

MyocyteDB – Plataforma Web para Cadastro e Pesquisa de Parâmetros Biofísicos Utilizados na Modelagem Computacional do Miócito Ventricular

Ronaldo Plovas
Núcleo de Pesquisas Tecnológicas
Universidade de Mogi das Cruzes
Mogi das Cruzes-SP, Brasil
ORCID: 0000-0003-1716-985X

Daniel Gustavo Goroso
Núcleo de Pesquisas Tecnológicas
Universidade de Mogi das Cruzes
Mogi das Cruzes-SP, Brasil
ORCID: 0000-0001-5454-9873

Márcia Aparecida Silva Bissaco
Núcleo de Pesquisas Tecnológicas
Universidade de Mogi das Cruzes
Mogi das Cruzes-SP, Brasil
ORCID: 0000-0002-3219-2567

Robson Rodrigues da Silva
Núcleo de Pesquisas Tecnológicas
Universidade de Mogi das Cruzes
Mogi das Cruzes-SP, Brasil
LabNECC, Centro de Engenharia Biomédica
Universidade de Campinas
Campinas-SP, Brasil
ORCID: 0000-0003-1082-0777

Resumo—Na busca pelo conhecimento do complexo processo da excitação-contração cardíaca, entre diversas iniciativas, destacam-se as pesquisas relacionadas à modelagem computacional. Para a construção de cenários de simulação, a busca de valores e dados estatísticos de parâmetros da eletrofisiologia cardíaca tem se tornado uma necessidade constante. A busca por estes valores e seus dados estatísticos na literatura pode se tornar uma tarefa onerosa no aspecto de alocação de tempo. Atualmente, um número crescente de plataformas em ambiente web tem disponibilizado um conjunto expressivo de modelos matemáticos para simulação computacional. Porém essas plataformas não fornecem uma forma estruturada de pesquisa de parâmetros biofísicos necessários. Neste contexto, a disponibilização de um repositório de dados de parâmetros eletrofisiológicos para simulações torna-se uma necessidade crescente. O objetivo deste trabalho é desenvolver uma plataforma web (MyocyteDB) para cadastro e consulta de parâmetros biofísicos específicos à modelagem computacional do miócito ventricular conforme espécie animal. Do conjunto de valores obtidos e disponibilizados por esta plataforma (condutância dos principais canais iônicos) será possível apresentar informações estatísticas, bem como possibilitar exportação de dados em formato de planilhas de cálculo, permitindo, deste modo, uma maior dinâmica na busca de valores utilizados nos modelos matemáticos. Espera-se que a plataforma seja uma ferramenta capaz de auxiliar futuros modeladores na pesquisa e ajustes de parâmetros biofísicos utilizados no processo de modelagem da eletrofisiologia.

Palavras-chave — Plataforma Web, Banco de Dados, Miócito Ventricular, Modelagem Matemática, Parâmetros Biofísicos

I. INTRODUÇÃO

Nos últimos anos, considerando os avanços da capacidade computacional disponível, o número de modelos matemáticos que descrevem a eletrofisiologia cardíaca vem aumentando em grande escala [1]. Exemplificando, a Figura 1 ilustra o crescimento ascendente das publicações sobre a modelagem matemática e computacional do miócito ventricular nas últimas décadas. A pesquisa foi realizada em diferentes plataformas de buscas por trabalhos relacionados com as palavras-chaves: *ventricular* AND *myocyte* AND *mathematical model*.

