

Finite Element Model for Cardiac Cell mechano-electrical stimulation

Instituto Universitario de Investigación de Ingeniería de Aragón (I3A),
Universidad de Zaragoza, 50018 Zaragoza, España

Pau Urdeitx Diaz, Mohamed H. Doweidar

Departamento de Ingeniería Mecánica, Escuela de Ingeniería y Arquitectura (EINA),
Universidad de Zaragoza, 50018 Zaragoza, España;

*Email de correspondencia: mohamed@unizar.es

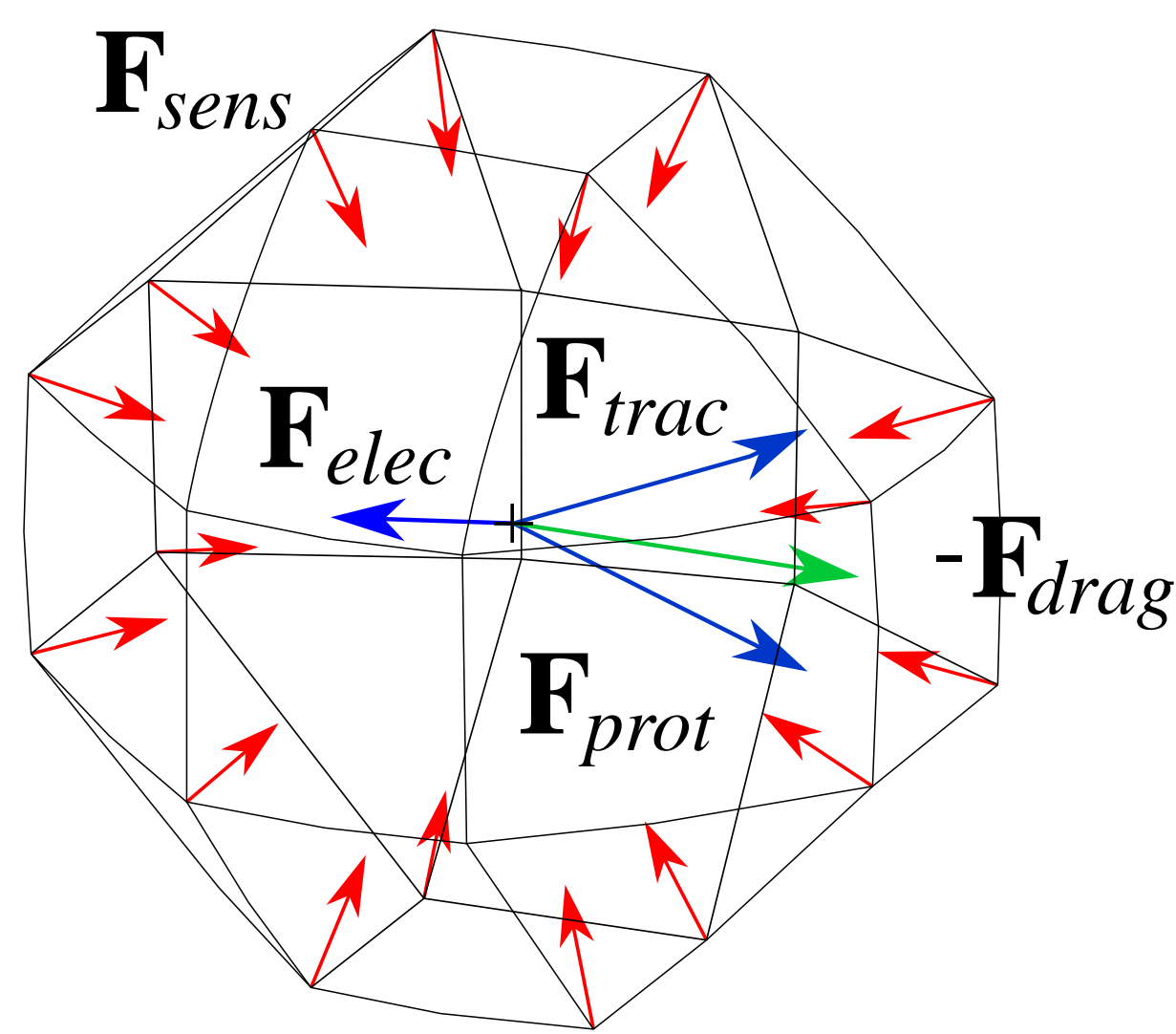
Motivación

La estimulación eléctrica y mecánica juegan un papel clave en el desarrollo de los tejidos cardíacos [1]. El ajuste de entornos activamente estimulados experimentalmente puede ser costoso