

Modelo de fase discreta con alta densidad para el análisis del crecimiento de células tumorales en entornos fluidicos.

Pau Urdeitx*, Victor Hidalgo, Mohamed H. Doweidar

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

*Autor de correspondencia: purdeitx@unizar.es

Introducción

Las condiciones del entorno celular juegan un papel clave en crecimiento y metástasis de los tumores. En particular, en tumores no sólidos las células cancerígenas se desarrollan en un **entorno líquido**, manteniendo una especial relevancia las interacciones con otras células del tejido residente. Desarrollar modelos *in-vitro* que repliquen las complejas condiciones del entorno tumoral, no siempre es sencillo [1].

Mediante **modelos computacionales híbridos**, donde es posible acoplar la dinámica de fluido con la consideración de células discretas y la interacción mecánica entre células, permite obtener información relevante para ajustar los ensayos *in-vitro* reduciendo enormemente los costes económicos y temporales [2].

Métodos

Dinámica partícula

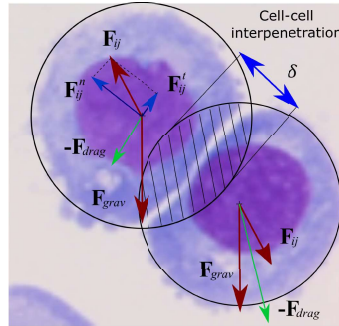
$$m \frac{d\mathbf{v}}{dt} = \mathbf{F}_{drag} + \mathbf{F}_r + \mathbf{F}_{grav} + \mathbf{F}_{ij} \rightarrow \sum_{i=l=j}^n (\mathbf{F}_n^{ij} + \mathbf{F}_t^{ij})$$

$$\frac{1}{2} C_D \rho_f A_c \| \mathbf{v} - \mathbf{v}_c \| (\mathbf{v} - \mathbf{v}_c)$$

$$(K_H \delta_{ij}^{3/2} + \gamma (\mathbf{v}_{ij} \mathbf{e}_{ij})) \mathbf{e}_{ij}$$

$$K_H = \frac{4}{3} \frac{E_i E_j}{E_j (1 - \nu_i^2) + E_i (1 - \nu_j^2)} \sqrt{\frac{r_i r_j}{r_i + r_j}}$$

$$\delta_{ij} = \| \mathbf{x}_i - \mathbf{x}_j \| - (r_i + r_j)$$



Dinámica fluido

$$\frac{\delta}{\delta t} (\rho_f \mathbf{v}) + \nabla (\rho_f \mathbf{v} \mathbf{v}) = -\nabla p + \nabla \tau + \rho_f \mathbf{g} + \mathbf{F}'_{ex}$$

$$\sum \left[\frac{18 \mu C_D Re}{\rho_c (2r_i)^2 24} (\mathbf{v}_c - \mathbf{v}) \right] \dot{m}_c \Delta t$$

Maduración celular

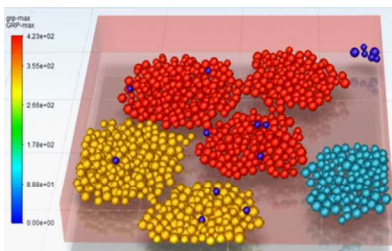
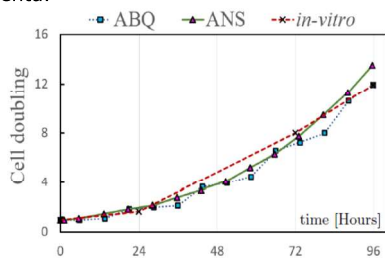
$$MI = \begin{cases} \frac{t}{t_{mat}} & t < t_{mat} \\ 1 & t \geq t_{mat} \end{cases}$$

$$t_{mat} = \frac{t_n}{1 + \gamma_w N_w + \gamma_c N_c}$$

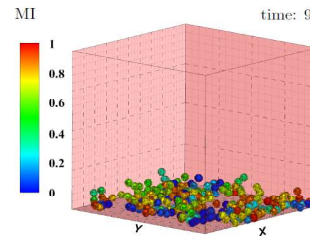
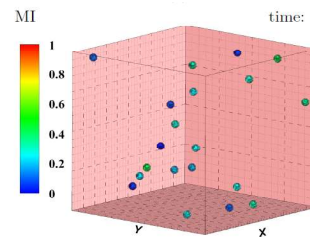
Resultados y conclusiones

El modelo desarrollado ha sido calibrado y validado con resultados experimentales de la bibliografía.

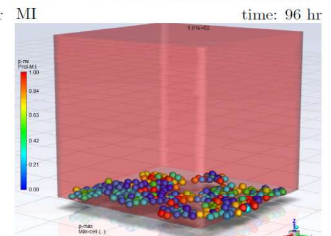
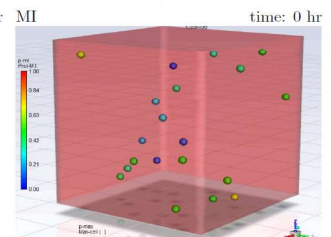
La interacción celular acelera la maduración de las células y, con ello, aumenta la proliferación. Las células quedan juntas en grupos celulares que crecen hasta formar agregados tumorales (al menos 30 células). Al aumentar la concentración inicial de células, el número de agregados tumorales aumenta.



ABAQUS



ANSYS



Los resultados obtenidos son cualitativa y cuantitativamente consistentes con los datos experimentales [3,4]. El modelo permite considerar condiciones de flujo, difusión, expresión y consumo de factores y/o nutrientes, haciendo posible simular condiciones más próximas a las fisiológicas

Agradecimientos

Los autores quieren agradecer al Ministerio de Ciencia e Innovación de España (PID2019-106099RB-C44/AEI/10.13039/501100011033), al Gobierno de Aragón (DGA-T24_20R) y al CIBER-BBN, por su financiación.

Bibliografía

- [1]. Clara-Trujillo, S., et al. (2020). Int. J. Mol. Sci., 21(16), 5747.
- [2]. Urdeitx, P., et al. (2022). Comput. Methods Programs Biomed., under revision.
- [3]. Hamburger, A., & Salmon, S. E. (1977). J. Clin. Investig., 60(4), 846-854.
- [4]. Clara-Trujillo, S., et al. (2022). Biomaterials Advances, 212749.