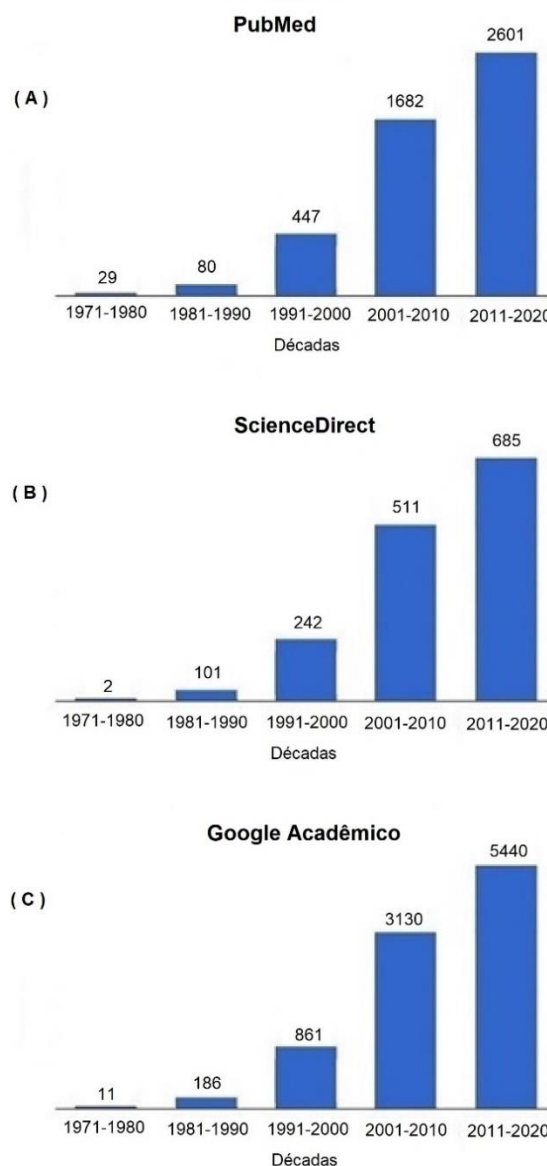


Fig. 1. Número de publicações envolvendo a modelagem matemática do miócito ventricular localizadas em diferentes bases de dados: (A) PubMed; (B) ScienceDirect; (C) Google Acadêmico.

A partir desses modelos a comunidade científica tem ampliado seus conhecimentos a respeito do complexo processo do acoplamento da excitação-contracção cardíaca (EC), sendo um campo de estudo em plena expansão tanto para biomédicos como para matemáticos. A Figura 2 ilustra o grau de complexidade envolvido nesses modelos, cujo tema tem agregado uma rica gama de conhecimento aprimorando o suporte ao desenvolvimento de novas abordagens de tratamento médico para pacientes com doenças cardíacas.



Fig. 2. Nível de complexidade do acoplamento da excitação-contracção cardíaca (EC). Adaptado de [2].

A modelagem computacional do coração possibilita a integração sinérgica de múltiplos dados de diagnóstico obtidos a partir do uso de diferentes modalidades clínicas (tais como: ecocardiograma, ressonância magnética, eletrocardiograma, genética e medições da pressão sanguínea) na simulação de modelos específicos [3].

Com o decorrer do tempo têm surgido novos repositórios específicos de modelos matemáticos para o estudo da eletrofisiologia cardíaca, tais como o Projeto CellML (<https://www.cellml.org>) [4], Projeto *Virtual Physiological Rat* (<http://vpr.sites.uofmhosting.net>) [5] e o Ambiente Virtual de Simulações *Cardiac Electrophysiology Web Lab* (<https://travis.cs.ox.ac.uk/FunctionalCuration/index.html>) [6]. Porém, apesar do número crescente de repositórios disponíveis, não se tem observado a existência de plataformas que disponibilizem de modo explícito os recursos necessários para a busca por parâmetros biofísicos utilizados na modelagem matemática do miócito cardíaco. Aliado a este fato, com o crescimento do número de modelos matemáticos publicados, a disponibilização de meios que venham permitir uma maior dinâmica nas buscas por esses parâmetros para serem utilizados por modeladores, torna-se de relevante importância.

