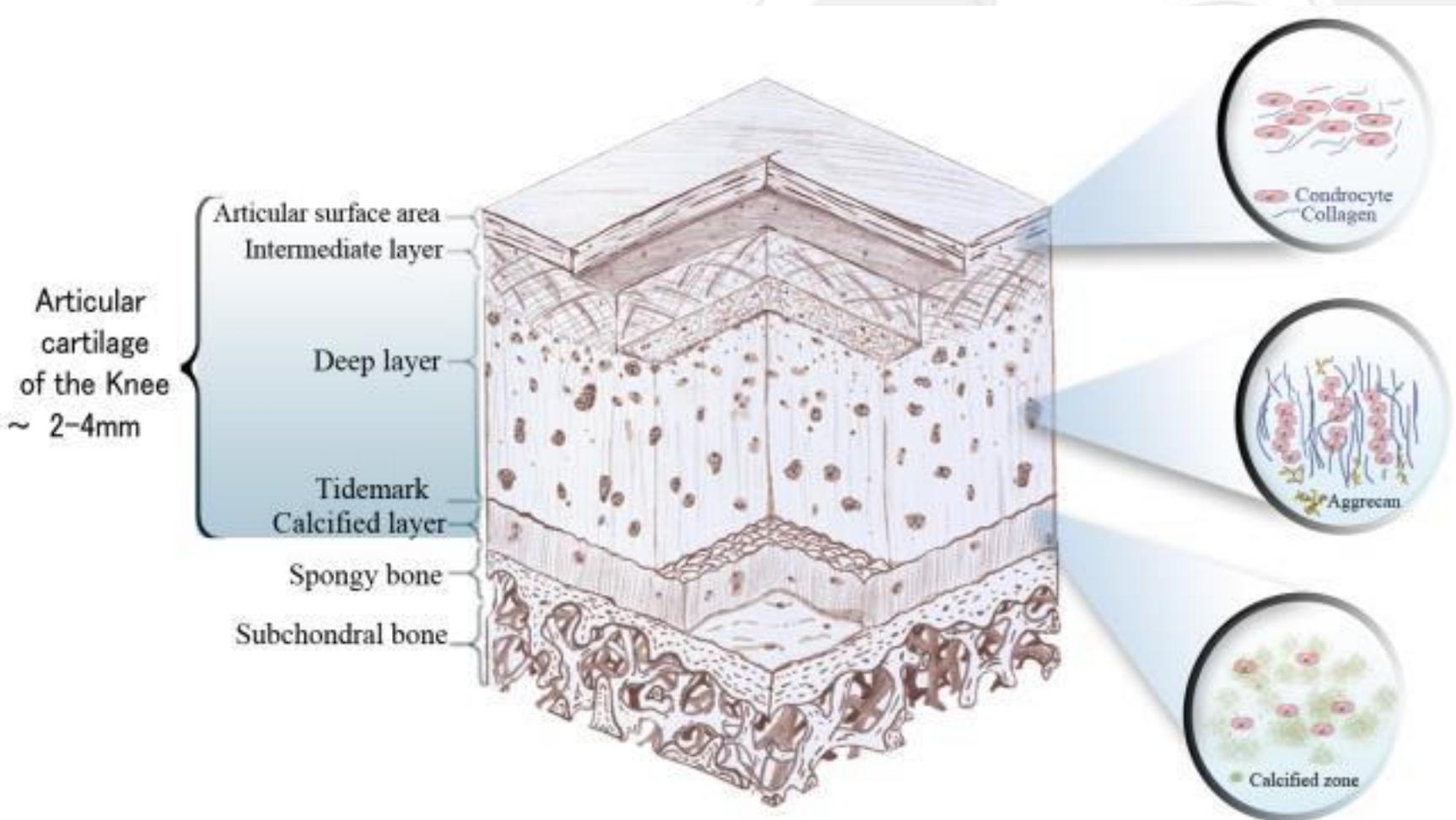


Pores

(Diameters smaller than cells)

