



Benemérita Universidad Autónoma de Puebla.

Facultad de ciencias Físico-Matemáticas.

Modelación matemática para determinar la trayectoria que siguen las células madre del cuerpo ciliar marginal para alcanzar la retina.

**Presenta:**

José Ignacio Peralta Madero.

**Directores de Tesis:**

Dr. Jacobo Oliveros. FCFM-BUAP.

Dra. María Monserrat Morín Castillo. FCE-BUAP.

Ecuaciones Diferenciales y Modelación Matemática.

# Índice general

<b>1. Introducción.</b>	<b>1</b>
1.1. La modelación Matemática en procesos biológicos. El paradigma clásico. . . . .	1
1.2. Un cambio en el paradigma. Modelos de reacción difusión. . .	3
1.2.1. Tipos de solución y su interpretación física. . . . .	4
1.3. Planteamiento del problema de estudio. . . . .	5
1.3.1. Retinosis Pigmentaria y tratamiento con células madre.	6
1.4. Objetivos y estructura de la tesis. . . . .	9
1.4.1. Objetivo general. . . . .	9
1.4.2. Objetivos específicos y metas. . . . .	9
<b>2. Antecedentes.</b>	<b>11</b>
2.1. Breve descripción del ojo y sus componentes. . . . .	12
2.1.1. Partes del ojo. . . . .	13
2.1.2. Enfermedades comunes que provocan ceguera. . . . .	14
2.2. Células madre como tratamiento en distintas partes del cuerpo.	15
2.2.1. Movimiento de células madre. . . . .	16
2.2.2. Cerebro y células madre hematopoyéticas, casos exitosos de tratamiento con células madre. . . . .	18
2.3. Epitelio ciliar y células madre. . . . .	19
2.3.1. Las células en la zona ciliar marginal del cuerpo ciliar no migran a la retina. . . . .	20
<b>3. Modelo Implementado.</b>	<b>21</b>
3.1. Ecuaciones de reacción - difusión. . . . .	21

3.1.1.	Inestabilidad de Turing. . . . .	25
3.1.2.	Modelos biológicos. . . . .	26
3.1.3.	Modelo de Schnakenberg. . . . .	27
3.1.4.	Modelo de Gierer-Meinhardt. . . . .	28
3.1.5.	Modelo de Thomas. . . . .	28
3.1.6.	Modelo de Glucólisis. . . . .	29
3.2.	Modelo de Quimiotaxis. . . . .	29
<b>4.</b>	<b>Modelación Computacional.</b>	<b>33</b>
4.1.	Modelación Computacional y Método del Elemento Finito. . .	33
4.1.1.	Solución de EDP. . . . .	36
4.1.2.	Antecedentes históricos del método de elemento finito .	37
4.1.3.	Pasos del método del elemento finito. . . . .	39
4.2.	Métodos variacionales de aproximación e implementación compu- tacional del MEF. . . . .	42
4.2.1.	Breve descripción de COMSOL Multiphysics. . . . .	45
4.2.2.	Características de COMSOL Multiphysics. . . . .	48
4.2.3.	Etapas del modelado en COMSOL. . . . .	49
<b>5.</b>	<b>Resultados y conclusiones.</b>	<b>50</b>
5.1.	Modelo Matemático. . . . .	53
5.2.	Resultados. . . . .	55
5.3.	Contribuciones. . . . .	57
5.4.	Conclusiones. . . . .	57
5.5.	Comentarios finales . . . . .	57
5.6.	Perspectivas. . . . .	59

# Capítulo 1

## Introducción.

### 1.1. La modelación Matemática en procesos biológicos. El paradigma clásico.

Aunque desde tiempos muy remotos al hombre le ha interesado medir y explicar matemáticamente los fenómenos biológicos que ocurren a su alrededor, no fue sino hasta el siglo pasado que se estableció la Biología Matemática como una rama de las Matemáticas, cuyo principal objetivo es describir y entender la fenomenología de los procesos biológicos por medio de herramientas matemáticas y computacionales.