Neste sentido, este trabalho tem por principal objetivo o desenvolvimento, e a disponibilização para a comunidade científica, de uma plataforma on-line de banco de dados, para cadastro, consulta e análise estatística de parâmetros biofísicos utilizados na área de modelagem da eletrofisiologia cardíaca.

II. MATERIAIS E MÉTODOS

A. Pesquisa sobre os principais parâmetros biofísicos utilizados na modelagem matemática do miócito ventricular

Nesta seção é detalhada a metodologia empregada na busca das publicações potencialmente mais relevantes para a obtenção de valores de parâmetros da eletrofisiologia cardíaca do miócito ventricular. Para a composição inicial do conjunto de dados de parâmetros, buscou-se na literatura os trabalhos citados em determinado artigo de revisão sobre modelos [1].

Deste conjunto, foram selecionados os trabalhos que fizessem menção específica a modelagem matemática e computacional da eletrofisiologia de miócitos ventriculares das espécies de animais mais significativas neste campo de estudo. Em seguida, dois trabalhos mais recentes foram adicionados [7, 8].

A Tabela 1 exhibe as principais características e o conjunto inicial dos artigos utilizados na coleta dos parâmetros contemplados neste trabalho.

TABELA 1. CONJUNTO DAS REFERÊNCIAS DESTACANDO A ESPÉCIE, NÚMERO DE EQUAÇÕES DIFERENCIAIS ORDINÁRIAS (EDO) E AS PRINCIPAIS CARACTERÍSTICAS DE CADA MODELO

Espécie	Modelo	n° EDO	Principais Características
Camundongo	Morotti et al., 2014 [7]	48	Desenvolvimento de um modelo computacional que inclui os sinais de Ca^{2+} e CaMKII
	Li et al., 2011 [9]	36	Modelo ventricular utilizando dados de camundongo
	Wang & Sobie, 2008 [10]	35	Modelagem matemática de potencial de ação para camundongo neonatal
	Bondarenko et al., 2004 [11]	41	Primeiro modelo ventricular para camundongo
Rato	Gattoni et al., 2016 [8]	32	Estudo experimental e de modelagem da resposta cardíaca baseada em níveis de cálcio
	Pasek et al., 2006 [12]	41	Estudo do papel funcional dos túbulos T cardíacos
	Coutu & Metzger, 2005 [13]	31	Manipulação genética de proteínas influenciadoras de cálcio em miócitos
	Pandit et al., 2001 [14]	28	Modelagem matemática da heterogeneidade do potencial de ação
Coelho	Mahajan et al., 2008 [15]	26	Formulação de Markov para o canal de Ca^{2+} do tipo L
	Shannon et al., 2004 [16]	46	Nova dinâmica de Ca^{2+} com a inclusão de 4 compartimentos
Humano	Grandi et al., 2010 [17]	38	Modelagem matemática para manipulação de Ca^{2+} e correntes iônicas no miócito ventricular humano
	Ten Tusscher & Panfilov, 2006 [18]	18	Estudo de correntes alternantes em um modelo de tecido ventricular humano
	Iyer et al., 2004 [19]	67	Primeiro modelo ventricular para humano utilizando modelagem estocástica

Inicialmente, para cadastrar os primeiros parâmetros biofísicos na plataforma MyocyteDB, dos artigos selecionados foram retirados os valores das condutâncias dos principais canais iônicos (canais de sódio, potássio e cálcio).

B. Arquitetura da Plataforma

Nesta seção, são descritas as ferramentas utilizadas no desenvolvimento da plataforma MyocyteDB.

1) *Arquitetura MVC*: O MVC (*Model-View-Controller*) é um padrão de projeto proposto para desenvolvimento de aplicativos para diversos fins. Combinando tecnologias para serem divididas em conjunto de três camadas: modelo de dados (*Model*), interface de exibição (*View*) e o controlador (*Controller*) [20]. Este último, controlando o modo de processamento dos dois primeiros componentes [21]. Quando um usuário faz uma requisição ao sistema, um roteador identifica qual o controle e método para operar. Em seguida o *Controller* busca o dado adequado no *Model* para ser exibido ao usuário através da camada *View*. A visão geral da arquitetura MVC de uma aplicação é exemplificada na Figura 3.

