



termis.
AMERICAS

1st TERMIS-AM WORKSHOP

**TISSUE ENGINEERING AND
REGENERATIVE MEDICINE
INTERNATIONAL SOCIETY**

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

Janaina Dernowsek, PhD

Pesquisadora colaboradora

Núcleo de Tecnologias Tridimensionais – NT3D



Centro de
Tecnologia da
Informação
Renato Archer

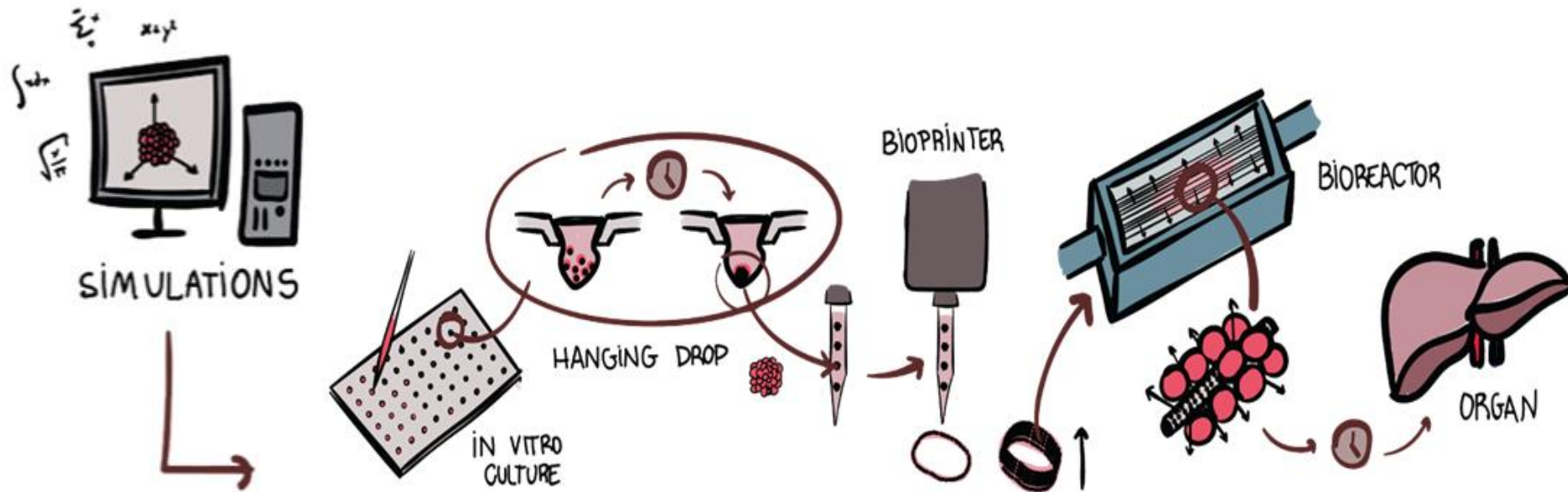


Tópicos

- **Apresentação;**
 - **Simulação computacional na Biofabricação;**
 - **Vantagens e Desvantagens;**
 - **Por que Simular? Quando Simular?**
- **Métodos utilizados;**
- **Perspectivas e Desafios.**



- Por que Simular na Biofabricação e Bioimpressão?