Dentro de la Biología Matemática existen varias áreas de estudio, en las Matemáticas, se pueden encontrar modelos de fenómenos biológicos por medio de ecuaciones diferenciales ordinarias o parciales, procesos estocásticos, autómatas celulares, algoritmos genéticos, entre otros; en los fenómenos biológicos a modelar se pueden encontrar en diversas ramas de las ciencias naturales tales como Fisiología, Ecología, Epidemiología, Genética, Anatomía, Neurología, Inmunología, Cancerología, por mencionar algunas.

En particular, para poder comprender la naturaleza y sus fenómenos, se ha auxiliado de las Ecuaciones Diferenciales tanto Ordinarias como Parciales, ya que estas constituyen una herramienta esencial para Matemáticos, Físicos e Ingenieros [1], pues, sucede que las leyes físicas que gobiernan los fenómenos de la naturaleza se expresan habitualmente usando estas, por lo que constituyen una expresión cuantitativa de dichas leyes.

El avance de las matemáticas ha sido tal que hasta mediados del siglo pasado era increíble pensar que la formación de las dunas de arena, el complicado diseño de la piel de un leopardo o el inteligente diseño de una colmena pudieran explicarse meramente con las leyes de la química o la física. Del mismo modo, todo aquello que representa la vida, como sus formas, su diseño, sus colores o su funcionamiento, estaban más allá de alcance de una ley, no solo por su complejidad inherente e incuestionable, sino porque (implícita o explícitamente) se creía que su esencia estaba un escalón más allá de lo que un científico podría capturar en sus modelos [2]. Fue a partir del pensamiento del científico escocés D'Arcy Thomson (1860-1948) que se pudo iniciar un cambio de mentalidad respecto a la aparición de patrones en los animales. Para él, la selección natural planteada por Darwin (y aceptada hasta nuestros días) tiene el defecto de que no describe el proceso o mecanismo subyacente [3].

Algunos ejemplos de ello son los cálculos que requiere las trayectorias de proyectiles, la investigación de la estabilidad de aeronaves en vuelo o el curso de una reacción química, las leyes de conservación de la masa y de la energía, modelación de yacimientos petroleros, de acuíferos, las ecuaciones del movimiento de los cuerpos (la segunda ley de Newton) como lo es la propagación de las ondas, la transmisión del calor, el movimiento de partículas subatómicas, etc. Todo ello depende de la solución de ecuaciones diferenciales. Por esta razón las Ecuaciones Diferenciales se han convertido en uno de los campos de estudio más importantes en matemáticas [4].

Entre las EDP más representativas se encuentran:

1. La ecuación de onda. Surge al describir fenómenos relativos a la propagación de ondas en un medio continuo.
2. Los estudios de ondas acústicas, ondas de agua, ondas electromagnéticas y vibraciones mecánicas están basados en esta ecuación.
3. La ecuación de calor. Constituye una herramienta de gran utilidad para dar solución a problemas de flujo de calor. Esta ecuación aparece también en una gran cantidad de problemas, por ejemplo: la concentración de material en difusión.
4. La ecuación de Laplace. Esta ecuación puede modelar la distribución de temperatura en estado estacionario para una región, además, de

que aparece en problemas de la física como: potenciales electrostáticos, potenciales de hidrodinámica, potenciales armónicos en teoría de elasticidad.

## 1.2. Un cambio en el paradigma. Modelos de reacción difusión.

Los seres vivos somos sistemas complejos, es decir sistemas termodinámicos formados por muchas celdas llamadas células. Evidentemente somos sistemas abiertos que intercambian materia y energía con su entorno, mismas que le ayudan a gestarse, desarrollarse y reproducirse. El comer, respirar, asolearse, beber, representan la fuente que nos proveen de lo necesario para vivir. Todos estos intercambios son reacciones químicas, lo cual nos hace pensar en estas como la fuerza termodinámica que permite a las células diferenciarse en órganos bien identificados y en patrones, es decir, generar un orden [5]. En un organismo multicelular, todas las células están destinadas a la colaboración; estas células envían, reciben, interpretan y elaboran un conjunto de señales químicas extracelulares.

