

Modelagem Computacional do Acúmulo e Migração de Proteínas no SNC no Contexto de Epilepsia

Leticia Ribeiro¹, Eliana Toscano², Marcelo Lobosco^{1,3}, Barbara M Quintela^{1,3}

¹Departamento de Ciência da Computação / Instituto de Ciências Exatas (DCC/ICE)
Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF), Juiz de Fora – MG – Brazil

²Laboratório Integrado de Pesquisa em Patologia / Departamento de Patologia
Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF), Juiz de Fora – MG – Brazil

³Programa de Pós-graduação em Modelagem Computacional (PPGMC)
Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF), Juiz de Fora – MG – Brazil

leticia.ribeiro.silva@estudante.ufjf.br,
{eliana.toscano, marcelo.lobosco, barbara.quintela}@ufjf.br

Abstract. *This work presents a computational model to describe the inter-regional transfer of hyperphosphorylated tau protein (p-Tau) between the entorhinal cortex and the dentate gyrus. The model considers microglial populations with different phagocytic efficiencies and includes a transfer term modulated by microglial activity and by mechanisms associated with exosomes. Two distinct microglial scenarios are analyzed, representing more and less efficient microglial profiles. Numerical simulations are performed to investigate the temporal evolution of p-Tau and microglial populations, as well as the directional propagation of the pathological protein between the regions.*

Resumo. *Este trabalho apresenta uma proposta de modelo computacional para descrever a transferência inter-regional da proteína tau hiperfosforilada (p-Tau) entre o córtex entorrinal e o giro dentado. O modelo apresenta populações microgliais com diferentes eficiências fagocíticas e inclui um termo de transferência modulado pela atividade microglial e por mecanismos associados a exossomos. São considerados dois cenários microgliais distintos, representando microglias mais e menos eficientes. Simulações numéricas são realizadas para analisar a evolução temporal da p-Tau e das populações microgliais, bem como a propagação direcional da proteína patológica entre as regiões.*

1. Introdução

A epilepsia é uma das doenças neurológicas crônicas mais comuns, afetando cerca de 50 milhões de pessoas [World Health Organization 2023]. No Brasil, a condição é um grave problema de saúde pública, com dados do Ministério da Saúde indicando que 25% dos pacientes possuem a forma grave da doença, apresentando crises frequentes e de difícil controle, exigindo tratamento contínuo e, muitas vezes, intervenção cirúrgica [Ministério da Saúde 2023].

Estudos recentes destacam que apesar da variedade de opções de tratamento, cerca de um terço dos pacientes com epilepsia é resistente aos tratamentos atuais, que ainda não oferecem cura definitiva [Boleti et al. 2024]. Além disso, evidências indicam que

a epilepsia do lobo temporal mesial (MTLE) compartilha mecanismos fisiopatológicos com outras doenças neurodegenerativas, destacando-se o acúmulo da proteína tau fosforilada (p-Tau) e uma resposta microglial insuficiente, o que tem motivado uma possível classificação como taupatia [Toscano et al. 2023].

Apesar desses avanços, a compreensão integrada da dinâmica molecular e celular envolvida na progressão da doença ainda permanece limitada. Estudos *in vivo* apresentam restrições éticas e metodológicas, enquanto experimentos *in vitro* ou análises histopatológicas oferecem apenas recortes estáticos de um processo altamente dinâmico e multifatorial. Nesse contexto, abordagens quantitativas tornam-se particularmente relevantes, pois permitem integrar diferentes mecanismos em uma estrutura formal capaz de explorar suas interações ao longo do tempo.

A modelagem computacional por sistemas de equações permite analisar a evolução temporal de variáveis biológicas e avaliar cenários hipotéticos inviáveis experimentalmente [Köksal-Ersöz et al. 2022]. No contexto da epilepsia, modelos computacionais têm sido propostos para investigar desde a dinâmica de crises até a previsão de resultados cirúrgicos e a classificação de estados cerebrais [Zavaleta-Viveros et al. 2023, Rigney et al. 2021, Dallmer-Zerbe et al. 2023].