y complejo. Para dar soporte a los ensayos experimentales, se ha desarrollado un modelo computacional [2,3].

Material y métodos

Mecánica celular

- Las células son discretizadas en elementos cuasi-esféricos de 24 nodos.
- La **fuerzas de sensado**, debido a la contracción de la Actina-Myosina, permiten a la célula evaluar su entorno.
- Se establece un **equilibrio tensión-deformación** entre la célula y la matriz extracelular.



A través de la deformación celular, se definen las **fuerzas motrices** de la célula:

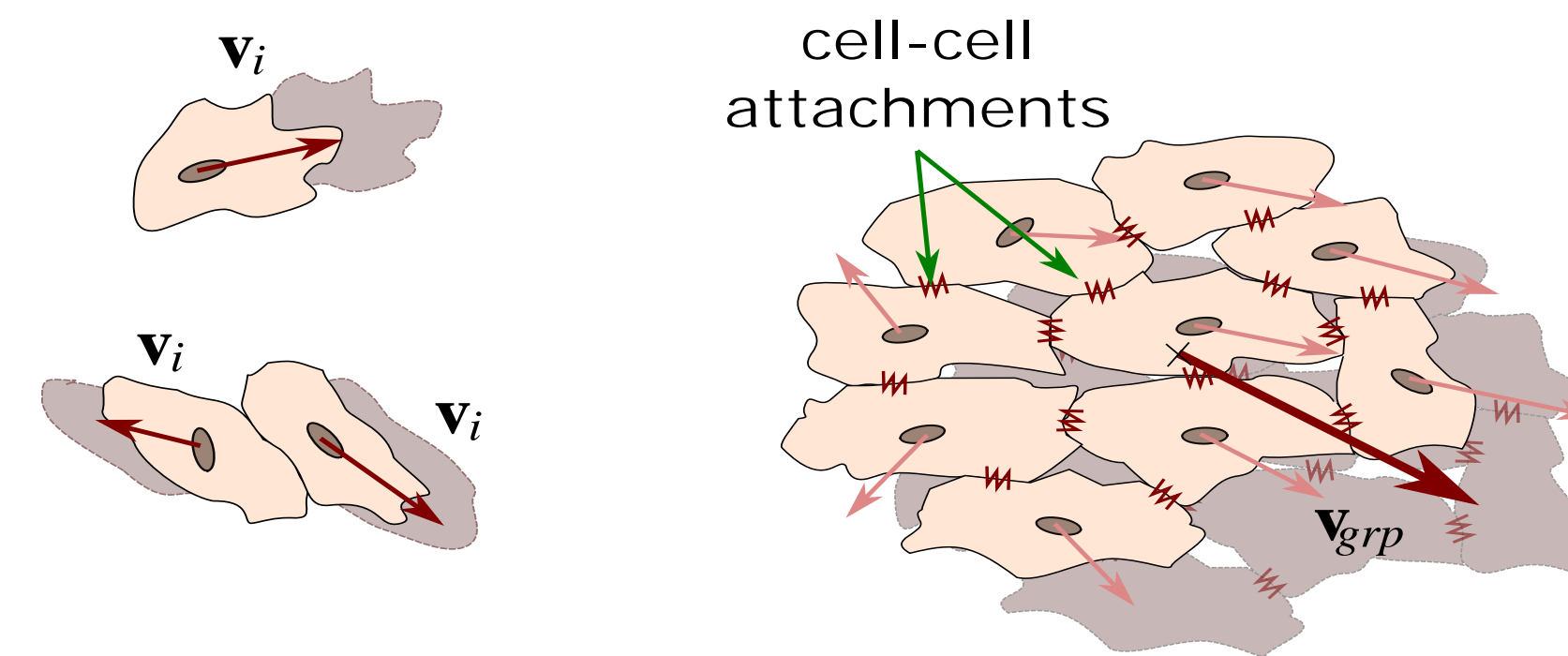
$$\mathbf{F}_{trac} + \mathbf{F}_{elec} + \mathbf{F}_{prot} = \mathbf{F}_{drag}$$