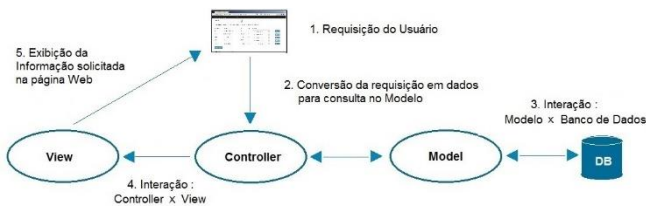


Fig. 3. Componentes MVC para uma típica aplicação Web.

Neste trabalho foi utilizado o framework ASP.NET MVC, devido ao fato de ser uma tecnologia consolidada e própria para ambientes de acesso via Web [22].

2) *Estrutura de Banco de Dados*: O desenvolvimento do banco de dados deste projeto foi baseado no conceito do modelo de Entidade-Relacionamento[23]. A Figura 4 ilustra o diagrama da estrutura principal do banco de dados com os relacionamentos entre tabelas utilizadas neste projeto.

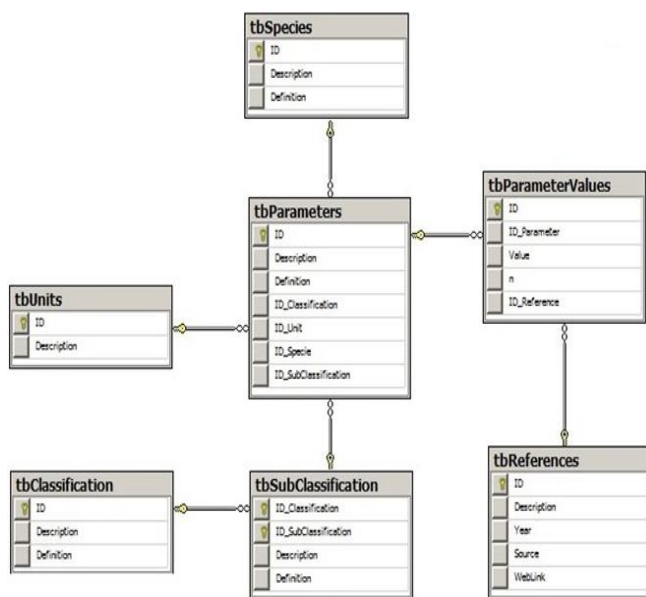


Fig. 4. Diagrama Entidade-Relacionamento principal utilizado no projeto.

No diagrama, pode-se observar os relacionamentos entre as tabelas de parâmetros e suas tabelas relacionadas. Cada parâmetro deverá possuir atributos como descrição, definição, classificação, subclassificação, unidade e espécie.

Os valores de parâmetros são registrados em uma tabela específica dependendo diretamente da referência do trabalho acadêmico que foi utilizado como fonte dos dados. Deste modo, um mesmo parâmetro poderá estar associado a mais de um valor, dependendo da referência da fonte relacionada a este.

Observa-se que os valores de natureza estatística fornecidos pela plataforma não são representados neste diagrama. Toda informação de natureza estatística sempre será computada sob demanda toda vez que for requerida sua exibição para o usuário.

III. RESULTADOS

A. Plataforma MyocyteDB

Em sua versão inicial, a plataforma MyocyteDB, disponibilizada no endereço myocyte.azurewebsites.net, permite acesso a valores dos principais parâmetros da eletrofisiologia cardíaca do miócito ventricular provenientes de diferentes espécies. A tela inicial da plataforma é apresentada na Figura 5, permitindo acesso às funcionalidades de acesso ao banco de dados de parâmetros, de informações relevantes sobre a plataforma e ao acesso seguro ao módulo de cadastro de valores parâmetros.