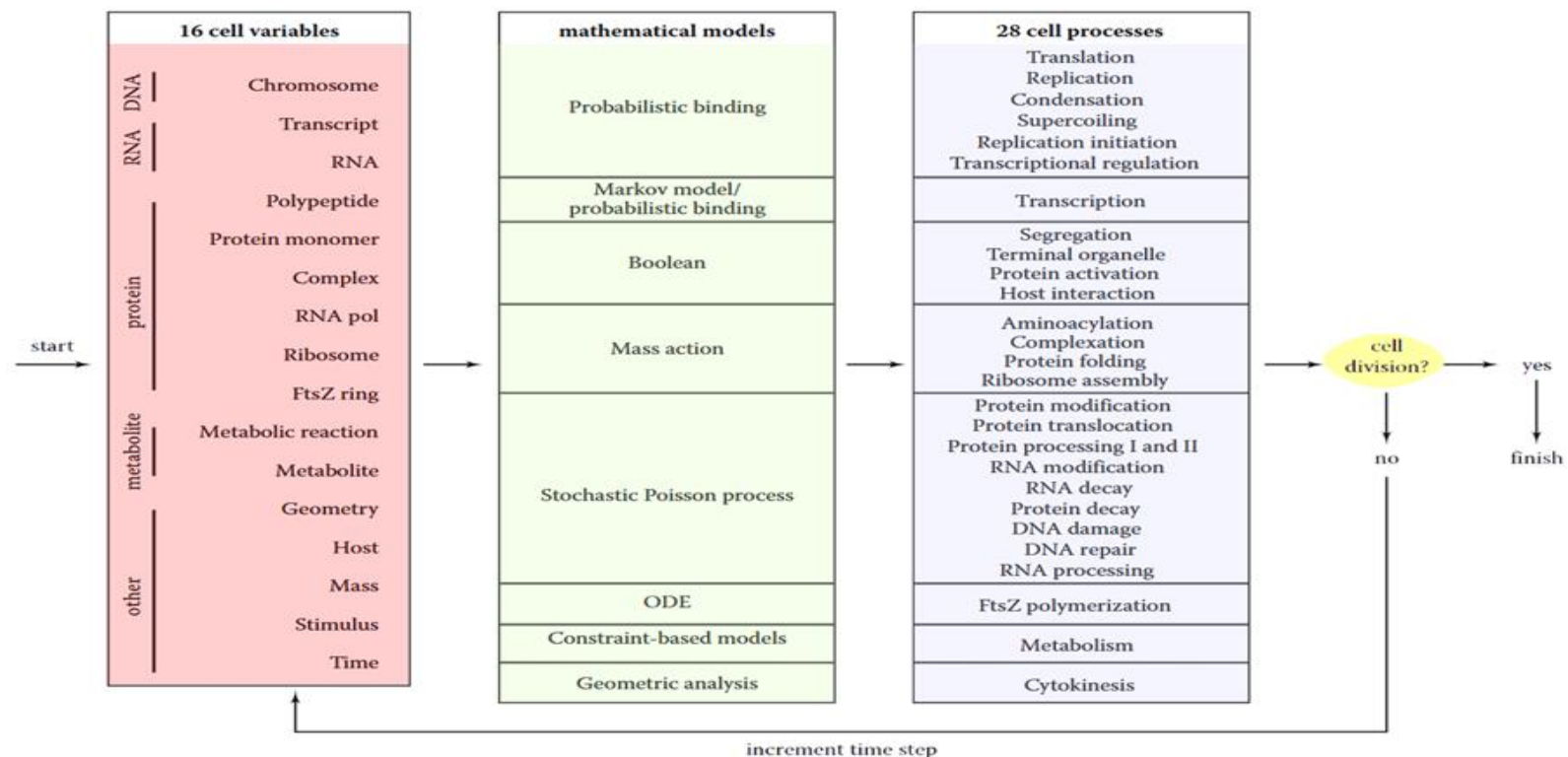
↑
Novos insights
Maior conhecimento

↓
Tempo
\$\$\$\$
Uso de Animais

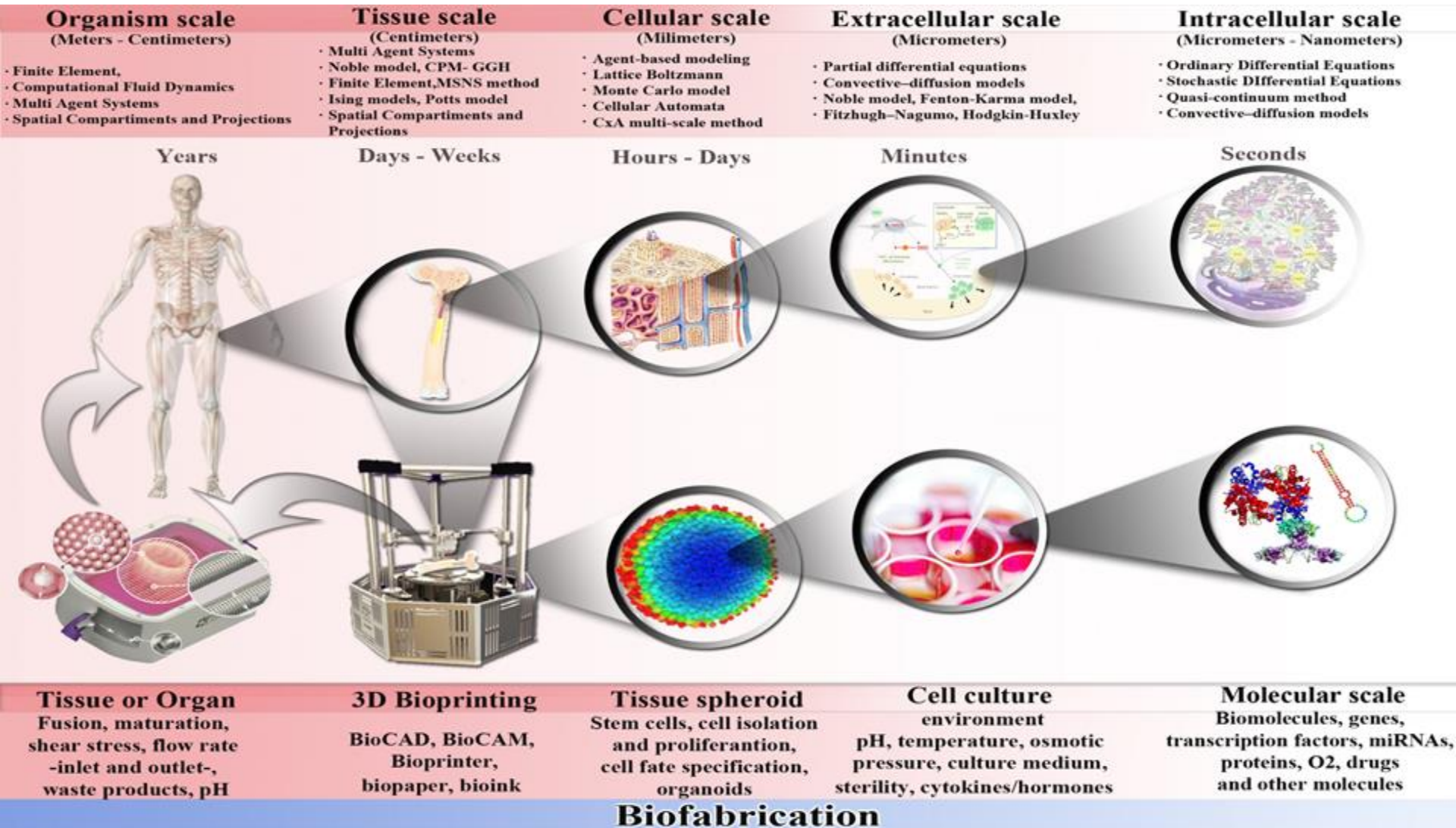


● Por que Simular na Biofabricação e Bioimpressão?

A simulação computacional é uma das ferramentas que pode ser utilizada para a aquisição, organização e construção de **conhecimento**.



Computational and mathematical methods to study complex models at several levels of biological organization



- Métodos usados para a Simulação na Biofabricação



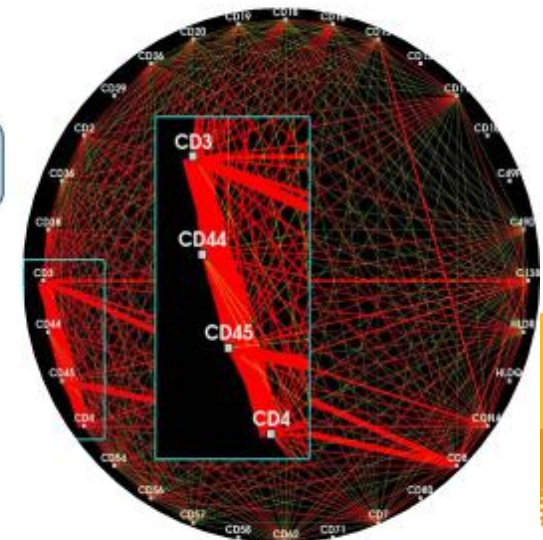
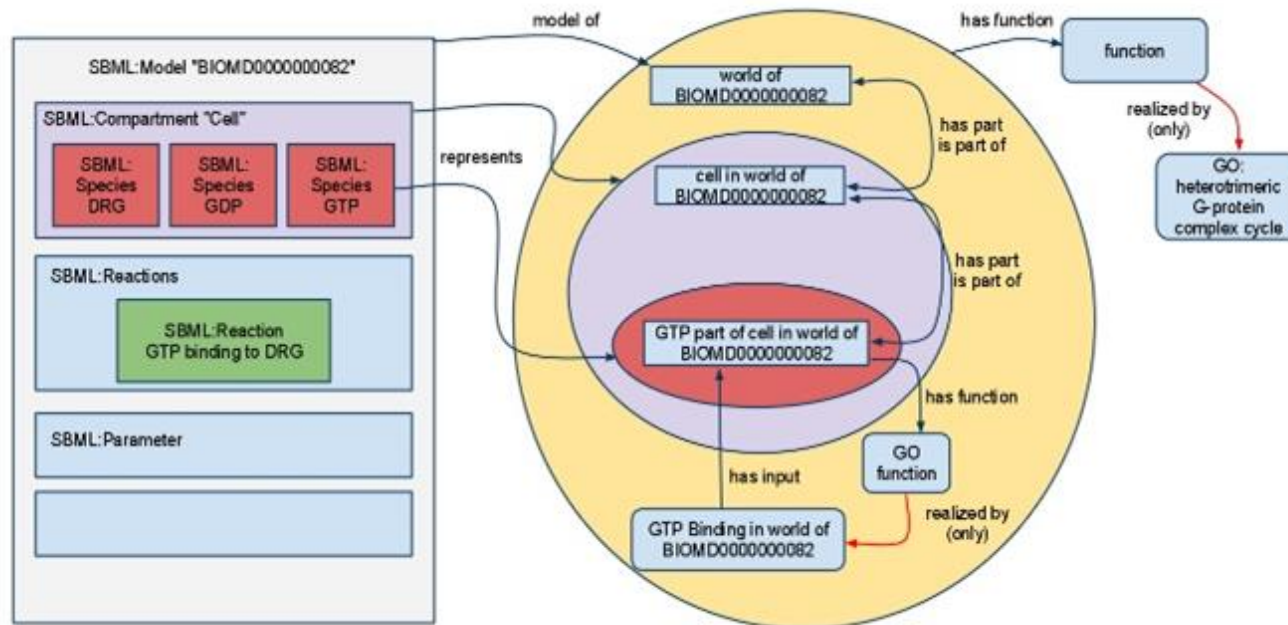
RhinoCeros[®]
NURBS modeling for Windows



