

# Estudio de la influencia de la rigidez del sustrato en la evolución del glioblastoma en dispositivos microfluídicos

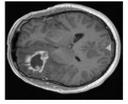
Marina Pérez Aliacar<sup>1</sup>, Lucía Palos Luzón<sup>1</sup>, Clara Bayona Royo<sup>1</sup>, Jacobo Ayensa-Jiménez<sup>1</sup>, Ignacio Ochoa<sup>1</sup> y Manuel Doblaré<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Tissue Microenvironment Lab (TME Lab), Instituto de Investigación en Ingeniería de Aragón (I3A), Universidad de Zaragoza

## Introducción

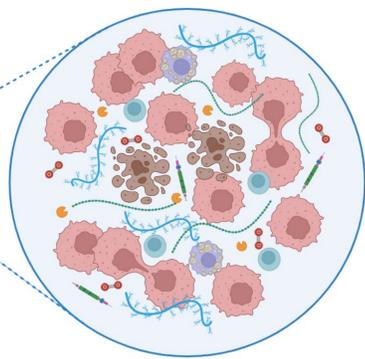
### Glioblastoma (GBM)

Tumor cerebral primario más común y letal



- Rápida proliferación
- Alta capacidad invasiva

Microentorno tumoral (TME)



Matriz extracelular (ECM)

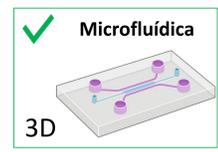
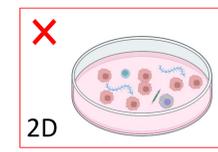


proliferación  
invasión  
angiogénesis  
resistencia

Las propiedades mecánicas de la matriz determinan la evolución del tumor



Reproducir la complejidad de un tumor, incluyendo las interacciones célula-ECM



- Ahorrar tiempo y costes
- Probar hipótesis

## Modelo matemático

**Células vivas**

$$\frac{\partial C_n}{\partial t} = \underbrace{\frac{\partial}{\partial x} \left( D_n(K) \frac{\partial C_n}{\partial x} \right)}_{\text{Difusión}} - \underbrace{\kappa_n(K) \chi_n(O_2) C_n}_{\text{Quimiotaxis}} \frac{\partial O_2}{\partial x} - \underbrace{M_n(K) C_n}_{\text{Durotaxis}} \frac{\partial K}{\partial x} + \underbrace{\frac{1}{\tau_n(K)} \beta_n(O_2) G_n(C_n, C_d) C_n}_{\text{Proliferación}} - \underbrace{\frac{1}{\tau_{nd}(K)} S_{nd}(O_2) C_n}_{\text{Muerte}}$$

**Células muertas**

$$\frac{\partial C_d}{\partial t} = \frac{1}{\tau_{nd}(K)} S_{nd}(O_2) C_n$$

**Oxígeno**

$$\frac{\partial O_2}{\partial t} = \underbrace{D_{O_2} \frac{\partial O_2}{\partial x}}_{\text{Difusión}} - \underbrace{\alpha_n(K) H_n(O_2) C_n}_{\text{Consumo de oxígeno}}$$

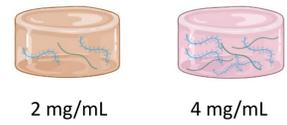
Parámetros del modelo  
 $\lambda = (D_n, \kappa_n, M_n, \tau_n, \tau_{nd}, \alpha_n)$

Todos los parámetros  $\lambda$  pueden depender de la rigidez del sustrato  $K$

Objetivo: estudiar la dependencia de los distintos parámetros implicados en la evolución del GBM con la rigidez del sustrato

## Experimentos

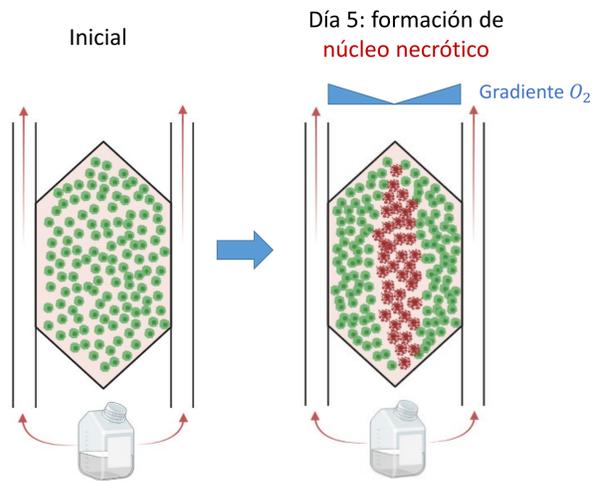
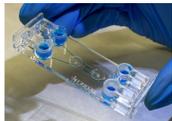
Hidrogeles con diferentes concentraciones de colágeno