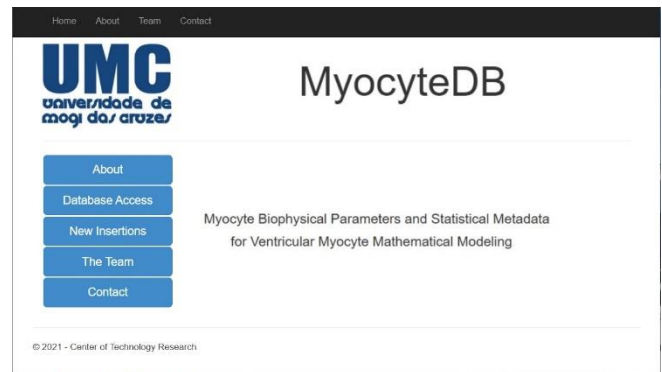


Fig. 5. Tela Inicial da Plataforma MyocyteDB

A Figura 6 apresenta a tela principal de acesso para as espécies cadastradas. Possibilitando ao usuário uma visão geral do conteúdo da base de dados disponibilizada. Na primeira coluna são descritas as espécies cadastradas, sendo exibida a quantidade de publicações na segunda coluna. O ano da publicação mais recente para cada espécie é apresentada na terceira coluna. Na última coluna, à direita, é disponibilizado o acesso para as publicações de interesse para cada item a ser selecionado.

Species	Number of Available Publications	Most Recent Publication	
mouse	4	2014	Details
rat	4	2016	Details
rabbit	2	2008	Details
human	3	2010	Details

© 2020 - On-line Biophysical Parameters Platform

Fig. 6. Tela principal de seleção de espécies

Na Figura 7 é apresentada a tela de parâmetros selecionada para a espécie camundongo. São listados na primeira coluna as siglas mais comuns de cada parâmetro. Sendo que a definição completa é descrita na segunda coluna. Os valores e unidades de medida são apresentadas nas

terceira e quarta colunas, respectivamente. Na quinta coluna é apresentada a seleção da referência dos valores apresentados. Sendo que nesta coluna é possível selecionar qualquer outra referência na busca por parâmetros dentro da mesma espécie. Na última coluna, à direita, é disponibilizado o acesso para a tela com informações mais detalhadas sobre o parâmetro de interesse.

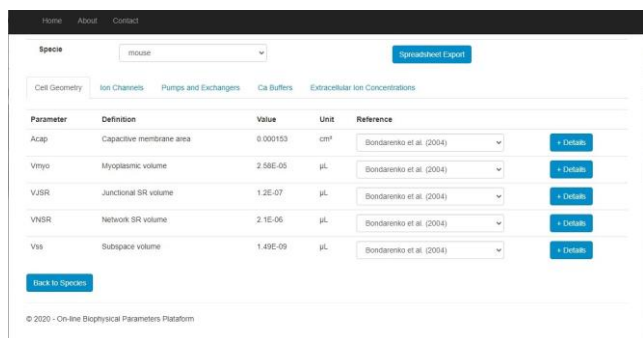


Fig. 7. Tela de parâmetros com a classificação permitindo o acesso a informações detalhadas de parâmetros

Na região superior desta tela, ao lado esquerdo, é disponibilizado a caixa de seleção de espécies, sendo possível acessar o conjunto de parâmetros de outra espécie de interesse sem a necessidade de voltar para a tela de seleção de espécies. A funcionalidade referente a exportação de dados para o formato de planilha dados também é proporcionada para a espécie animal selecionada por meio do acesso disponível do lado superior direito.

Para fins de melhor usabilidade, os parâmetros estão disponibilizados em diferentes abas selecionáveis correspondendo a sua classificação: i) Geometria da Célula; ii) Canais Iônicos; iii) Bombas e Trocadores; iv) Buffers de Cálcio; v) Concentrações de Ions Extracelulares.