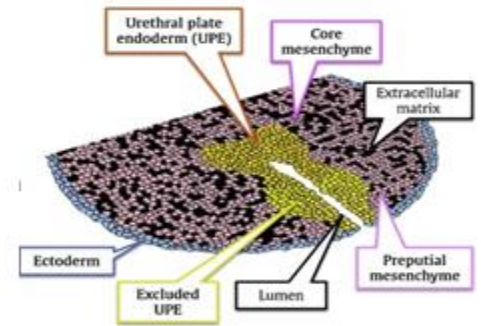
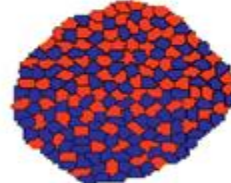
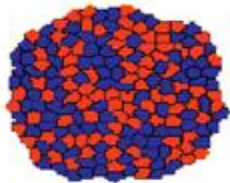
• Métodos usados para a Simulação na Biofabricação



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:

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

Plugins: módulos que calculam variações de energia ou monitoram eventos na grid virtual

Steppables: módulos que executam operações em células, não em pixels. Configura os parâmetros em resposta a eventos da simulação; carregam condições iniciais de simulação e salvam resultados.



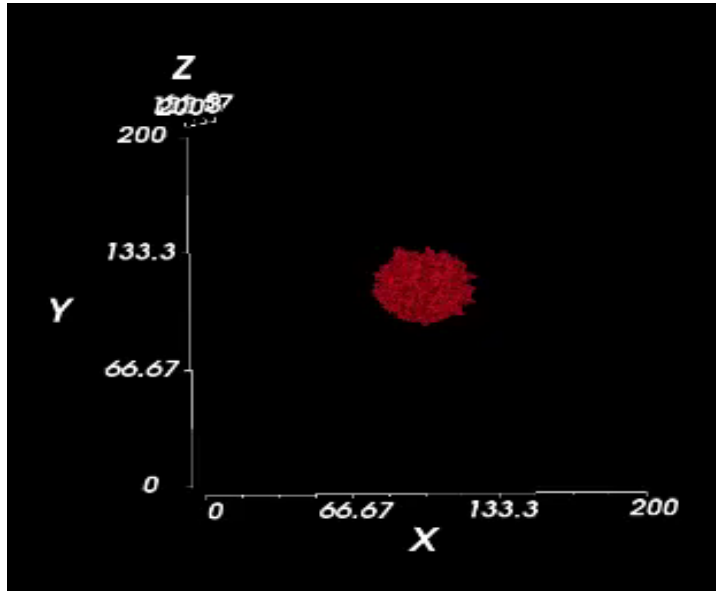
• Métodos usados para a Simulação na Biofabricação

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 (ΔH):

