



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Computational modelling of mycobacterium infection and innate immune response in zebrafish

Viana de Carvalho, R.

Citation

Viana de Carvalho, R. (2015, October 15). *Computational modelling of mycobacterium infection and innate immune response in zebrafish*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/35896>

Version: Not Applicable (or Unknown)

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/35896>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/35896> holds various files of this Leiden University dissertation.

Author: Viana de Carvalho, Rafael

Title: Computational modeling of mycobacterium infection and innate immune response in zebrafish

Issue Date: 2015-10-15

Resumo

A modelagem de sistemas biológicos é uma questão importante nas pesquisas dos organismos vivos dentro da ciência da vida. Na área da saúde, modelos biológicos são essenciais na busca de tratamento e soluções para doenças infecto contagiosas. Para tanto, estudos com animais são utilizados onde pesquisadores utilizam de modelos animais que mais se aproximam ao modelo humano. Entretanto, diversos aspectos éticos, legais e financeiros influenciam nas pesquisas utilizando modelos animais. Dessa forma, a modelagem computacional se torna uma excelente alternativa, minimizando o impacto de tais aspectos e se tornando uma excelente alternativa nas pesquisas em doenças infecto contagiosas.

A tuberculose é uma infecção bacteriana extremamente contagiosa e que continua a matar milhões de pessoas no mundo. Diversas pesquisas utilizando modelos animais tem servido como base na busca de soluções para conter a tuberculose, onde vários modelos animais tem sido empregado. As pesquisas com *Mycobacterium marinum* em peixe-zebra (*Danio rerio*) tem atraído pesquisadores devido à semelhança com o modelo da tuberculose em humanos e que possui baixo aspecto ético, legal e financeiro. Além disso, outros aspectos como praticidade na aquisição de dados devido à transparência do peixe-zebra, e o volume de dados gerados em pouco tempo devido ao rápido ciclo de vida do animal, são atrativos extras no estudo da interação bactéria-sistema imunológico.

Na infecção bacteriana, vários componentes que representam o processo biológico interagem entre si e com o meio através de complexas redes de interações interconectadas em camadas. Nessa dissertação foi apresentado os aspectos de modelagem computacional da infecção bacteriana (*Mycobacterium marinum*) e a resposta do sistema imune inato em peixe-zebra (*Danio rerio*). Foram abordados os aspectos que envolvem a escolha do formalismo a ser utilizado na modelagem, os aspectos qualitativos e quantitativos dos modelos apresentados, bem como simulação em diferentes cenários e validação dos resultados. Cada capítulo apresenta uma etapa no processo de modelagem, que em módulos, forma gradualmente um modelo capaz de representar as interações entre os principais componentes envolvidos no comportamento do fenômeno biológico. O objetivo é apresentar um modelo mais preciso que possa representar os estágios iniciais da infecção bacteriana.

No Capítulo 1, é apresentado uma visão geral dos métodos de modelagem utilizados para modelar comportamentos biológicos. São levantados as relevâncias e características, bem como um aprofundamento no método Petri net, utilizado nos modelos apresentados nessa dissertação. Esse capítulo contextualiza os capítulos subseqüentes, onde uma série de modelos são apresentados, descrevendo características e cenários do processo de infecção bacteriana.

O Capítulo 2 retrata um modelo qualitativo que representa as etapas relacionadas à dinâmica do processo de infecção bacteriana e a reação do sistema imunológico inato. Em uma perspectiva macroscópica, é possível visualizar o processo dinâmico a partir do momento em que a bactéria é inoculada, detectada e ingerida pelos macrófagos, migração e proliferação da bactéria, formação de granulomas, bem como a disseminação da infecção para outras regiões.

No Capítulo 3, é apresentado mais um modelo qualitativo que representa uma das etapas relacionadas ao processo de infecção, em uma perspectiva microscópica. O modelo deste capítulo é composto de vários componentes (submodelos), que representam as interações entre a bactéria e o macrófago, em diferentes níveis hierárquicos (intracelular, intercelular e molecular). É possível visualizar as vias regulatórias exploradas pela bactéria para sobreviver e proliferar dentro da célula imune. Além disso, é possível simular diferentes cenários onde o macrófago consegue impedir a proliferação através do processo de digestão da bactéria ou de apoptose.

O Capítulo 4 apresenta um passo importante no processo de modelagem de sistemas biológicos que é a junção de modelos independentes porém inter-relacionados. O modelo presente neste capítulo combina hierarquicamente os modelos apresentados nos Capítulos 2 e 3, em uma única estrutura capaz de visualizar o processo de infecção a partir da dinâmica dos processos (perspectiva macroscópica) até as vias regulatórias (perspectiva microscópica). É possível simular o processo de infecção e correlacionar com o comportamento observado na natureza (*in vivo*). Além disso, uma ferramenta de visualização 3D é adicionada, de forma a proporcionar uma melhor interpretação do comportamento da infecção.

No Capítulo 5 é apresentada uma extensão do modelo qualitativo, previamente descrito no Capítulo 4, para um modelo quantitativo. Neste capítulo é feita uma integração entre o modelo qualitativo e quantitativo, definindo funções probabilísticas nos processos relacionados à distribuição dos granulomas. Como resultado, um modelo estocástico capaz de simular o comportamento da infecção bacteriana em peixe-zebra é apresentado. Dados referentes a experimentos laboratoriais são utilizados como base para uma análise quantitativa do modelo, bem como simulações, verificação e validação dos resultados.

Em nossos estudos, enfatizamos a importância de identificar as características do sistema biológico a ser modelado. O levantamento das informações e dados e como eles influenciam na decisão da modelagem são essenciais para criar um modelo computacional que possa melhor representar o fenômeno biológico. Aprendemos com a modelagem de infecção bacteriana usando Petri net, a importância da simplificação, modularização e extensão no processo de modelagem. É importante ressaltar a metodologia apresentada nessa dissertação, que pode ser utilizada para representar outros fenômenos biológicos, como por exemplo diabetes. Esperamos que as técnicas e métodos presentes nessa dissertação possam servir como base para futuras pesquisas em modelagem de processos biológicos, usando modelos estocásticos e hierárquicos implementados em Petri nets.