El modelado matemático de problemas de biología del desarrollo ha permitido la formulación de modelos en cuya solución se encuentra la formación de patrones espacio-temporales [6, 7, 8]. Estos modelos pueden clasificarse como modelos de patrones químicos y modelos de patrones de movimiento celular. A su vez, en la categoría de los modelos de patrones químicos existen dos tipos de modelos: modelos de gradiente y modelos de reacción-difusión [9, 10, 11].

La difusión es un proceso espontaneo por el cual las moléculas de los reactantes se esparcen en todas direcciones a causa de los choques con las moléculas del medio o solvente. Cuando no hay mezclado, la difusión controla la cantidad disponible de un reactante en una región, dando lugar a las variaciones locales [12]. Lo que se ha observado es que estas variaciones no se propagan de manera completamente aleatoria, sino como anillos concéntricos o espirales que irradian hacia afuera, como cuando se tira una piedra en el agua [13].

Los modelos de gradiente son aquellos que generan patrones a partir de sustancias químicas que experimentan diferencias de concentración y que durante su evolución temporal tienden a un estado uniforme en el espacio

y en el tiempo[14]. Por su parte, en los modelos de reacción-difusión, las interacciones químicas generan patrones complejos en el espacio o el tiempo, debido a que se encuentran términos de transporte, síntesis y degradación que dependen de todas las sustancias químicas presentes en el dominio de análisis. Por el contrario, los modelos de movimiento celular, descritos por una ecuación de reacción-difusión, involucran la formación de patrones debido a cambios de densidad celular debido a procesos de agregación o repulsión entre las células, o por respuesta a sustancias químicas concretas [15]. En general, existen dos tipos de soluciones de estos modelos matemáticos: los patrones espacio-temporales y las ondas viajeras [13, 9].

### 1.2.1. Tipos de solución y su interpretación física.

Existen dos tipos de soluciones de estos modelos matemáticos: los patrones espacio-temporales y las ondas viajeras [13, 16]. En 1952 A. Turing [17] demostró que un modelo de reacción difusión con los parámetros apropiados y definido por un dominio espacial cerrado y extenso, evoluciona en un patrón espacial heterogéneo debido a pequeñas perturbaciones de las concentraciones químicas, fenómeno conocido como inestabilidad por difusión [16, 15, 13, 19, 18]. Estas inestabilidades de Turing, a su vez, se caracterizan por presentar un estado temporal estable a medida que evoluciona en el tiempo, y por la formación de patrones inestables en el espacio, adecuados para describir problemas de morfogénesis [16, 15, 18, 20, 10]. Por su parte, la solución de onda viajera representa, desde el punto de vista físico, procesos de transición de un equilibrio a otro que se adaptan a las propiedades del medio y generan un patrón de onda que se desplaza desde las condiciones iniciales [21].

Estas soluciones han sido estudiadas en la biología del desarrollo debido a que permiten cuantificar la evolución de las distintas variables implicadas en el proceso de formación y crecimiento de los diversos tejidos, y porque es posible asociar la formación de patrones espacio-temporales y ondas viajeras a los fenómenos biológicos de desarrollo de los tejidos de los organismos (tisular) [16, 15, 13, 22].

En el presente trabajo se estudian primeramente los conceptos fisicoquímicos y biológicos involucrados en nuestro problema de estudio, para luego establecer el sistema de ecuaciones diferenciales parciales que resultan de un mecanismo reacción difusión (RD), y finalmente arribar a las condiciones matemáticas para reproducir a través de la simulación lo que está sucediendo en

el epitelio ciliar marginal, se han considerado un modelo químicos formulados a partir de ecuaciones de reacción difusión en cuya solución la onda viajera describe un proceso de movimiento celular.

### 1.3. Planteamiento del problema de estudio.

#### Antecedentes sobre la discapacidad visual y sus posibles causas.

La visión es el más activo de nuestros sentidos, es mejor alcanzado y el que proporciona la mayor información y una perspectiva de los objetos y del mundo que nos rodea, siendo la vía que más nos ayuda en el conocimiento de la realidad, a la vez que nos permite aprender y relacionar rápidamente lo aprendido. Pero para obtener esta información es necesario que todas las estructuras que intervienen en el proceso de ver estén en perfectas condiciones. Cuando algunas de estas se encuentran afectadas, parcial o totalmente, hablamos de discapacidad visual.