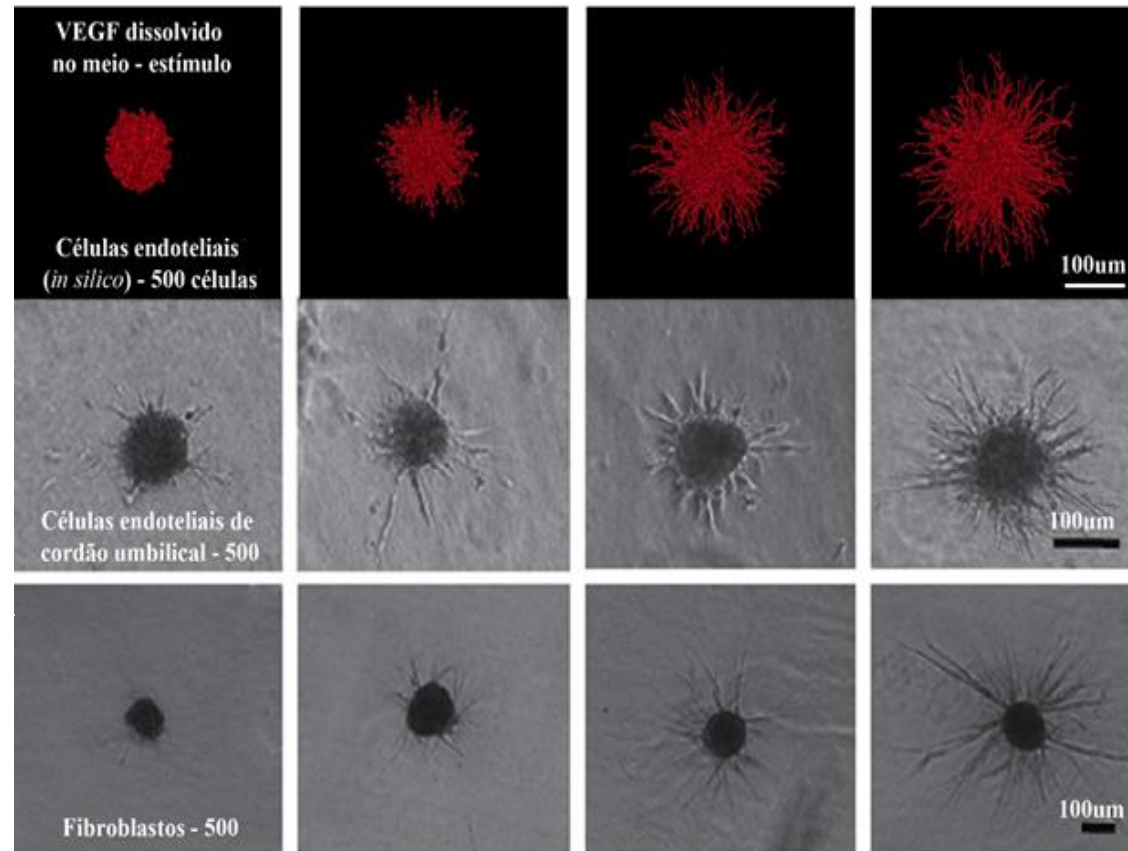


● Casos 1. Angiogenesis

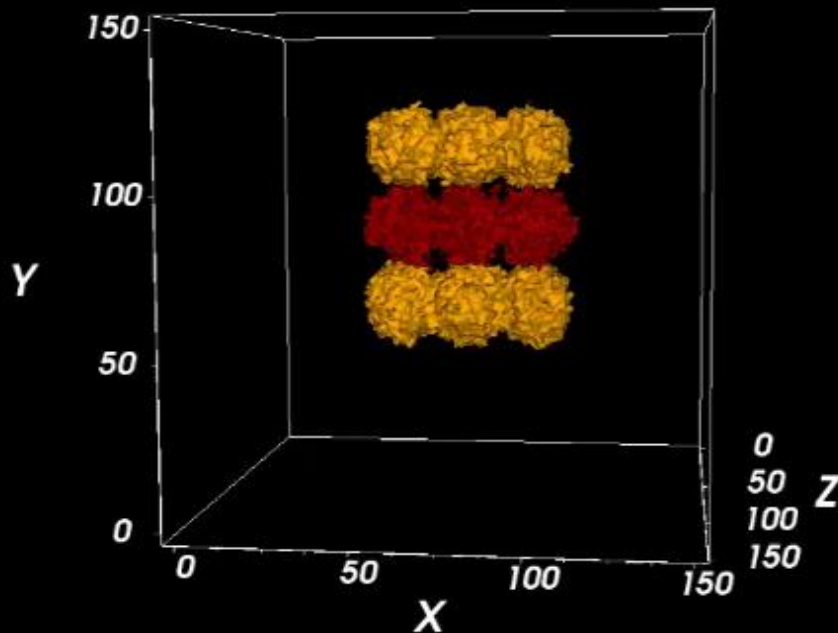


Processos envolvidos

- Angiogênese → Células endoteliais (CE)
 - Alongamento das CE
- Difusão de moléculas -
 - VEGF



- **Casos 2. Angiogenesis + Proliferating cells**

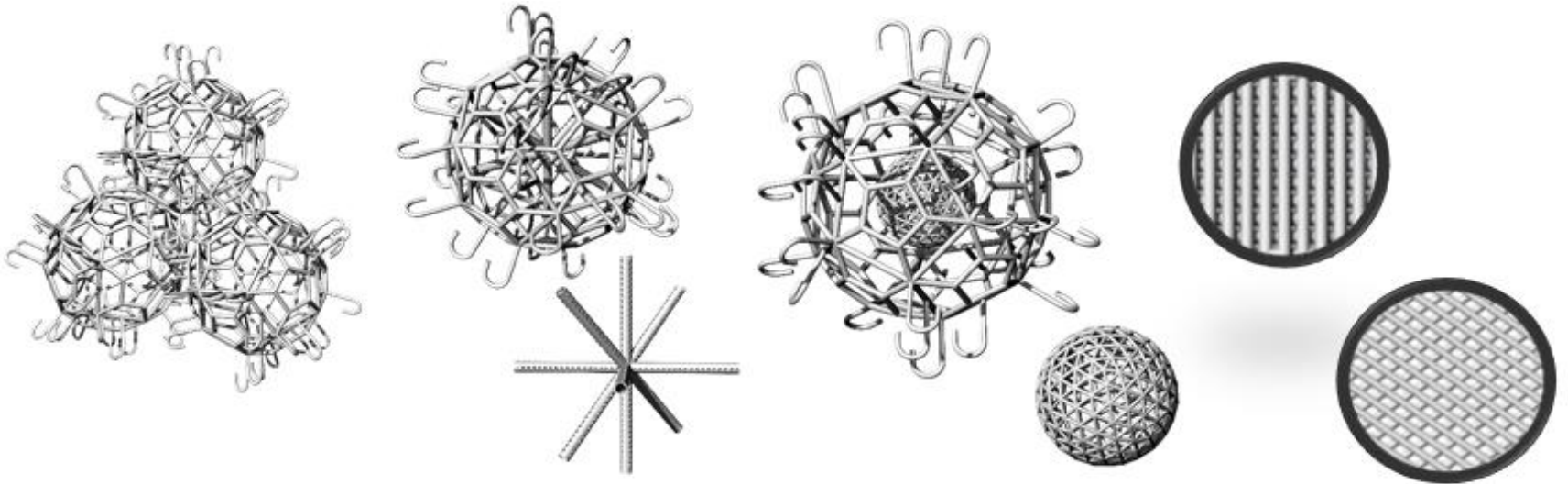


Processos envolvidos

- Proliferação celular → células proliferativas
- Angiogênese → Células endoteliais
- Difusão de moléculas -
 - VEGF
 - Glicose
 - Oxigênio

- Métodos usados para a Simulação na Biofabricação

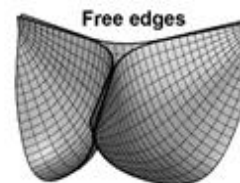
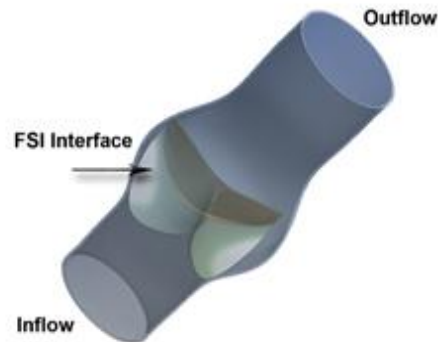
Scaffolds



Geometrias anatômicas



Rhinoceros®
NURBS modeling for Windows



- Métodos usados para a Simulação na Biofabricação

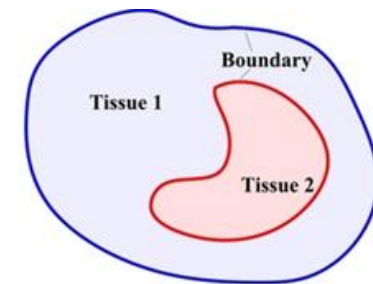


Método dos Elementos Finitos – MEF Dinâmica dos Fluidos - CFD

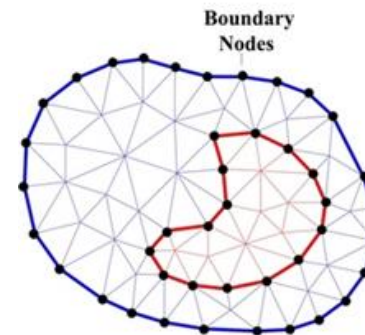
Resolução de Eq diferenciais pela
aproximação da solução contínua por
pequenas soluções discretas
aproximadas.

Discretização

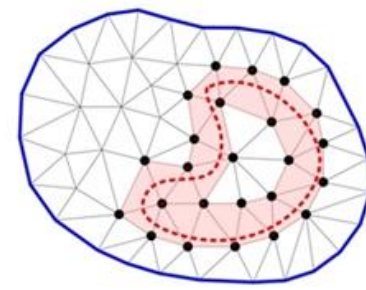
Dividir ou particionar um todo em partes com
menor complexidade, com a finalidade de
facilitar cálculos.



(a)



(b)



(c)

- Métodos usados para a Simulação na Biofabricação

ANSYS®



Technical Breadth

Simulation Process and Data Management

Meshing
2-way CAD interface

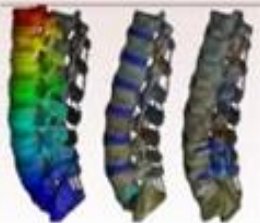
Simulation Project Management
Design Xploration

Engineering Knowledge
Management

HPC
More...

Structural

Large Displacements
Finite Strain
Contact
Multibody Dynamics
Random Vibration
Implicit & Explicit



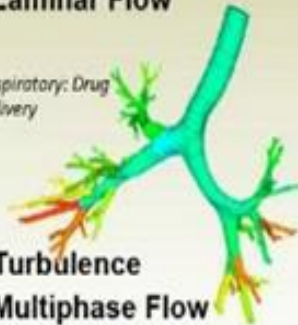
More...