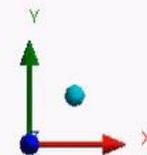
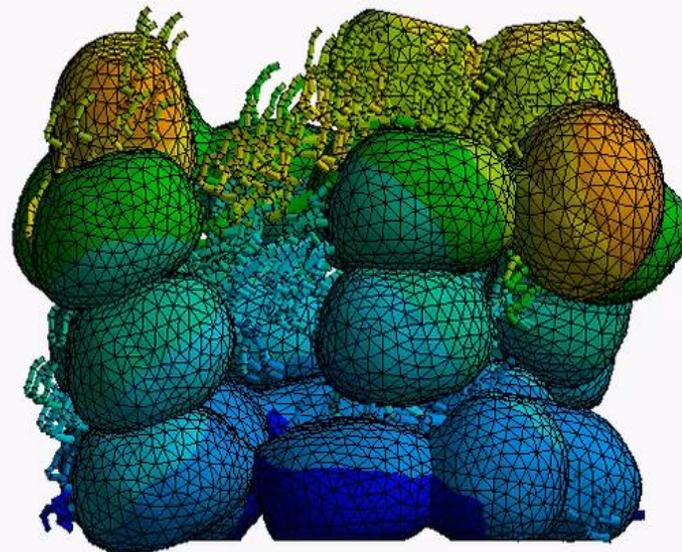
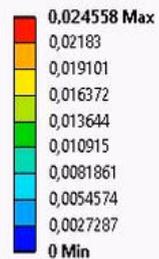


# Multiscale Simulation of Hierarchical Layers of the Articular Cartilage for Biofabrication

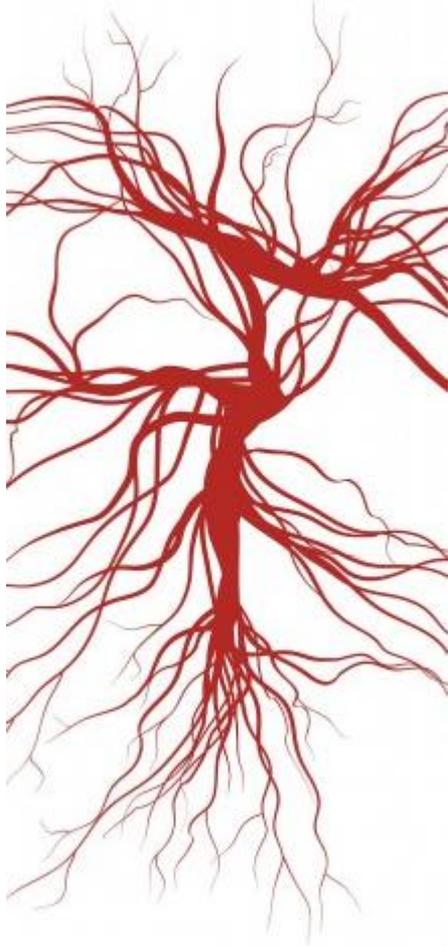


# Multiscale Simulation of Hierarchical Layers of the Articular Cartilage for Biofabrication

A: Static Structural  
Total Deformation  
Type: Total Deformation  
Unit: mm  
Time: 1



