

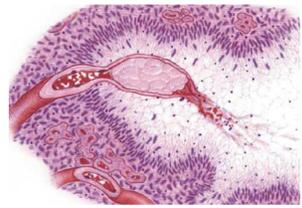
## De la realidad histológica a la metabólica

### 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 Doblaré<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Tissue Microenvironment Lab (TME Lab) <sup>2</sup>Applied Mechanics and Bioengineering (AMB) Instituto de Investigación en Ingeniería de Aragón (I3A), Universidad de Zaragoza

#### Introducción



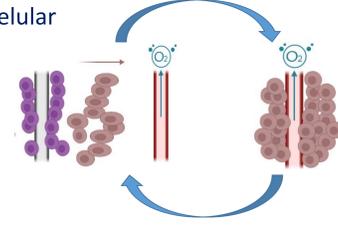
Escala tisular

Formación de pseudoepitelizadas y núcleos necróticos

¿Cómo es el cambio metabólico en la célula en función de los niveles de oxígeno?

Mecanismo *go or grow*: las células migran hacia los vasos oxigenados y proliferan cerca de ellos

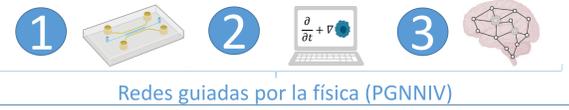
Escala celular



Cambio metabólico de la población celular entre actividad migratoria y proliferativa

#### Objetivos

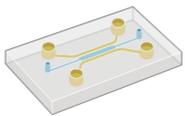
- Metodología híbrida que combine las técnicas de aprendizaje automático con los modelos biomatemáticos de evolución.
- Capaz de extrapolar información a partir de mediciones experimentales en dispositivos microfluídicos.
- Permita tanto desentrañar los cambios metabólicos celulares como predecir la evolución de los cultivos.
- Funcione para condiciones y estímulos cualesquiera y permita inferior conocimiento del paciente específico.



Redes guiadas por la física (PGNNIV)

#### Metodología

Dispositivos microfluídicos



1 PGNNIV

Modelo matemático

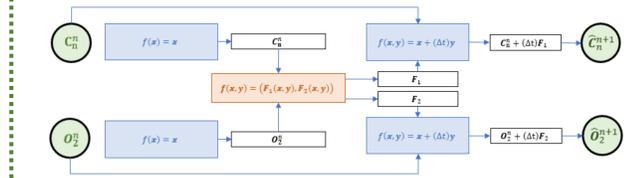
$$\frac{\partial}{\partial t} + \nabla$$

2

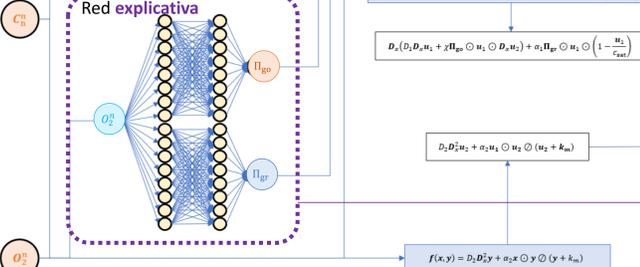
$$\frac{\partial C_n}{\partial t} = D_n \frac{\partial^2 C_n}{\partial x^2} - \frac{\partial}{\partial x} \left( K_n C_n \Pi_{go} \frac{\partial O_2}{\partial x} \right) + \frac{1}{\tau_n} \Pi_{gr} \left( 1 - \frac{C_n}{C_{sat}} \right) C_n$$

$$\frac{\partial O_2}{\partial t} = D_{O_2} \frac{\partial^2 O_2}{\partial x^2} - \alpha_n \frac{C_n}{O_2 + O_2^m} C_n$$