Orthopedic: Spinal Disorders

Fluids

Compressible
Incompressible
Laminar Flow

Respiratory: Drug
Delivery



Turbulence
Multiphase Flow
Non-Newtonian Fluids

More...

Thermal

Conduction
Convection
Radiation
Phase Change
Mass Transport



Ophthalmology: Laser Surgery

More...

Electromagnetics

Quasi static (Low Freq)
Full Wave
Joule Heating

Diagnosis Equipment:
MRI Compatibility



Eddy currents
Current flow
Circuit Coupling

More...

System

Model-Based System
& Architecture Design

Cardiovascular:
System Modeling



Human Body Model
Reduced Order Model
Cardiovascular,
Skeleton, PKPD

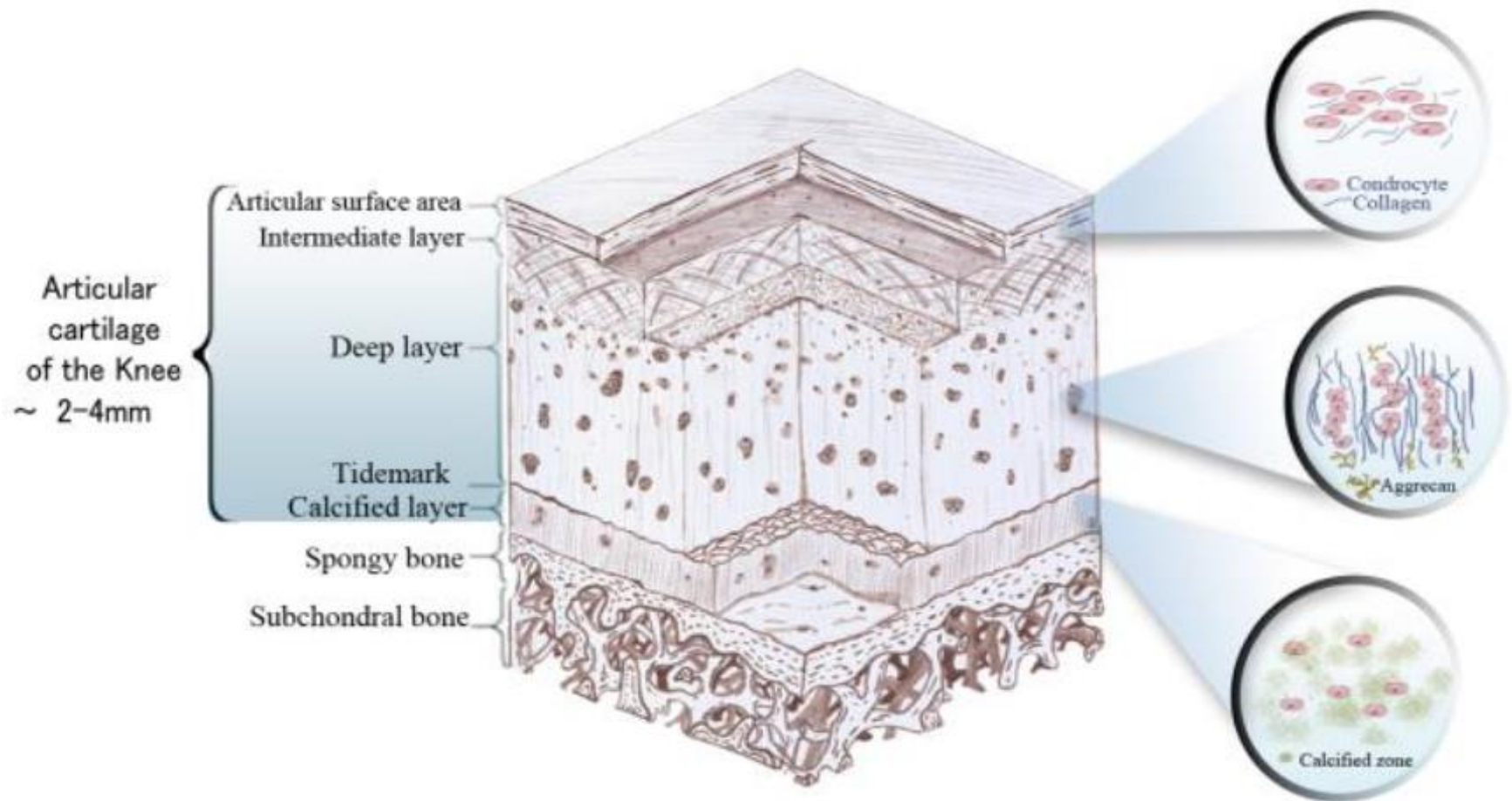
More...

Steady-State, Transient, Parameterized, Harmonic & Modal

Linear & Nonlinear

Technical Depth

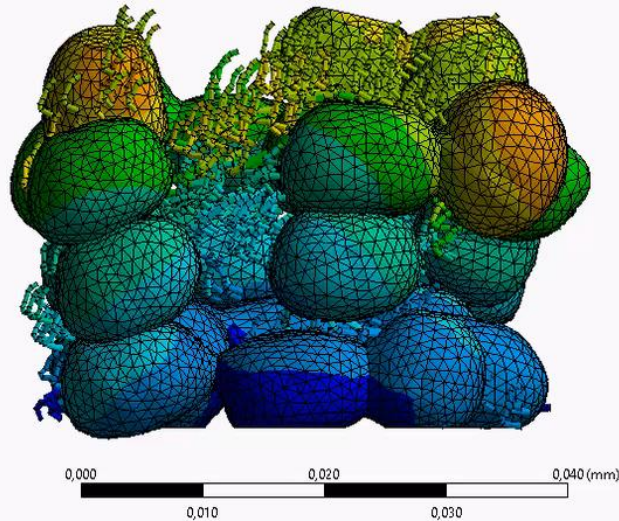
- **Caso . Multiscale Simulation of Hierarchical Layers of the Articular Cartilage for Biofabrication**



● Caso . Multiscale Simulation of Hierarchical Layers of the Articular Cartilage for Biofabrication