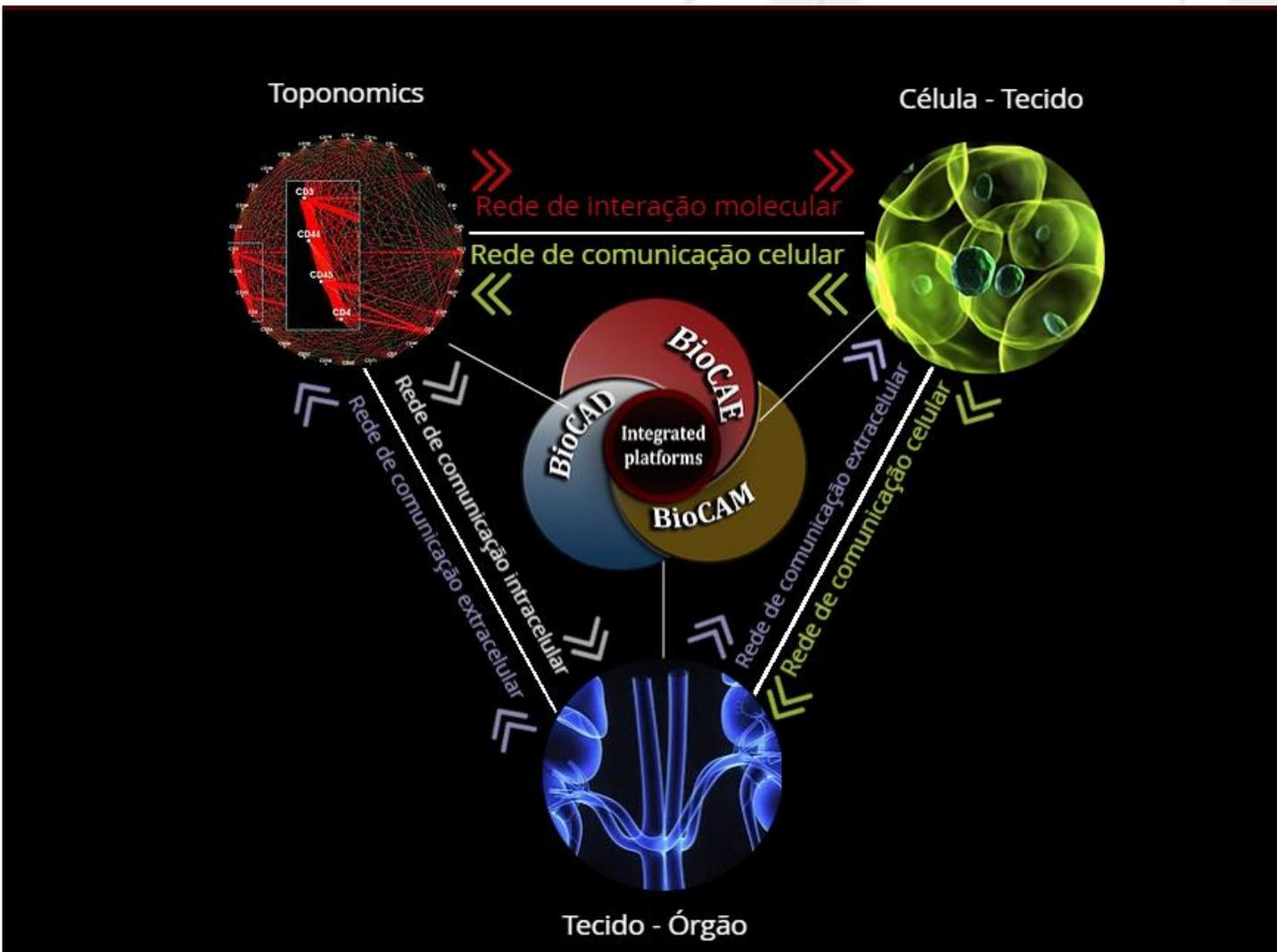
# Conclusões



- Uma melhor compreensão dos mecanismos pelos quais as células endoteliais se organizam em novos vasos sanguíneos é crucial quando visamos a regeneração tecidual;
- Modelos computacionais podem ser usados para simular sistemas complexos para a biofabricação;
- O desenvolvimento de plataformas integradas para a área biológica e médica é crucial para a evolução tecnológica atual;

**Evitando o uso de animais e custos excessivos com experimentação**

# Perspectivas



# Obrigada!



<http://www.biofabricacao.com>

MINISTÉRIO DA  
CIÊNCIA, TECNOLOGIA,  
INOVAÇÕES E COMUNICAÇÕES



<http://www.biofabricacao.com>

# Biofabricação de Tecidos e Órgãos

[Início](#)

[Biofabricação](#)

[Bioimpressão](#)

[Biologia Computacional](#)

[Trabalhos](#)

[Amigos da Pesquisa](#)

[Blog](#)

[Anuncie aqui](#)

[Contato](#)

[Members](#)

## Biofabricação

Biofabricação representa um conjunto de técnicas e métodos da engenharia, biologia, medicina, química, física, computação, ciência dos materiais, entre outras disciplinas, visando a construção e reconstrução de estruturas tridimensionais biológicas que atuarão no tratamento, na restauração e estruturação de tecidos e órgãos.

VIII Seminário em TI do PCI/CTI - Março/2017

MINISTÉRIO DA  
CIÊNCIA, TECNOLOGIA,  
INOVAÇÕES E COMUNICAÇÕES

