

IMPACTO DA COMPRESSÃO NA MIGRAÇÃO CELULAR E DIFUSÃO DE VEGF: UMA ABORDAGEM COMPUTACIONAL

Ana Guerra¹, Jorge Belinha², Christiane Salgado³, Fernando Jorge Monteiro³ e Renato Natal Jorge⁴

¹ INEGI – Institute of Science and Innovation in Mechanical and Industrial Engineering, Portugal

² Mechanical Engineering Department, Polytechnic of Porto (ISEP), Portugal

³ i3S – Institute for Research & Innovation in Health, Portugal

⁴ Mechanical Engineering Department, FEUP, Portugal

aguerra@inegi.up.pt; job@isep.ipp.pt; csalgado@ineb.up.pt; fjmont@fe.up.pt; rnatal@fe.up.pt

PALAVRAS-CHAVE: Angiogénese, Modelação computacional, Métodos sem malha.

1 INTRODUÇÃO

A angiogénese, o processo de formação de novos vasos sanguíneos a partir de vasos pré-existent, desempenha um papel crucial em várias condições fisiológicas e patológicas. A interação entre fatores mecânicos e biológicos que promovem a angiogénese torna esse processo complexo. As forças mecânicas, como a compressão, têm um impacto significativo neste processo [1]. Neste estudo, recorreremos a simulações computacionais para analisar o efeito da compressão na angiogénese, com especial enfoque na difusão do fator de crescimento do endotelial vascular (VEGF) e na formação de redes capilares.

2 MÉTODOS

O Método de Interpolação de Pontos Radiais (RPIM) foi utilizado para a simulação computacional, incorporando a difusão química do VEGF para regular a migração das células endoteliais. O modelo numérico incluiu equações de reação-difusão, definição da geometria do domínio e aplicação de cargas mecânicas. Para simular a angiogénese, foi implementada uma modulação do crescimento da rede capilar. Os efeitos da compressão foram analisados pela modificação das regras de ramificação, conforme descrito em estudos anteriores [2].

3 RESULTADOS

Os resultados numéricos revelaram que a compressão reduziu o coeficiente de difusão do VEGF, o que impactou negativamente a sua concentração. Como consequência, a migração das células endoteliais foi desviada para longe das regiões comprimidas. Embora estudos anteriores já tenham explorado o efeito da compressão na angiogénese, a influência específica no coeficiente de difusão do VEGF não tinha sido abordada até ao momento.

Para preencher essa lacuna, realizámos quatro simulações, variando a localização do vaso parental, a área de libertação de VEGF e o número inicial de células germinativas. Os resultados indicaram que a compressão favoreceu a angiogénese, aumentando a densidade da rede capilar nas zonas comprimidas. Esta conclusão foi corroborada por análises quantitativas do comprimento total dos vasos e do número total de ramificações, Figura 1.

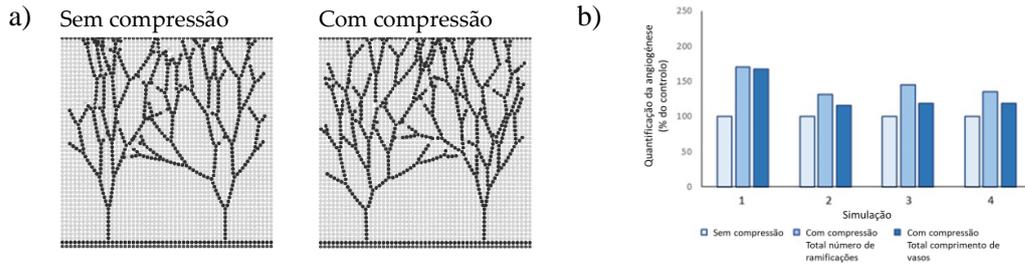


Figura 1 – a) Resultados finais da simulação com o vaso-mãe posicionado no limite inferior do domínio e a região de libertação de VEGF localizada na fronteira superior, incluindo duas células iniciais. Dimensões da imagem: 5 mm × 5 mm. b) Quantificação total do número de ramificações e comprimento total dos vasos formados, apresentados como percentagem em relação ao controlo.

4 DISCUSSÃO

Este estudo evidenciou o impacto das forças mecânicas, nomeadamente da compressão, na angiogénese. A compressão não só reduziu o coeficiente de difusão do VEGF, alterando a sua concentração, como também modificou os padrões de migração das células endoteliais. Os resultados numéricos obtidos estão de acordo com dados experimentais [3, 4], salientando a relevância da regulação mecânica na angiogénese.

Em suma, este trabalho clarificou a interação entre forças mecânicas e a angiogénese. O estudo do efeito da compressão na angiogénese tem implicações importantes para a engenharia de tecidos, cicatrização de feridas e medicina regenerativa, abrindo novas perspetivas para o tratamento de doenças relacionadas com a angiogénese. Este estudo fornece informações relevantes e sublinha a necessidade de investigação contínua para aumentar a robustez e aplicabilidade das conclusões obtidas.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem o financiamento concedido pelo Ministério da Ciência, Tecnologia e Ensino Superior - Fundação para a Ciência e a Tecnologia (Portugal), ao abrigo do projeto PTDC/EME-APL/3058/2021 (DOI: 10.54499/PTDC/EME-APL/3058/2021). Adicionalmente, os autores agradecem o financiamento concedido pelo LAETA, projeto UIDB/50022/2020.

REFERÊNCIAS

- [1] M. Kretschmer, D. Rüdiger, S. Zahler. “Mechanical Aspects of Angiogenesis”. *Cancers*, vol. 13, pp. 4987, 2021.
- [2] A. Guerra, J. Belinha, N. Mangir, S. Macneil, R. Natal Jorge. “Simulation of the process of angiogenesis: Quantification and assessment of vascular patterning in the chicken chorioallantoic membrane”, *Computers in Biology and Medicine*, vol. 136, pp. 104647, 2021.
- [3] D. Yoshino, M. Sato. “Early-Stage Dynamics in Vascular Endothelial Cells Exposed to Hydrostatic Pressure”, *Journal of Biomechanical Engineering*, vol. 141, pp. 091006, 2019.
- [4] M.A. Ruehle, E.A. Eastburn, S.A. LaBelle, L. Krishnan, J.A. Weiss, et al. “Extracellular matrix compression temporally regulates microvascular angiogenesis”, *Science Advances*, vol. 6, 2020.