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

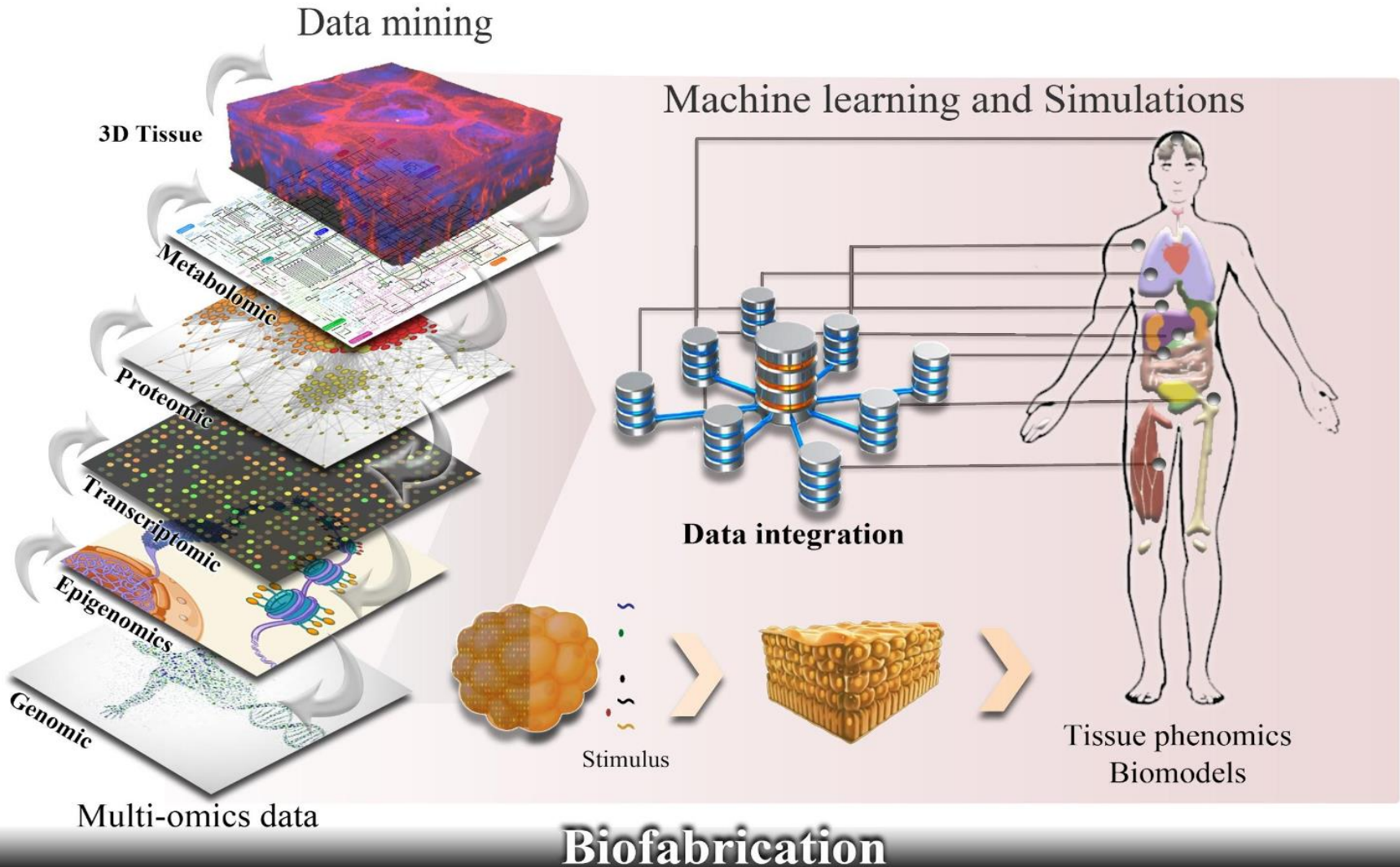
0,024558 Max
0,02183
0,019101
0,016372
0,013644
0,010915
0,0081861
0,0054574
0,0027287
0 Min



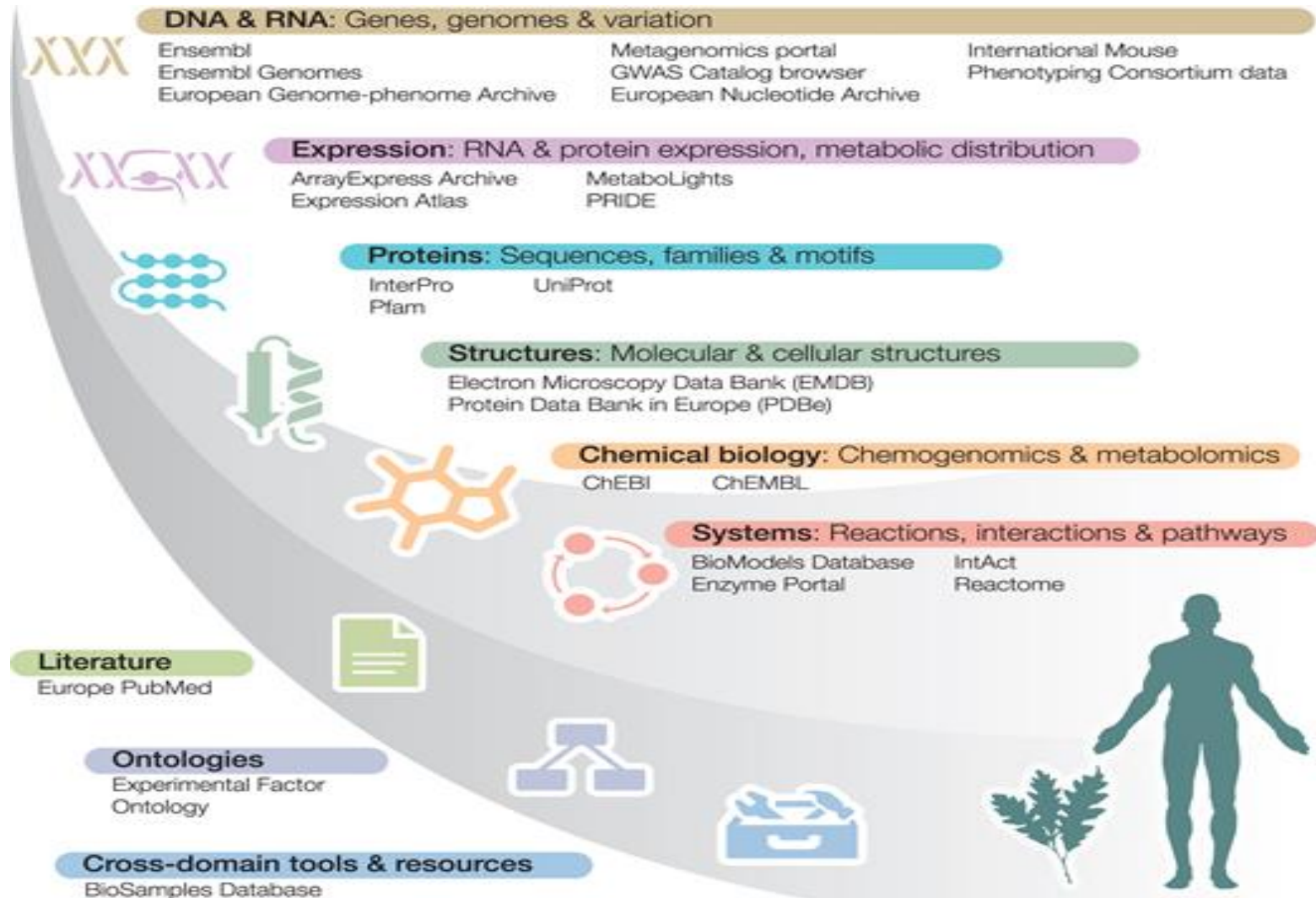
Processos envolvidos

- Papel das células e do colágeno frente a uma tensão
 - Tensão de cisalhamento
 - Deformação
 - Tensão mínima e máxima