De acuerdo a la organización mundial de la Salud (OMS), en el mundo hay aproximadamente 285 millones de personas con discapacidad visual, de las cuales 39 millones son ciegas y 246 millones presentan baja visión. Aproximadamente un 90 por ciento de la carga mundial de discapacidad visual se concentra en los países de ingresos bajos[96].

De acuerdo a la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10, actualización y revisión de 2006), la función visual se subdivide en cuatro niveles [23]:

1. visión normal
2. discapacidad visual moderada
3. discapacidad visual grave
4. ceguera.

El 82 por ciento de las personas que padecen ceguera tienen 50 años o más. El número de personas con discapacidades visuales atribuibles a enfermedades infecciosas ha disminuido considerablemente en los últimos 20 años. El 80 por ciento del total mundial de casos de discapacidad visual se pueden evitar o curar [24].



Existen diversos programas de prevención de la ceguera en todo el mundo, el 80 por ciento de todas las discapacidades visuales se pueden prevenir o curar. En los últimos 20 años se han realizado progresos en las esferas siguientes:

1. Implantación, por los gobiernos, de programas y normas para la prevención y el control de la discapacidad visual.
2. Incorporación paulatina de los servicios de oftalmología en los sistemas de atención primaria y secundaria, con énfasis en la prestación de servicios accesibles, asequibles y de alta calidad
3. Campañas de educación y sensibilización, incluida la educación en las escuelas, sobre la importancia de la función visual y liderazgo gubernamental reforzado en las alianzas internacionales, con participación del sector privado [23].

La ceguera o pérdida de la función visual es causada por un fallo del trayecto de la luz para alcanzar la retina o falla de la retina para capturar y convertir la luz en una señal electroquímica antes de la transmisión al cerebro a través del nervio óptico [25, 25]. Las degeneraciones de la retina como la degeneración macular relacionada con la edad (AMD) y otras formas heredadas, tales como la enfermedad de Stargardt y la retinitis pigmentosa, y neuropatías ópticas incluyendo glaucoma, la neuropatía óptica isquémica, son las principales causas de pérdida de visión y ceguera en todo el mundo [26].

### **1.3.1. Retinosis Pigmentaria y tratamiento con células madre.**

Algunas estructuras dentro del ojo pueden no ser formadas idealmente, o pueden haber sido dañadas, obstaculizando su función. La cirugía ocular con láser correctiva y láser puede resolver algunos problemas con las funciones de focalización de la luz del ojo (como cataratas, astigmatismo y miopía). Estos problemas suelen ser el resultado de anomalías estructurales dentro del ojo y sus partes componentes.

Una de las causas de la ceguera es la degeneración macular, no se conoce un tratamiento potencial es la terapia celular [27]. La Retinosis Pigmentaria (RP), es otra causa de ceguera, es una enfermedad genéticamente heterogénea

y hasta ahora, alrededor de 34 genes han sido asociados con ella. Por otro lado, factores tanto genéticos como ambientales coadyuvan como causas de AMD (Age-related macular degeneration, por sus siglas en inglés). Debido a la diversidad genética y funcional de las proteínas implicadas, los mecanismos moleculares que subyacen a las diferentes formas de degeneración retiniana aún no son muy bien comprendidos [28].

El término de retinosis pigmentaria (RP), agrupa en la actualidad un gran número de enfermedades heredo-degenerativas retino coroides con expresión genética variada, que producen una progresiva disfunción visual por pérdida de células retinianas con subsecuente atrofia de todas las capas de la retina, incluyendo los vasos sanguíneos retinianos y la coriocapilar. El cuadro clínico se caracteriza por pérdida progresiva de la agudeza visual, campo visual o ambos en correspondencia con la forma de presentación. No existe un tratamiento específico que elimine la causa que la produce y las personas que la padecen están condenadas, en gran medida, a la ceguera.

