

Diseño de un sistema de microfluídica para la simulación de la formación de la placa de ateroma

Itziar Ríos Ruiz, Sara Oliván García, Miguel Ángel Martínez Barca, Estefanía Peña Baquedano

Afiliación: Applied Mechanics and Bioengineering (AMB)
Instituto de Investigación en Ingeniería de Aragón (I3A)
Universidad de Zaragoza, Mariano Esquillor s/n, 50018, Zaragoza, Spain.
Tel. +34-976762707, e-mail: itziar@unizar.es

Resumen

El objetivo de este trabajo es el diseño de un dispositivo de microfluídica que reproduzca las diferentes condiciones y parámetros del flujo sanguíneo que aparecen tanto en el rango fisiológico de una arteria coronaria como en el patológico, en el proceso de generación y desarrollo de la placa de ateroma.

Introducción

Las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de muerte y discapacidad en los países desarrollados. Dentro de estas, la aterosclerosis o formación de placa de ateroma es la principal patología. A pesar de ello, el mecanismo de dicha enfermedad no se conoce completamente. [1]

Por su parte, la microfluídica es un sector actualmente en activo desarrollo en bioingeniería. El interés que suscita esta metodología radica en la capacidad de simulación de entornos biológicos con un gran control sobre los parámetros de ensayo, una menor necesidad de productos y reactivos, así como la generación de menor cantidad de desechos.

Teniendo en cuenta las características mencionadas anteriormente, resulta de especial interés la aplicación de la técnica de la microfluídica al estudio de la aterosclerosis. Por tanto, es el objetivo de este trabajo el desarrollo de un dispositivo microfluídico que permita unas condiciones de flujo tales que simulen el entorno hemodinámico del proceso de formación de la placa de ateroma.

Métodos

Para el diseño del dispositivo microfluídico, es necesario conocer con detalle la aplicación posterior que va a tener, así como el proceso de fabricación del mismo, para asegurar la correcta adecuación y fabricación del diseño de la manera más eficiente posible.

En concreto, el dispositivo se va a emplear con células HCAEC (*Human Coronary Artery Endothelial Cells*) y los requisitos en cuanto a la mecánica del fluido son dos: debe existir una zona de recirculación de flujo, que representaría la perturbación generada por la placa, y otra zona donde el valor del *wall shear stress* (WSS) sea similar al fisiológico en arterias coronarias, en torno a 1 Pa. [2]

Diseño del dispositivo de microfluídica

Una vez determinadas las necesidades del flujo, se realizan las simulaciones necesarias para obtener la geometría óptima que las reproduzca. Para ello, se emplea el software comercial multifísico COMSOL, que permite realizar dichas pruebas empleando el análisis de interacción fluido-estructura (FSI). Debido a esto, se realiza previamente la caracterización del material del que va a estar compuesto el dispositivo, PDMS, ya que sus parámetros mecánicos afectarán al comportamiento del fluido que lo atraviese.

Para el diseño, se parte de una geometría inicial de un dispositivo ya existente (Ver Figura 1), que consta de tres canales de 2 mm de ancho y 2 mm de alto. A este se plantea inicialmente incluir un obstáculo en los canales que provoque una perturbación en el fluido y genere la recirculación buscada. Tras diferentes simulaciones y pruebas *in vitro*, se llega a la conclusión de la necesidad de una mayor modificación de la geometría para obtener las características de ensayo deseadas.

De esta manera, se obtiene una geometría final del dispositivo y los canales que cumple los requisitos definidos (Ver Figura 2), asegurando un proceso de fabricación sencillo y reproducible.

Diseño del molde y fabricación del dispositivo

Una vez se obtiene dicho diseño definitivo, se genera la geometría en negativo para el molde con el que se

fabricarán posteriormente los dispositivos. Este diseño se realiza con el software Solid Works y se imprime en una impresora 3D siguiendo la técnica de modelado por deposición fundida (FDM) (Ver Figura 3). Posteriormente, se realizan las medidas y pruebas necesarias para asegurar las dimensiones del molde que proporcionen la geometría deseada del dispositivo.

