

# De la realidad histológica a la metabólica: desentrañando la respuesta celular a partir de la evolución de cultivos celulares utilizando redes neuronales guiadas por la física.

Jacobo Ayensa-Jiménez<sup>1\*</sup>, Mohamed H. Doweidar<sup>2</sup>, Manuel Dobaré<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Tissue Microenvironment Lab (TMELab)

Instituto de Investigación en Ingeniería de Aragón (I3A)

Universidad de Zaragoza, Mariano Esquillor s/n, 50018, Zaragoza, Spain.

<sup>2</sup> Applied Mechanics and Bioengineering (AMB)

Instituto de Investigación en Ingeniería de Aragón (I3A)

Universidad de Zaragoza, María de Luna s/n, Edificio Betancourt, 50018, Zaragoza, Spain

Tel. +34-976762707, \*e-mail: [jacoboaj@unizar.es](mailto:jacoboaj@unizar.es)

## Resumen

La combinación de medidas en dispositivos microfluídicos con técnicas de inteligencia artificial permite estudiar fenómenos celulares complejos difíciles de encarar con los métodos tradicionales. En este trabajo se usan redes neuronales guiadas por la física para explicar los cambios metabólicos celulares y predecir el comportamiento de cultivos de glioblastoma ante estímulos variables, dando los primeros pasos hacia la medicina *in silico* personalizada.

## Introducción

Los modelos matemáticos que describen procesos biológicos, como la evolución de tumores, son altamente no lineales, consideran muchos fenómenos acoplados e involucran un gran número de parámetros, que deben inferirse a partir de datos experimentales. En particular, el cambiante microentorno tumoral desencadena cambios en el metabolismo celular que, o bien se desconocen, o bien no se describen con precisión en la literatura en términos de relaciones matemáticas sencillas. Esto se debe principalmente a la dificultad de aislar efectos en los experimentos, lo que dificulta la definición y ajuste de relaciones paramétricas en el sentido tradicional. En consecuencia, construir Gemelos Digitales en biotecnología y biomedicina es un desafío y requiere tanto de la adquisición masiva de datos mediante instrumentación y tecnología adecuada, como del uso de poderosas técnicas de aprendizaje.

El auge en el desarrollo de la microfluídica, capaz de reproducir *in vitro* el microambiente celular tridimensional, facilita la obtención de datos experimentales, como la evolución espacial de cultivos celulares bajo ciertos estímulos, y acerca la investigación en biología al paradigma de la ciencia

de datos [1]. Como los experimentos se llevan a cabo en condiciones muy controladas, se conoce la mayor parte de la física que impulsa la evolución del cultivo celular, excepto, en todo, caso algunos mecanismos concretos que son los que se pretenden estudiar. De hecho, es común centrar el interés científico en un mecanismo biológico particular, como la respuesta de los cultivos celulares a la falta de oxígeno (hipoxia). Este mecanismo ha resultado ser extremadamente importante en la progresión de un tumor en particular, el glioblastoma (GBM), el tumor cerebral más común y más letal de entre los tumores del sistema nervioso primario [2]. Las células varían su actividad migratoria y proliferativa en función de los niveles de oxígeno, lo que se conoce como el paradigma de *Go or Grow* y que a gran escala condiciona el desarrollo del tumor [3].

Aunque algunos modelos recientes han proporcionado resultados parcialmente satisfactorios [4], no existe consenso científico sobre como modelar este fenómeno, desde el punto de vista de una ecuación de estado macroscópica poblacional, ya que la cascada metabólica que lo ocasiona está en investigación y es complicado establecer hoy un modelo mecanístico preciso.

## Metodología

En este trabajo, se ha usado el reciente concepto de Red Neuronal Guiada por la Física con Variables Internas [5] para abordar el problema de la evolución del GBM en dispositivos microfluídicos. El modelo matemático es:

$$\begin{aligned}\frac{\partial C_n}{\partial t} &= \frac{\partial}{\partial x} \left( D_n \frac{\partial C_n}{\partial x} - \Pi_{go} \chi_n \frac{\partial O_2}{\partial x} C_n \right) \\ &\quad + \frac{1}{\tau_n} \Pi_{gr} \left( 1 - \frac{C_n}{C_{sat}} \right) C_n \\ \frac{\partial O_2}{\partial t} &= D_{O_2} \frac{\partial^2 O_2}{\partial x^2} - \frac{\alpha_n O_2}{K_m + O_2} C_n\end{aligned}$$

Las dos ecuaciones anteriores se refieren a la evolución de la concentración de células tumorales y de oxígeno respectivamente, siendo  $D_n$ ,  $\chi_n$ ,  $\tau_n$ ,  $C_{sat}$ ,  $D_{O_2}$ ,  $\alpha_n$  y  $K_m$  coeficientes que pueden encontrarse en la literatura, y  $\Pi_{go} = \Pi_{go}(O_2)$  y  $\Pi_{gr} = \Pi_{gr}(O_2)$  dos funciones de corrección no lineales que regulan la activación de los fenómenos de migración y proliferación, respectivamente. Estas dos últimas dependencias funcionales se representan mediante sendos perceptrones multicapa.