Ao selecionar o acesso para a tela com informações detalhadas para o parâmetro de interesse, utilizando-se dos botões de acesso de cada item, um conjunto maior de informações é exibido. A Figura 8 apresenta a tela com maiores detalhes do parâmetro de condutância máxima para íons de sódio para a espécie camundongo.

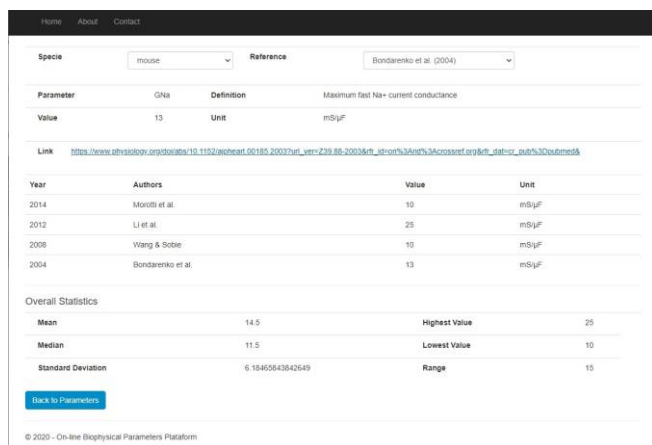


Fig. 8. Tela com exibição dos dados sobre os parâmetros exibidos de modo analítico com estatísticas

Nesta visualização, os dados específicos sobre o parâmetro são exibidos na área superior. Também é incluído o link de acesso ao trabalho acadêmico utilizado como fonte dos dados.

Uma tabela com os valores dos demais autores, também é apresentada.

Na área inferior os dados estatísticos dos valores do parâmetro em relação ao conjunto de dados dos demais registros da mesma espécie são exibidos. São fornecidas as informações estatísticas referentes à média, mediana, desvio padrão, valor mínimo, valor máximo e a amplitude de valores do parâmetro.

Por fim, esta plataforma provê para usuários cadastrados um módulo colaborativo para a inclusão de novos conjuntos de valores. Possibilitando, deste modo, a constante atualização do conjunto de novos trabalhos em contínuo desenvolvimento na área de modelagem da eletrofisiologia cardíaca.

IV. DISCUSSÃO

Atualmente, apesar da existência de um grande número de repositórios de modelos matemáticos para o estudo da eletrofisiologia cardíaca [4], estes fornecem de modo limitado o acesso a amplos conjuntos de valores aplicáveis para estes modelos. Por vezes, a busca por valores de parâmetros da eletrofisiologia cardíaca, torna-se uma tarefa extensa, sobretudo ao considerar os aspectos de complexidade crescente dos modelos atuais.

Pode-se citar como exemplo, o Ambiente Virtual de Simulações *Cardiac Electrophysiology Web Lab* (<https://scrambler.cs.ox.ac.uk>), responsável em disponibilizar uma interface web amigável que permite aos modeladores caracterizar seus modelos de eletrofisiologia cardíaca [6]. Sendo possível armazenar modelos, protocolos e resultados, permitindo que sejam feitas comparações nas quais os parâmetros dos modelos possam ser ajustados conforme o estudo. Porém neste projeto não existe a disponibilidade de recursos adicionais para pesquisa direta a parâmetros da eletrofisiologia cardíaca.

Por outro lado, o Projeto *Virtual Physiological Rat* (<http://vpr.sites.uofmhosting.net/>), possui como seu foco principal os sistemas biológicos do nível molecular até o nível de órgão para o estudo de diversos aspectos fisiológicos de doenças cardiovasculares [24]. No que se refere à busca de parâmetros da eletrofisiologia cardíaca, estes podem ser acessados somente pela pesquisa dos modelos disponibilizados, não havendo nenhum meio de pesquisa direta a estes parâmetros.