Finalmente, se procederá a la fabricación del dispositivo a partir de dicho molde. El proceso consiste en el curado del PDMS sobre el molde diseñado. Tras el desmoldeo, será necesaria la esterilización del dispositivo para eliminar las contaminaciones que hayan tenido lugar a lo largo de todo el proceso anterior.

Conclusiones

A partir de un análisis inicial de las necesidades de diseño y las características de los materiales empleados, se ha diseñado un dispositivo

microfluídico que permitirá reproducir las condiciones fisiológicas y patológicas que se dan en arterias coronarias. Se trata de un dispositivo sencillo y fácilmente reproducible que permite el control deseado de los parámetros de ensayo. Con este dispositivo, se podrán relacionar diferentes parámetros del comportamiento del fluido (WSS, TAWSS, OSI y RT) con la respuesta celular, esto es, la forma (SI) y orientación de las mismas.

REFERENCIAS

- [1]. VANEPPS, J.S. and VORP, D.A. Mechano-pathobiology of atherogenesis: a review. *Journal of Surgical Research*. 2007, 142, 202-217. Available from: doi: 10.1016/j.jss.2006.11.001.
- [2]. DORIOT, P.A., DORSAZ, P.A., DORSAZ, L., DE BENEDETTI, E., CHATELAIN, P. and DELAFONTAINE, P. In-vivo measurements of wall shear stress in human coronary arteries. *Coronary Artery Disease*. 2000, 11(6), 495-502.

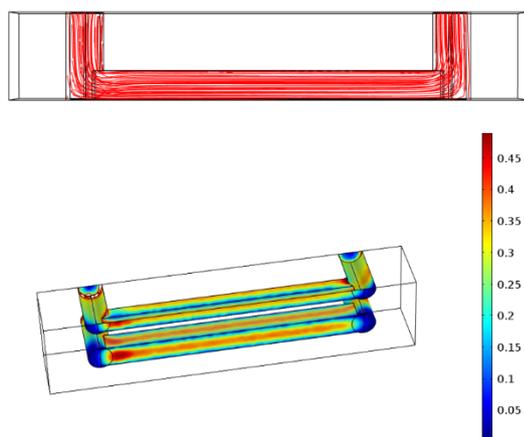


Figura 1: Diseño de partida del dispositivo microfluídico. Representación de las líneas de flujo en la parte superior y del WSS (Pa) en la parte inferior.

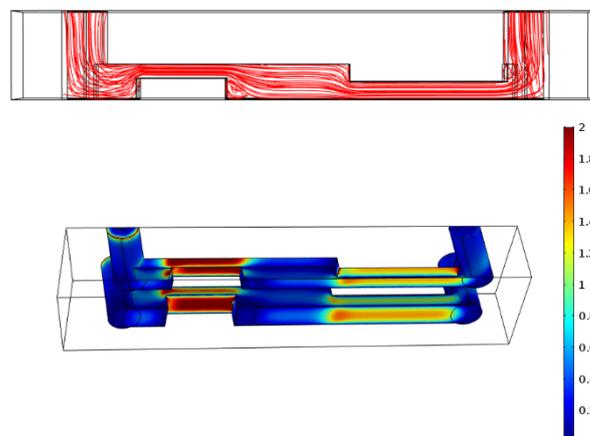


Figura 2: Diseño final del dispositivo microfluídico. Representación de las líneas de flujo en la parte superior y del WSS (Pa) en la parte inferior.

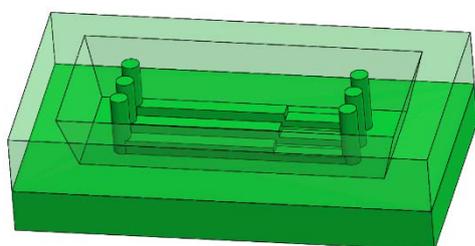


Figura 3: Diseño del molde de dos piezas para la geometría definitiva.