Diante deste cenário, o objetivo do presente trabalho é apresentar um modelo computacional inédito para estudo do acúmulo e migração de proteínas no contexto da epilepsia utilizando equações diferenciais ordinárias, incorporando a heterogeneidade funcional da microglia, a modulação da propagação por exossomos e a dinâmica inter-regional entre estruturas do hipocampo.

2. Fundamentação Teórica e Trabalhos Relacionados

A epilepsia é uma doença crônica caracterizada por crises recorrentes [World Health Organization 2023]. Neste trabalho, é considerada a epilepsia do lobo temporal mesial (MTLE), uma forma de epilepsia focal originada em estruturas como o hipocampo e o córtex entorrinal [Nayak and Bandyopadhyay 2025].

Além de suas manifestações clínicas, a MTLE envolve processos biológicos complexos, caracterizados por alterações celulares e moleculares inter-regionais que evoluem ao longo do tempo. Essa natureza dinâmica dificulta a compreensão do acúmulo e propagação de proteínas por meio de descrições puramente qualitativas, evidenciando a necessidade de abordagens quantitativas capazes de integrar múltiplos mecanismos em uma estrutura formal e coerente.

Nesse contexto, modelos baseados em equações diferenciais ordinárias (EDOs) constituem uma ferramenta adequada para descrever a taxa de variação temporal de populações celulares ou concentrações de substâncias biológicas. Cada equação representa a dinâmica de uma variável de interesse, como micróglia ou proteínas, enquanto interações e processos biológicos são incorporados por meio de termos específicos. A migração entre regiões, por exemplo, pode ser modelada por termos de transferência, nos quais a perda em uma região é representada como termo negativo em sua equação e, simultaneamente, como termo positivo na equação da região de destino. Essa estrutura permite descrever a propagação de proteínas ou células entre regiões, como o córtex entorrinal e o giro dentado, bem como analisar a influência de parâmetros associados à

migração e à eficiência de processos como a fagocitose ao longo do tempo. De modo geral, modelos diferenciais têm sido amplamente empregados para investigar dinâmicas temporais em sistemas biológicos e avaliar cenários distintos por meio de simulações numéricas [Bonn et al. 2020].

3. Métodos

O modelo proposto descreve a dinâmica do acúmulo e propagação da proteína p-Tau entre duas regiões cerebrais: o córtex entorrinal (EC) e o giro dentado (DG). A propagação da proteína ocorre de forma unidirecional, da região EC para a região DG, sendo modulada tanto pela quantidade de microglia presente na região de origem quanto pela atividade associada aos exossomos. O modelo distingue populações microgliais com base na expressão do receptor TREM2, um receptor expresso quase exclusivamente na microglia e associado à ativação dessas células e ao aumento de sua capacidade fagocítica.

Em cada região são consideradas três variáveis dinâmicas: a concentração de p-Tau (dP_{EC} e dP_{DG}), a população de microglia com menor eficiência fagocítica (-TREM2, M_m) e a população de microglia com maior eficiência fagocítica (+TREM2, M_p). O modelo é analisado sob dois cenários distintos, que representam diferentes perfis microgliais: um cenário de melhora, caracterizado por maior ativação e predominância de microglia +TREM2; e um cenário de piora, associado à redução de capacidade de realizar a fagocitose e predominância de microglia -TREM2.

O sistema de equações diferenciais que representa a migração em um cenário de perda de atividade de fagocitose para simular a instalação da doença é dado por:

$$\frac{dP_{EC}}{dt} = S_P - k_1 M_{m,EC} P_{EC} - k_2 M_{p,EC} P_{EC} - k_{trans} P_{EC}, \quad (1)$$

$$\frac{dP_{DG}}{dt} = S_P - k_1 M_{m,DG} P_{DG} - k_2 M_{p,DG} P_{DG} + k_{trans} P_{EC}, \quad (2)$$

A dinâmica descrita nas Equações (1) e (2) modela a variação temporal da proteína nas duas regiões, em que cada termo representa um mecanismo biológico específico:

Produção (S_P): Taxa constante de entrada basal de p-Tau no sistema.