O amplo repositório provido pela comunidade on-line PhysioNet (www.physionet.org) [25], oferece acesso gratuito a grandes coleções de dados fisiológicos e clínicos e software de código aberto relacionado. Fornecendo meios para compartilhamento de dados fisiológicos e algoritmos, podendo ser submetidos, discutidos, avaliados, revisados e examinados em detalhes por qualquer pesquisador que deseje ingressar nesta comunidade on-line. Porém neste caso, não existem ferramentas adicionais para pesquisa direta de parâmetros da eletrofisiologia cardíaca.

A plataforma de acesso a parâmetros biofísicos utilizados em modelos matemáticos do miócito, proposta neste trabalho, objetiva disponibilizar um meio de cadastro e acesso a um amplo conjunto de dados sobre parâmetros da eletrofisiologia cardíaca, auxiliando o trabalho realizado por modeladores dessa área. De fato, este repositório possibilitará o acesso por espécie animal, de parâmetros diversos e dados estatísticos para fins de simulações e análise.

O estágio atual do desenvolvimento desta plataforma possui como foco principal o cadastro e análise de valores de parâmetros biofísicos utilizados nos modelos matemáticos que descrevem a eletrofisiologia do miócito ventricular. Com o avanço desse trabalho, poderão ser desenvolvidos metodologias e mecanismos que venham a permitir o cadastro e acesso a amplos dados experimentais utilizados na área de modelagem da eletrofisiologia cardíaca.

V. CONCLUSÃO

Espera-se que a plataforma desenvolvida a partir da disponibilização e cadastro dos parâmetros biofísicos utilizados na área de pesquisas do miócito ventricular, venha contribuir aos crescentes avanços na modelagem matemática computacional desta área. Destaca-se ainda que a plataforma se encontra em desenvolvimento e novos recursos poderão ser implementados.