- **FRAMEWORK para modelar e simular tecidos**



• Datos Biológicos

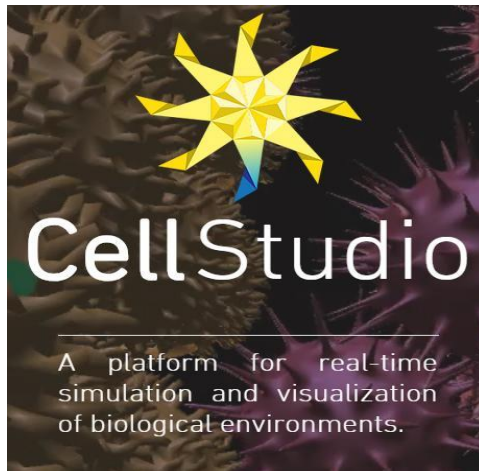


● FRAMEWORK para modelar e simular tecidos

	Name of systems	Biological scale	Paradigm	Visualization capabilities	Real-time interactivity	Features for scalability
	MSI ²⁸	Multiscale-cellular and intracellular	Agent-based	Non-real-time 3D	None	Parallelization
	EPISIM ^{29,30}	Multiscale-cellular and intracellular using COPASI	Multi paradigm	Real-time 2D and 3D	Simulation parameter control	Parallelization
	LINDSAY ³¹	Cellular	Agent-based	Real-time 3D visualization	Moving camera, simulation parameter control	Distributed computing
	SimuLife ³²	Cellular	“Reactive animation”	Real-time 3D	Moving camera, simulation parameter control	Client–server architecture on web
	FLAME-GPU ^{33–35}	Cellular, subcellular if linked to COPASI	Agent-based	3D visualization	In later versions	GPU used for non-graphical tasks
	Simmune ^{36,37}	Multiscale	Multi-paradigm–agent based, 3D grid	Non-graphical output of data	No	No
	C-ImmSim ³⁸	Multiscale–cellular and intracellular	Agent-based	Non-graphical output of data	No	No, but following system “ImmunoGrid” uses grid technologies for scalability ⁴⁵
	CellSys ³⁹	Cellular	Agent-based	Real-time 3D with medium field visualization	No	Parallelization using OpenMP
	Compucell3D ⁴⁰	Cellular	Cellular Potts model (CPM) or lattice-based Glazier–Graner–Hogeweg (GGH)	Real-time 3D	No	Parallelization using OpenMP

- **Cell studio: A platform for interactive, 3D graphical simulation of immunological processes**

Liberman et al., *APL BIOENGINEERING*, (2018)

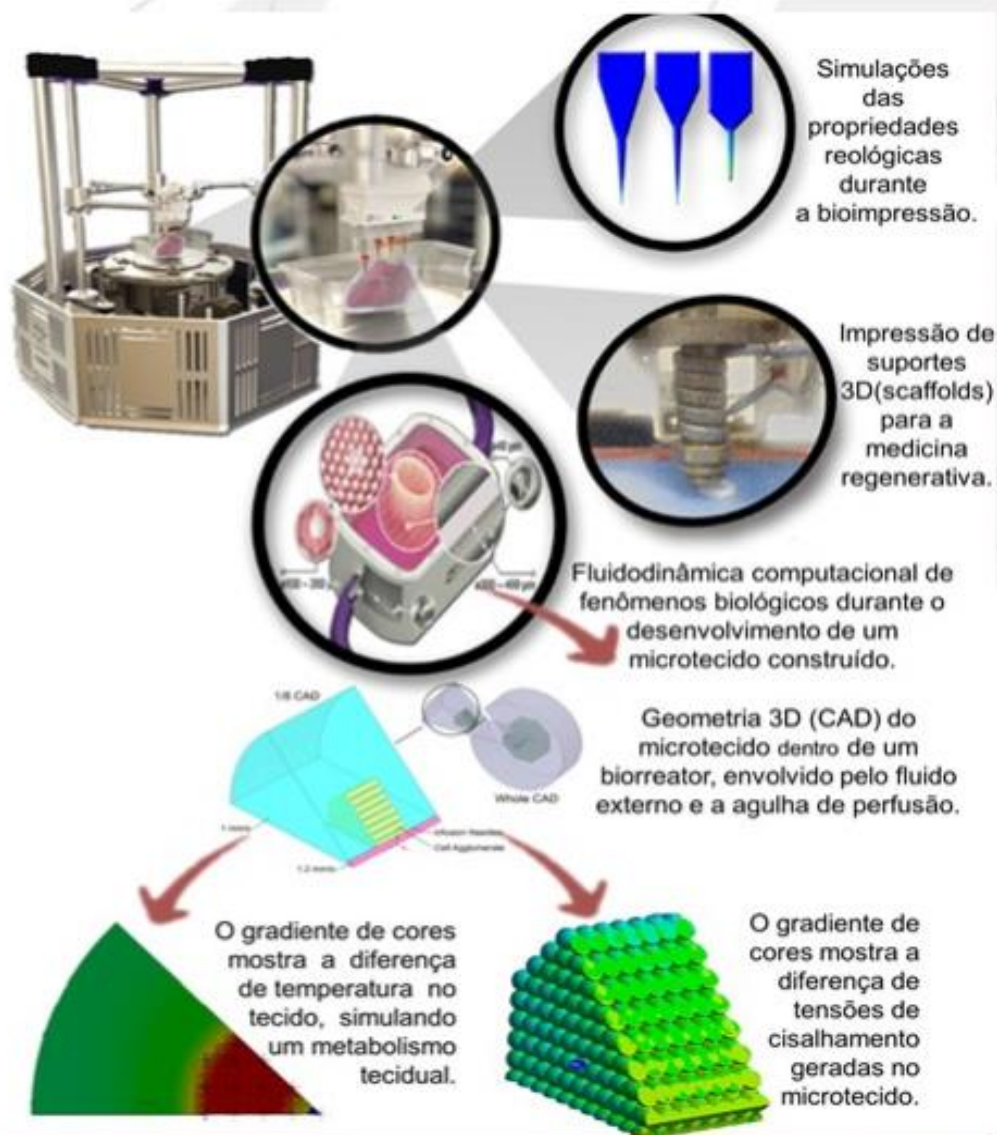
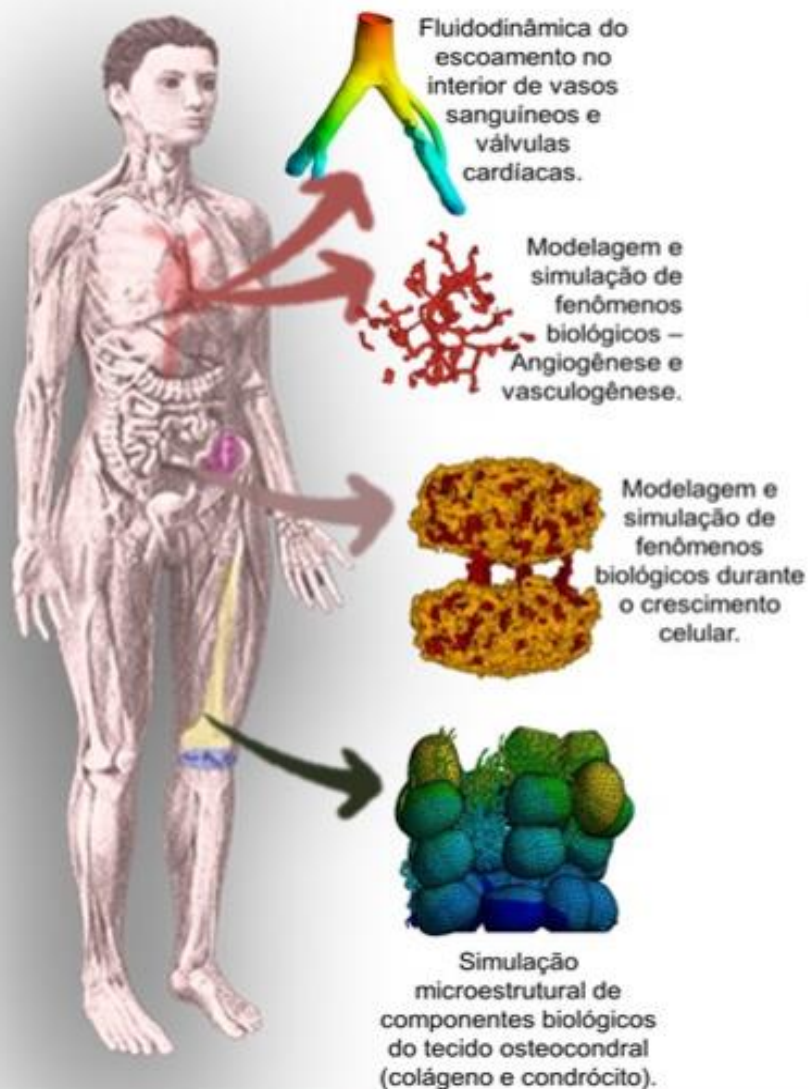