Fagocitose ($-k_1 M_m P$ e $-k_2 M_p P$): Descreve a remoção da proteína pelas populações microgliais -TREM2 (M_m) e +TREM2 (M_p). A eficiência superior do fenótipo ativado é matematicamente garantida por $k_2 > k_1$.

Transferência inter-regional ($\pm k_{trans} P_{EC}$): Modela a propagação direcional. Age como perda (termo negativo) no córtex entorrinal e como ganho simultâneo (termo positivo) no giro dentado. A taxa k_{trans} engloba uma base basal (k_{trans}^0) amplificada (γ) pela ação conjunta de micróglia locais e da atividade exossomal (ϵ).

$$\frac{dM_{p,EC}}{dt} = S_{M_p} + \beta P_{EC} - \alpha M_{p,EC} - d_2 M_{p,EC} \quad (3)$$

$$\frac{dM_{m,EC}}{dt} = \alpha M_{p,EC} - d_1 M_{m,EC}, \quad (4)$$

$$\frac{dM_{p,DG}}{dt} = S_{M_p} + \beta P_{DG} - \alpha M_{p,DG} - d_2 M_{p,DG} \quad (5)$$

$$\frac{dM_{m,DG}}{dt} = \alpha M_{p,DG} - d_1 M_{m,DG}, \quad (6)$$

Analogamente, as Equações de (3) a (6) descrevem a evolução temporal dos dois fenótipos microgliais (M_p e M_m) sob a influência da doença:

Fonte Basal (S_{M_p} e S_{M_m}): Representam a homeostase e o surgimento natural de novas células da glia.

Ativação Induzida ($\beta P_{EC,DG}$): Representa o recrutamento e a proliferação microglial estimulada quimiotaticamente pelo acúmulo patológico de p-Tau no ambiente.

Conversão Fenotípica ($\pm \alpha M_p$): Modela a transição de estado da micróglia. No cenário de piora, indica a perda progressiva da capacidade fagocítica, transferindo células da população M_p para M_m a uma taxa α .

Decaimento ($-d_1 M_m$ e $-d_2 M_p$): Representa a inativação ou morte celular natural das respectivas populações ao longo do tempo.

As condições iniciais para as concentrações de (P, M_m, M_p) foram definidas de forma exploratória, assumindo os valores $(200, 20, 15)$ no córtex entorrinal e $(10, 8, 5)$ no giro dentado. Os parâmetros do modelo estão apresentados na Tabela 1 e foram obtidos da literatura; na ausência de valores diretamente disponíveis, foram estimados com base em evidências indiretas. Considerando a escassez de dados *in vivo* para Epilepsia do lobo temporal mesial, as ordens de grandeza associadas às dinâmicas celulares (ativação e decaimento) foram fundamentadas em modelos computacionais da resposta imune [Bonn et al. 2020]. Além disso, a hipótese de maior eficiência fagocítica ($k_2 > k_1$) está alinhada com o comportamento fisiopatológico da micróglia ativada, conforme discutido por Toscano et al. [Toscano et al. 2023]. Por fim, ressalta-se que análises adicionais são necessárias para validar os parâmetros estimados, particularmente à luz de futuras evidências experimentais.

Tabela 1. Parâmetros utilizados no modelo de transferência entre regiões.