Red predictiva

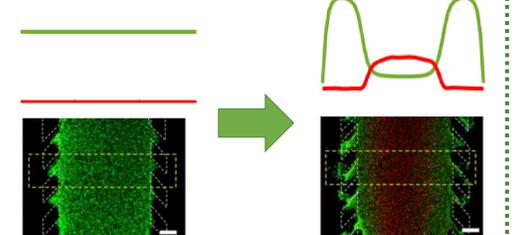


Red explicativa

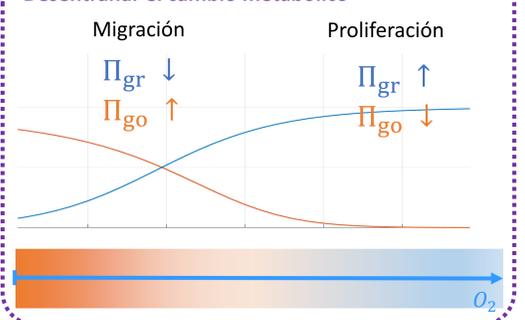


3 Redes neuronales

Predecir la evolución del cultivo

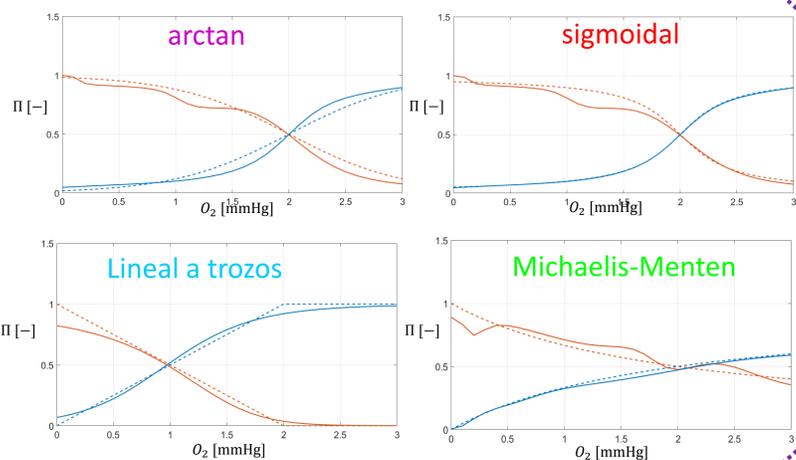


Desentrañar el cambio metabólico



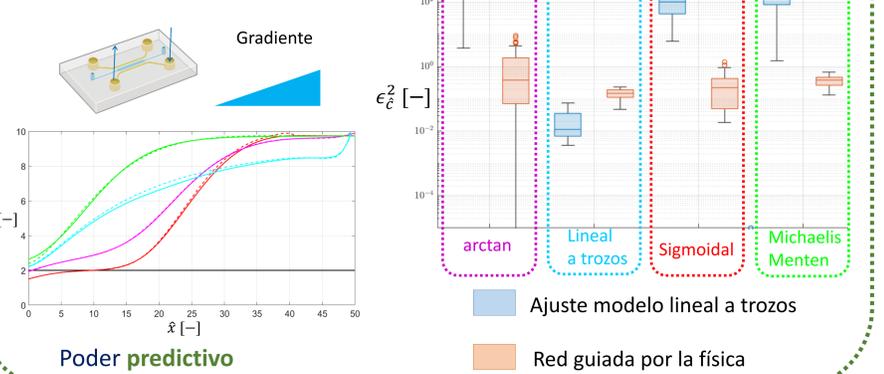
#### Resultados

La red guiada por la física es capaz de aprender diferentes modelos subyacentes para el *go or grow*.



Poder explicativo

La red guiada por la física es capaz de predecir evoluciones celulares bajo estímulos arbitrarios.



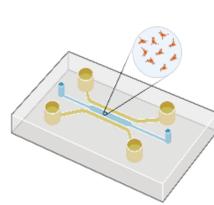
Poder predictivo

#### Conclusiones

- ❖ Se ha presentado un marco en el que se pueden hibridar las **Redes Neuronales Artificiales** con el conocimiento **físico subyacente**.
- ❖ El método presentado permite **predecir** la evolución de cultivos celulares así como **explicar** su naturaleza (XAI).
- ❖ Concentra su poder predictivo únicamente en los **fenómenos** que nos son **desconocidos**.
- ❖ La metodología presentada nos permite dar pasos en la dirección de la medicina personalizada, ya que es **paciente específica** y acoplable con **estímulos externos arbitrarios**.

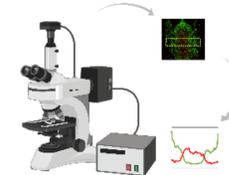
PACIENTE

Dispositivos microfluídicos



El futuro

Técnicas microscopía y biomarcadores

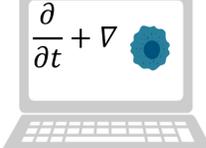


Medicina personalizada

CULTIVO



Diseño fármacos



Gemelo digital

#### Referencias

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.

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.

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.

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.

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.