Cell studio is aimed at biologists, biophysicists and researchers in computational biology and systems biology, **and using it requires no coding training.**

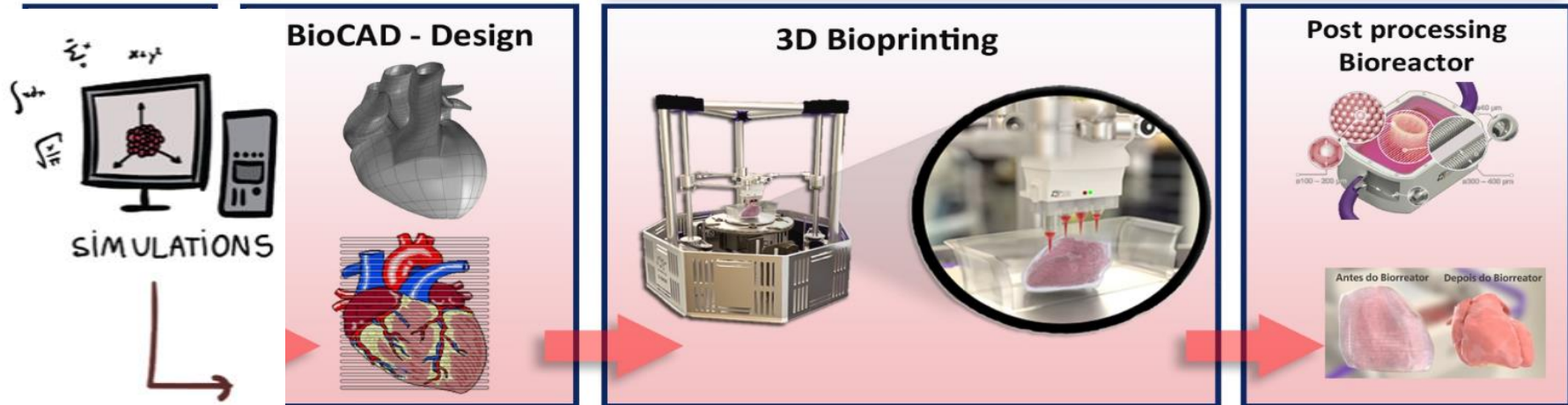
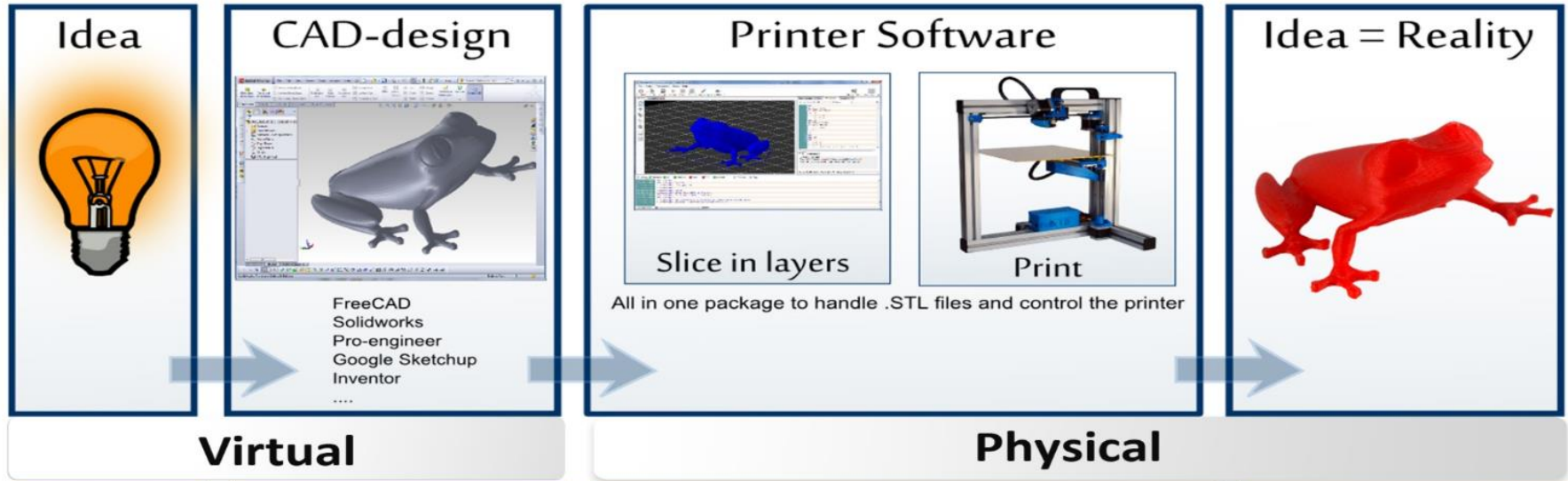
Using an intuitive graphical user interface, users can feed biological data about an experimental system, be it a patch of a tissue or a tissue culture;

Users can stop the experiment, rewind, change the point of view, or intervene by injecting molecules of any kind. While the experiment is running, graphs that plot the dynamics of cellular populations, phenotypes, expression levels or levels of secreted molecules are displayed.

No Brasil - CTI Renato Archer



● Por que Simular na Bioimpressão?



- Por que Simular na Biofabricação e Bioimpressão?



↑
Novos insights
Maior conhecimento

↓
Tempo
\$\$\$\$
Uso de Animais



● Conclusão

- 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;
- **AEvitando o uso de animais e custos excessivos com experimentação**



<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.



Thank you for your kind attention!





termis.
AMERICAS

1st TERMIS-AM WORKSHOP

**TISSUE ENGINEERING AND
REGENERATIVE MEDICINE
INTERNATIONAL SOCIETY**