Nome	Descrição	Valor	Ref.
S_P	Taxa de produção de p-Tau	100	Estimado
S_{M_m}	Produção basal de microglia ($-TREM2$)	10	Estimado
α	Taxa de conversão $M_p \rightarrow M_m$	0.5	[Bonn et al. 2020]
k_1	Taxa de remoção por M_m	0.01	[Toscano et al. 2023]
k_2	Taxa de remoção por M_p	0.1	[Toscano et al. 2023]
d_1	Taxa de decaimento da M_m	0.1	[Bonn et al. 2020]
d_2	Taxa de decaimento da M_p	0.1	[Bonn et al. 2020]
β	Aumento de produção induzido pela proteína	0.05	Estimado
k_{trans}^0	Taxa basal de transferência EC $\rightarrow$ DG	0.05	Estimado
γ	Fator de amplificação da transferência	1.0	Estimado
ϵ	Atividade relativa de exossomos	1.0	Estimado

3.1. Resolução Numérica e Pós-processamento

O modelo foi resolvido numericamente em Python utilizando a biblioteca *SciPy*, por meio da função `solve_ivp`, que emprega o método de Runge-Kutta de ordem 4(5) (RK45) para integração temporal com controle de erro. A biblioteca *NumPy* foi utilizada para

manipulação dos dados e o *Matplotlib* para visualização dos resultados. As simulações foram executadas no ambiente Google Colaboratory. A ferramenta foi escolhida por facilitar a implementação, a execução dos modelos e a visualização dos resultados, sem a necessidade de configuração local do ambiente computacional. A implementação completa está disponível em repositório ¹.

4. Resultados

O modelo é capaz de representar a diminuição progressiva da concentração de p-Tau no córtex entorrinal (EC), decorrente da remoção microglial e da transferência inter-regional, enquanto no giro dentado (DG) ocorre aumento gradual da proteína devido ao termo de entrada proveniente do EC, caracterizando a propagação direcional da proteína patológica entre as regiões analisadas (Figura 1.A - 1.C).

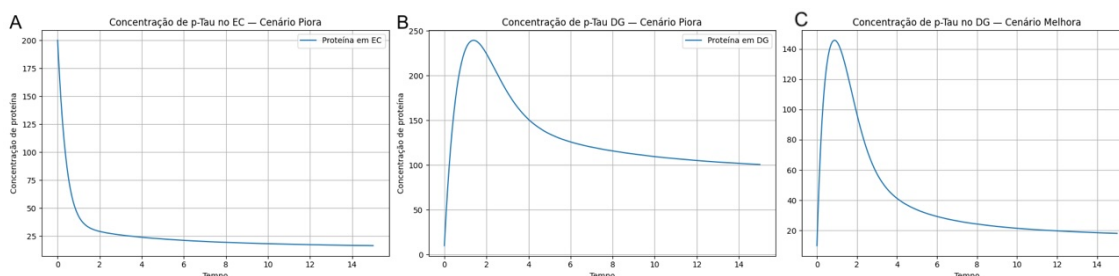


Figura 1. Dinâmica da proteína p-Tau na transferência entre regiões. A: concentração no EC, B: concentração de p-Tau no cenário de perda de fagocitose; C: concentração de p-Tau no DG no cenário padrão para comparação.

Observa-se ainda que com o cenário de perda de fagocitose a concentração e proteína se mantém quase 10 vezes maior (Figura 1.B) em comparação com o cenário de fagocitose padrão (Figura 1.A). Com relação a micróglia, o aumento de p-Tau induz a ativação microglial local, com crescimento das populações com perda de fagocitose em ambas as regiões. A visualização gráfica detalhada da dinâmica das populações microglicais está disponível como material suplementar no repositório do projeto.

5. Considerações Finais

Os resultados indicam que a eficiência da micróglia exerce papel central no controle dos níveis de p-Tau, afetando tanto seu acúmulo local quanto sua propagação inter-regional. O modelo proposto contribui para a compreensão qualitativa da interação entre neuroinflamação e dinâmica proteica associada à epilepsia do lobo temporal mesial, servindo como base para estudos futuros que incluam novos mecanismos biológicos e dados experimentais.