REFERÊNCIAS

- [1] Noble, D., Garny, A., Noble, P. J., How the Hodgkin – Huxley equations inspired the cardiac physiome project. *J Physiol*, v. 590, p. 2613–2628, 2012.
- [2] Niederer, S. A., Lumens J., Trayanova, N. A., Computational models in cardiology. *Nature Reviews Cardiology*, v. 16 p. 100-110, 2019.
- [3] Pathmanathan, P., Gray, R. A., Validation and Trustworthiness of Multiscale Models of Cardiac Electrophysiology. *Frontiers in Physiology*. v. 9, article 106, 2018.
- [4] Lloyd, C. M., Halstead, M. D. B., Nielsen, P. F., CellML: its future, present and past. *Progress in Biophysics & Molecular Biology*, v. 85, p. 433-450, 2004
- [5] Beard, A. B., Neal, M. L., Tabesh-Saleki, N., Thompson, C. T., Bassingtwaighte, J. B., Shimoyama, M., Carlson, B. E., Multiscale modeling and data integration in the Virtual Physiological Rat Project. *Anal. of Biomedical engineering*, v. 40, no. 11, p. 2365-2378, 2012.
- [6] Cooper, J., Scharm, M., Mirams, G. R., The Cardiac Eletrophysiology Web Lab. *Biophysical Journal*. v. 110, p. 292-300, 2016
- [7] Morotti, S., Edwards, A. G., McCulloch, A. D., Bers, D. M., Grandi, E., A novel computational model of mouse myocyte electrophysiology to assess the synergy between Na⁺ loading and CaMKII. *Journal of Physiology*, v. 592.6, p. 1181-1197, 2014.
- [8] Gattoni, S., Røe, Á. T., Frisk, M., Louch, W. E., Niederer, S. A., Smith, N. P., The calcium–frequency response in the rat ventricular myocyte: an experimental and modelling study. *J Physiol*, v. 594.15, p. 4193-4224, 2016
- [9] Li, L., Louch, W. E., Niederer, S. A., Andersson, K. B., Christensen, G., Sejersted, O. M., Smith, N. P., Calcium dynamics in the ventricular myocytes of SERCA2 knockout mice: A modeling study. *Biophys J*, v. 100, p. 322-331, 2011.
- [10] Wang, L. J., Sobie, E. A., Mathematical model of the neonatal mouse ventricular action potential. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, v. 294, p. 2565-2575, 2008.
- [11] Bondarenko, V. E., Szigeti, G. P., Bett, G. C. L., Computer model of action potential of mouse ventricular myocytes. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, v. 287, p. 1378-1403, 2004
- [12] Pasek, M., Śimurda, J., Christe, G., The functional roles of cardiac T-tubules explored in a model of rat ventricular myocytes. *Phil. Trans. R. Soc. A*, v. 364, p. 1187-1206, 2006
- [13] Coutu, P., Metzger, J. M., Genetic manipulation of calcium-handling proteins in cardiac myocytes. II. Mathematical modeling studies. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, v. 288, p. 613-631, 2005
- [14] Pandit, S. V., Clark, R. B., Giles, W. R., Demir, S. S., A mathematical model of action potential heterogeneity in adult rat left ventricular myocytes. *Biophysical Journal*, v. 81, p. 3029–3051, 2001
- [15] Mahajan, A., Shiferaw, Y., Sato, D., Baher, A., Olcese, R., Xie, L., Yang, M., Chen, P., Restrepo, J. G., Karma, A., Garfinkel, A., Qu, Z., Weiss, J. N., A Rabbit Ventricular Action Potential Model Replicating Cardiac Dynamics at Rapid Heart Rates. *Biophysical Journal*, v. 94, p. 392-410, 2008
- [16] Shannon, T., Wang, F., Publisi J., Weber, C., Bers, D. M., A mathematical treatment of integrated Ca dynamics within the ventricular myocyte. *Biophysical Journal*, v. 87, p. 3351–3371, 2004
- [17] Grandi, E., Pasqualini, F. S., Bers, D. M., A novel computational model of the human ventricular action potential and Ca transient. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, v. 48, p.112-121, 2010
- [18] Ten Tusscher, K. H. W. J., Panfilov, A. V., Alternans and spiral breakup in a human ventricular tissue model. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, v. 291, p. H1088-H1100, 2006
- [19] Iyer V., Mazhari, R., Winslow, R. L., A Computational model of the human left-ventricular epicardial myocyte. *Biophysical Journal*, v.87, p. 1507-1525, 2004
- [20] Reenskauge, T., Models-Views-Controllers, Technical note, Xerox PARC, 1979
- [21] Romsaiyud, W., Applying MVC data model on hadoop for delivering the business intelligence. In 2014 Twelfth International Conference on ICT and Knowledge Engineering, p. 78-82, 2014
- [22] An, M., Xu, X., Mao, L., Luo, C., Zhou, W.. Research and Application of Mobile Online Microcomputer Anti-misoperation Locking System Based on ASP.NET Web API Framework. *Procedia Computer Science*. v. 155, p. 746-751, 2019.
- [23] Chen, P. P. S. The Entity-Relationship Model: Toward a unified view. *ACM Transactions on Database Systems*, (1:1), p. 9-36, 1976
- [24] Beard, A.B., Neal, M.L., Tabesh-Saleki, N., Thompson, C.T., Bassingtwaighte, J.B., Shimoyama, M., Carlson, B.E., Multiscale modeling and data integration in the Virtual Physiological Rat Project. *Anal. of Biomedical engineering*, v. 40, no. 11, p. 2365-2378, 2012
- [25] Goldberger, A. L., Amaral, L. A. N., Glass, L., Hausdorff, J. M., Ivanov, P. C., Mark, R. G., Mietus, J. E., Moody, G. B., Peng, C-K., Stanley, H. E. Physiobank, physiotookit, and physionet components of a new research resource for complex physiologic signals. *Circulation*, v. 101(23): p. e215–e220, 2000