$$\mathbf{F}_{elec} = \mathbf{F}_{EF} + \sum_{j=1}^{n-1} \mathbf{F}_{EF}^{ij} \quad \mathbf{F}_{drag} = 6\pi r \eta \mathbf{v}$$

$$\mathbf{F}_{trac}^i = \sigma_i S k n_r \psi \mathbf{e}_i \quad \mathbf{F}_{prot} = \kappa \|\mathbf{F}_{trac}\| \mathbf{e}_{rnd}$$

Interacción celular

- Los cardiomiocitos establecen **adhesiones estables** que dependen de la orientación celular
- Las células unidas de este modo adoptan un **comportamiento colectivo** (collective cell migration)



Condición celular

- Los procesos de **diferenciación** y **proliferación**, se definen a partir del estímulo mecánico
- El **estímulo mecánico** se define a partir de las **deformaciones internas** de la célula

$$\gamma_c(t) = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \mathbf{e}_i : \boldsymbol{\epsilon}_i : \mathbf{e}_i^T$$

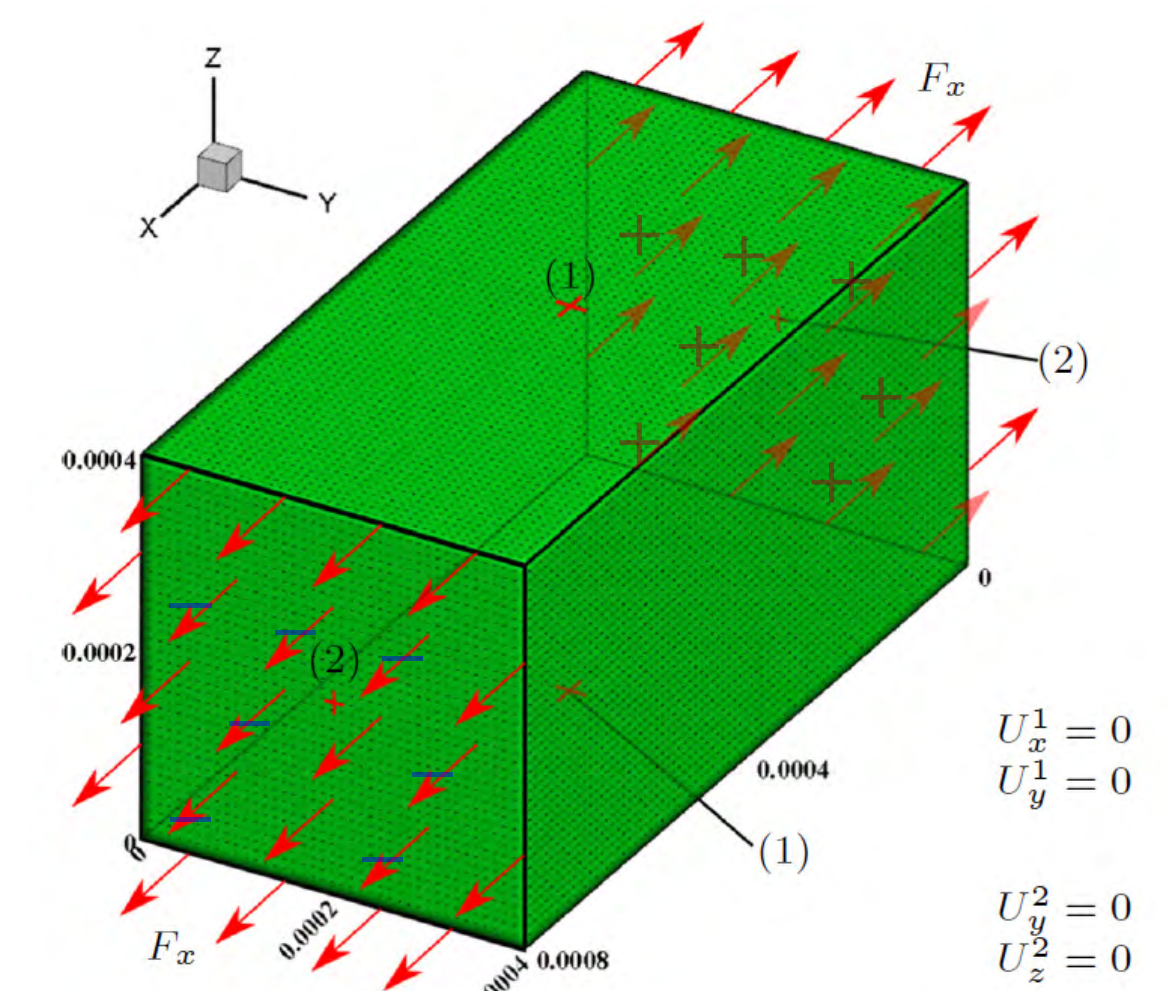
$$\text{Cell state} = \begin{cases} m & \gamma_{low} < \gamma_c \leq \gamma_{myo} \text{ \& MI} = 1 \\ \text{apoptosis} & \gamma_{apop} < \gamma_c \\ \text{no differentiation} & \text{otherwise} \end{cases}$$