Posteriormente a la discretización del problema, se define una red que calcula los perfiles de células y oxígeno en un determinado instante a partir del anterior (red predictiva), de forma que una componente de ésta es la red neuronal  $O_2 \mapsto (\Pi_{go}, \Pi_{gr})$  (red explicativa). La red híbrida se entrena utilizando los algoritmos y el *software* habitual en aprendizaje automático. Al final del entrenamiento no solo se puede predecir la evolución de las variables, sino que se dispone de una representación de la relación  $O_2 \mapsto (\Pi_{go}, \Pi_{gr})$  que modela el cambio de metabolismo celular ante un estímulo variable de oxígeno.

## Resultados

Una vez entrenada la red híbrida, se dispone de una herramienta que es capaz de predecir la evolución del cultivo y explicar los cambios metabólicos. La Figura 1a muestra como se puede predecir la evolución de la población celular después de un determinado tiempo ante un gradiente de oxígeno para cinco posibles modelos *Go or Grow* subyacentes (que pueden identificarse con líneas celulares diferentes). Además, la Figura 1b ilustra el poder explicativo de la red, comparando el modelo aprendido con el subyacente, para dos casos diferentes. Las predicciones son extrapolables a condiciones de contorno cualesquiera.

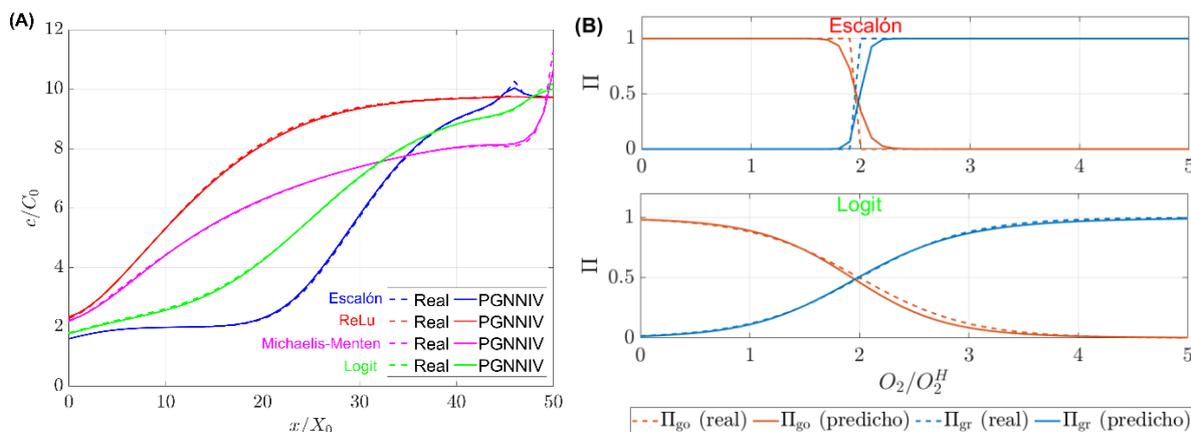


Figura 1. Ilustración del poder (A) predictivo y (B) explicativo de la metodología.

## Conclusiones

En este trabajo se ha utilizado el reciente concepto de red neuronal guiada por la física para ilustrar como se puede desentrañar el cambio metabólico celular en respuesta a un estímulo externo (en este caso, el oxígeno) y disponer de un gemelo digital capaz de predecir la evolución de una población celular ante estímulos variables.

Esta flexibilidad permite que la metodología sea de ayuda en el diseño *in silico* de fármacos o terapias, dando así los primeros pasos hacia la medicina personalizada.

## REFERENCIAS

- [1]. GALAN, E.A. et al. Intelligent microfluidics: The convergence of machine learning and microfluidics in materials science and biomedicine. *Matter*, 2020, vol. 3, no 6, p. 1893-1922.
- [2]. STANKOVIĆ, T. et al. In vitro biomimetic models for glioblastoma-a promising tool for drug response studies. *Drug Resistance Updates*, 2021, vol. 55, p. 100753.
- [3]. HATZIKIROU, H. et al. 'Go or grow': the key to the emergence of invasion in tumour progression? *Mathematical medicine and biology: a journal of the IMA*, 2012, vol. 29, no 1, p. 49-65.
- [4]. AYENSA-JIMÉNEZ, J. et al. Mathematical formulation and parametric analysis of in vitro cell models in microfluidic devices: application to different stages of glioblastoma evolution. *Scientific Reports*, 2020, vol. 10, no 1, p. 1-21.
- [5]. AYENSA-JIMÉNEZ, J. et al. Prediction and identification of physical systems by means of Physically-Guided Neural Networks with meaningful internal layers. *Computer Methods in Applied Mechanics and Engineering*, 2021, vol. 381, p. 113816.