Uma limitação do presente estudo é a natureza exploratória das condições iniciais e a adoção de parâmetros fenomenológicos. Variações na concentração basal de p-Tau ou nas populações microglicais iniciais podem alterar a velocidade e a magnitude da dinâmica observada, caracterizando uma sensibilidade do modelo a essas condições. Além disso, o

¹doi.org/10.5281/zenodo.20044835

modelo considera uma representação simplificada dos processos biológicos, não incorporando explicitamente outras vias relevantes da neuroinflamação. .

Como trabalhos futuros, propõe-se a calibração quantitativa dos parâmetros e das condições iniciais com base em dados experimentais, especialmente *in vivo*, bem como a incorporação de novos mecanismos biológicos, como outras vias inflamatórias e processos celulares associados. Adicionalmente, pretende-se expandir o modelo para incluir múltiplas regiões cerebrais e investigar de forma mais aprofundada a propagação espacial da proteína p-Tau.

Referências

- Boleti, A. P. d. A., Cardoso, P. H. d. O., Frihling, B. E. F., de Moraes, L. F. R. N., Nunes, E. A. C., Mukoyama, L. T. H., Nunes, E. A. C., Carvalho, C. M. E., Macedo, M. L. R., and Migliolo, L. (2024). Pathophysiology to risk factor and therapeutics to treatment strategies on epilepsy. *Brain Sciences*, 14(1):71.
- Bonn, C., Fernandes, G., Santos, R., and Lobosco, M. (2020). Modelagem computacional da resposta imune à vacina contra febre amarela. In *Anais Estendidos do XX Simpósio Brasileiro de Computação Aplicada à Saúde*, pages 37–42, Porto Alegre, RS, Brasil. SBC.
- Dallmer-Zerbe, I., Jajcay, N., Chvojka, J., Janca, R., Jezdik, P., Krsek, P., Marusic, P., Jiruska, P., and Hlinka, J. (2023). Computational modeling allows unsupervised classification of epileptic brain states across species. *Scientific Reports*, 13(1):13436.
- Köksal-Ersöz, E., Lazazzera, R., Yochum, M., Merlet, I., Makhlova, J., Mercadal, B., Sanchez-Todo, R., Ruffini, G., Bartolomei, F., Benquet, P., et al. (2022). Signal processing and computational modeling for interpretation of seeg-recorded interictal epileptiform discharges in epileptogenic and non-epileptogenic zones. *Journal of Neural Engineering*, 19(5):055005.
- Ministério da Saúde (2023). No brasil, 25% dos pacientes com epilepsia têm estágio grave. Acesso em: 07 fev. 2026.
- Nayak, C. and Bandyopadhyay, S. (2025). Epilepsia do lobo temporal mesial. In *StatPearls*. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL). Atualizado em 22 de maio de 2023.
- Rigney, G., Lennon, M., and Holderrieth, P. (2021). The use of computational models in the management and prognosis of refractory epilepsy: A critical evaluation. *Seizure*, 91:132–140.
- Toscano, E., Vieira, E., Grinberg, L., Rocha, N., Brant, J., Paradela, R., Giannetti, A., Suetomoto, C., Leite, R., Nitrini, R., Rachid, M., and Teixeira, A. (2023). Hyperphosphorylated tau in mesial temporal lobe epilepsy: a neuropathological and cognitive study. *Molecular Neurobiology*, 60(4):2174–2185.
- World Health Organization (2023). Epilepsy. Acesso: 07 fev. 2026.
- Zavaleta-Viveros, J. A., Toledo, P., Avendaño-Garrido, M. L., Escalante-Martínez, J. E., López-Meraz, M.-L., and Ramos-Riera, K. P. (2023). A modification to the Kuramoto model to simulate epileptic seizures as synchronization. *Journal of Mathematical Biology*, 87(1):9.