Resultados

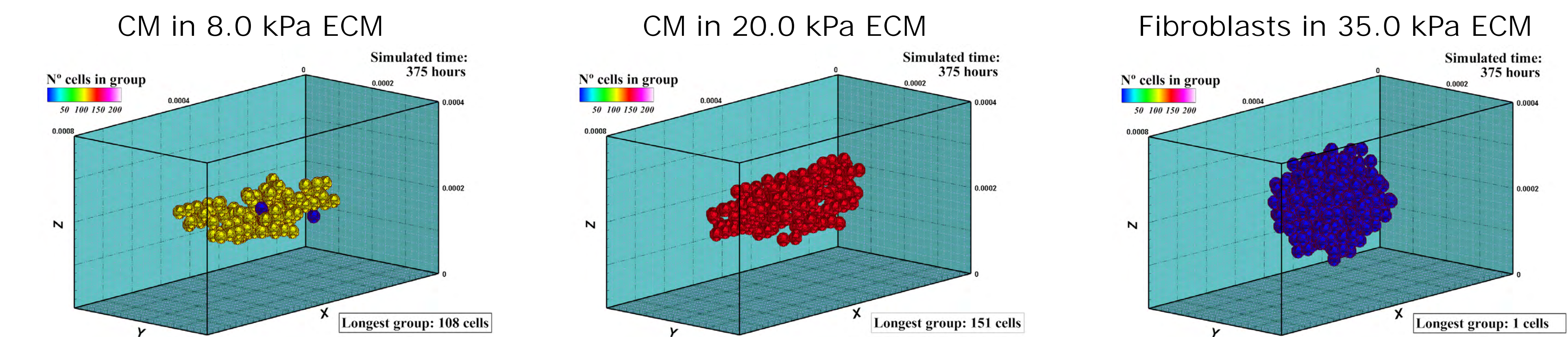
Condiciones de contorno

Evaluación de la respuesta celular ante estímulos mecánicos y eléctricos:

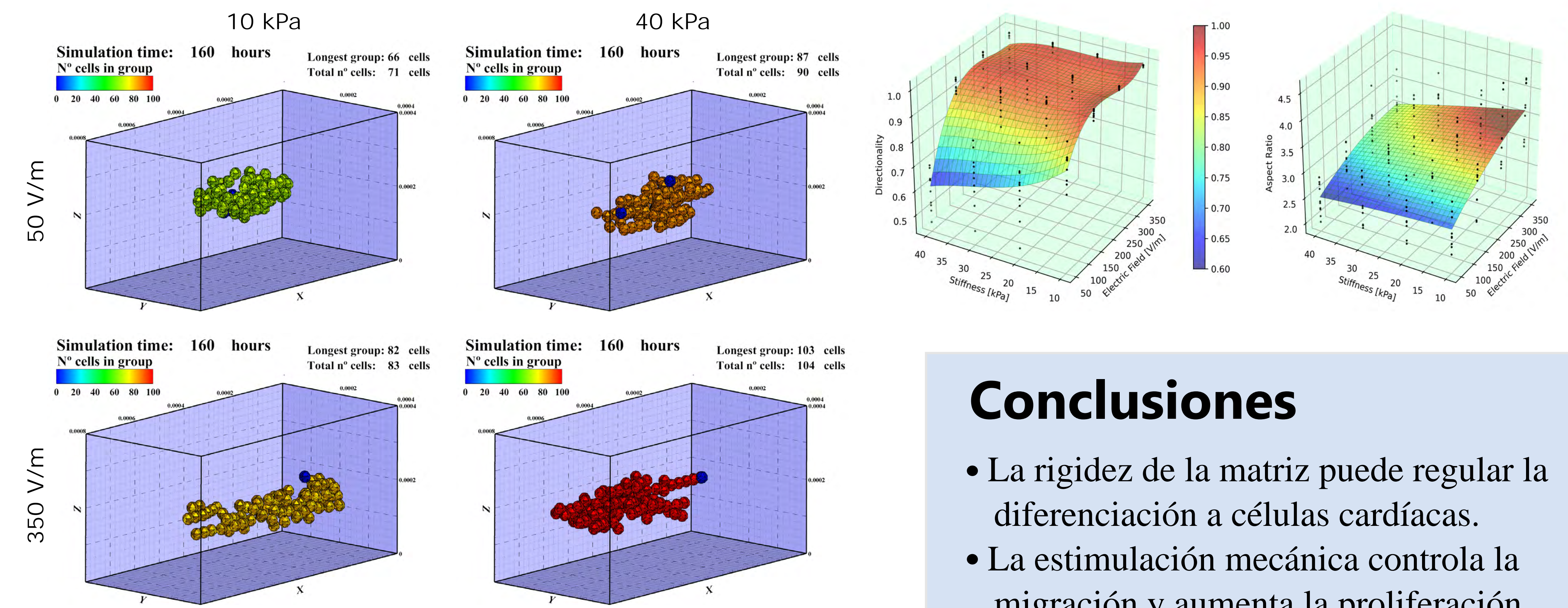
- Rigidez de la matriz extracelular: 8-50 kPa
- Deformación longitudinal de la matriz: 1.1-1.35
- Campo eléctrico externo: 50-350 V/m
- Aplicación campo eléctrico: continuo, pulsativo, alternante



Estimulación mecánica



Estimulación eléctrica



Muestra de resultados para el campo eléctrico alternativo (doble sentido). El campo eléctrico polariza las células en dirección longitudinal, creándose grupos alargados. El efecto eléctrico es menor al aplicar un campo eléctrico continuo/pulsativo (sentido único).

Conclusiones

- La rigidez de la matriz puede regular la diferenciación a células cardíacas.
- La estimulación mecánica controla la migración y aumenta la proliferación.
- El modo de aplicación del campo eléctrico determina la morfología de los grupos.
- La estimulación eléctrica genera grupos de células longitudinalmente alineados.

Referencias:

- [1] W.L. Stoppel, et. al, Adv. Drug Deliv. Rev. 96 (2016) 135–155. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2015.07.009>.
- [2] P. Urdeitx, M.H. Doweidar, Mathematics. 8 (2020) 1875. <https://doi.org/10.3390/math8111875>.
- [3] P. Urdeitx, M.H. Doweidar, Comput. Mech. 66 (2020) 1003–1023. <https://doi.org/10.1007/s00466-020-01882-6>.