Células de GBM U251-MG



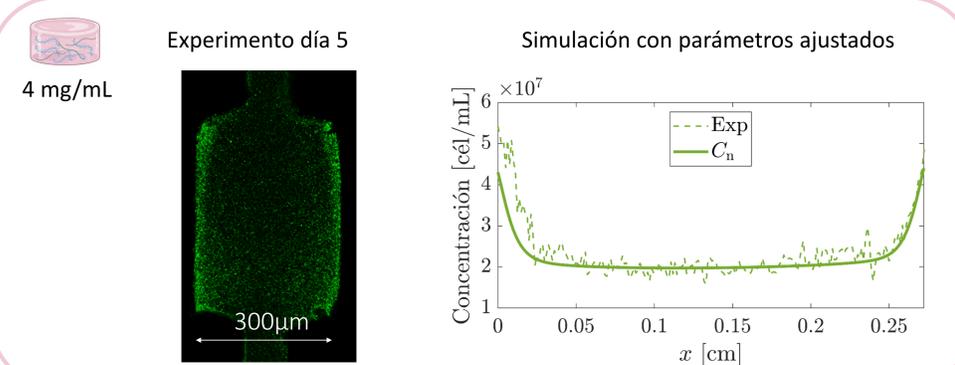
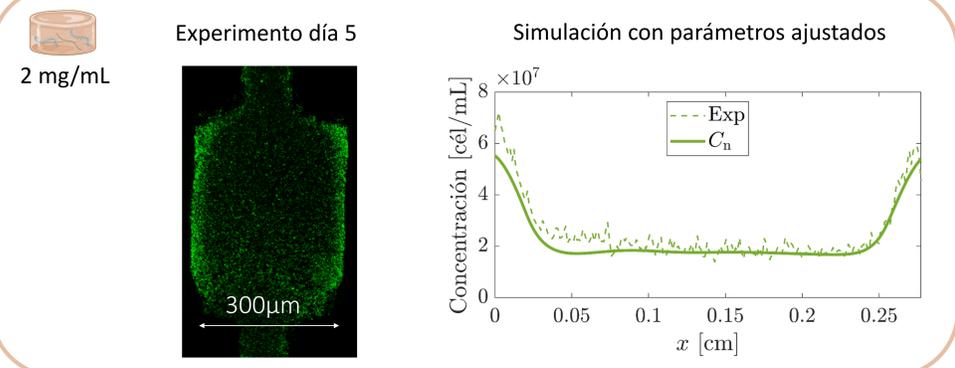
Dispositivo microfluídico



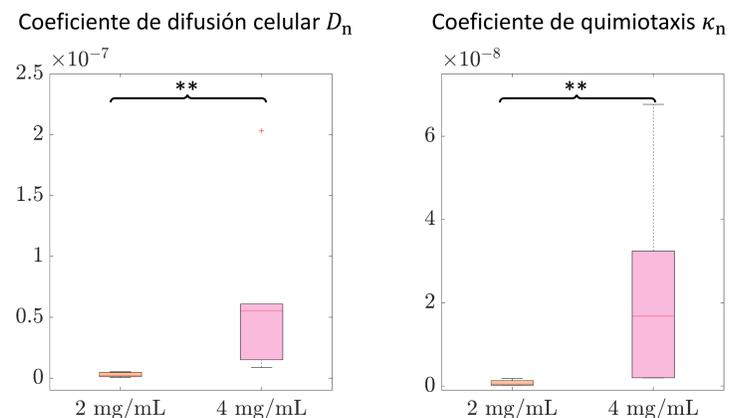
## Metodología



## Resultados



### Análisis estadístico



Hay diferencias significativas ( $p = 0,0012$ ) en los valores de  $D_n$  y  $\kappa_n$  en las rigideces de colágeno estudiadas

## Conclusiones

- Los dispositivos microfluídicos, complementados con modelos *in silico*, permiten analizar la influencia de las propiedades mecánicas del sustrato en la evolución tumoral.
- Las células muestran una **mayor migración**, tanto aleatoria como dirigida, al aumentar la rigidez del sustrato.