Los problemas con las funciones de procesamiento de la luz del ojo suelen ser causados por anomalías de la retina y la mácula como la retinitis pigmentosa y la degeneración macular relacionada con la edad. No se pueden abordar con gafas correctivas o láser cirugía ocular, actualmente se están desarrollando modelos de dispositivos para estimular eléctricamente la retina, el nervio óptico y la corteza visual de animales y de pacientes, todavía son modelos prototipo, como el implante de retina, pero en estudios piloto con pocos pacientes los resultados son prometedores ya que los sujetos estudio vieron fosfenos (destellos de luz) en respuesta a la estimulación retiniana directa. Sin embargo, las estrategias para salvar o restaurar la visión en todos los pacientes podrían requerir décadas de investigación [29].

En la lucha que la ciencia mundial entabla actualmente contra este grupo de enfermedades degenerativas de retina, se han introducido diferentes alternativas terapéuticas que intentan desarrollar algún grado de visión artificial, como los implantes biónicos, los chips, las células madre y la terapia génica ocular, con resultados muy limitados, pues la retina no ha tenido la respuesta esperada por los científicos [30]. Además, la forma en la que se ha venido trabajando suelen ser métodos invasivos, de alto costo económico y en muchos otros causando daño colateral, sin lograr resolver el problema de ceguera por completo. Se están desarrollando en modelos de animales y en pacientes, dispositivos para estimular eléctricamente la retina, el nervio óptico y la corteza visual.

En particular, la OMS coordina un esfuerzo mundial de investigación

orientado a identificar servicios y políticas de lucha contra la retinopatía diabética, el glaucoma, la degeneración macular asociada a la edad, y los errores refractivos. La mayoría de estas deficiencias oculares se trata desde el punto de vista médico o fisiológico, siendo los tratamientos más comunes la terapia genética, las intervenciones en vías bioquímicas secundarias, los trasplantes de tejido retiniano sano y el implante de dispositivos de visión artificial o de estimulación eléctrica y pocas investigaciones se realizan desde el punto de vista de la modelación físico- matemática. Por lo cual se vuelve un área importante de desarrollo para los modeladores, y que su estudio es de interés ser un problema de salud pública.

Por otra parte, se ha demostrado que las células madre en un medio que simula la retina se diferencian en células que expresan marcadores específicos de la retina. En estudios en animales, las células madre embrionarias trasplantadas a ratas y ratones se integraron en la retina huésped y protegieron las neuronas retinianas [28, 30, 31].

Tras el análisis detallado de los conocimientos existentes en la actualidad sobre la Retinosis Pigmentaria, Degeneración Macular relacionada con la edad, Retinopatía Diabética y el estudio sobre células madre, algunas consideraciones importantes son las siguientes:

1. Las células madre se encuentran en estado quiescente y cuando hay un daño por traumatismo o enfermedad se activa un quimioatrayente.
2. Las células madre se mueven dentro del nicho del epitelio ciliar marginal intentado migrar hacia la zona afectada sin éxito alguno.
3. El cuerpo ciliar esta vascularizado y conectado con la coroides, por lo cual una vía de acceso a la retina sería vía los vasos sanguíneos.

A partir de esto surgen, de manera natural las siguientes preguntas:

1. ¿Cuál es el comportamiento eléctrico de las células madre, y como afecta su migración?
2. ¿Las células madre producen metal proteínas similares a las que producen las células cancerosas?, si es así, ¿bajo qué tipo de ambiente se activa el funcionamiento de estas metal proteínas?
3. ¿hay algún gen que inhiba el movimiento de las células madre, como el gen gli1 [32] en el cerebro que inhibe a las células madre cuando aparece el fenómeno de desmielinización?

El intentar dar respuesta a estas preguntas nos permite plantear modelos matemáticos y computacionales del comportamiento de la migración celular en el ojo humano de la región del epitelio ciliar marginal a la retina.

Se espera que los resultados de este trabajo permitan sentar las bases para proponer, a través de modelos matemáticos, posibles soluciones a los problemas mencionados anteriormente y hallar posibles causas que los producen.

## **1.4. Objetivos y estructura de la tesis.**

### **1.4.1. Objetivo general.**

Proponer un modelo matemático que represente la migración quimiotáctica de las Células madre del epitelio Ciliar Marginal hacia la retina, en el ojo humano, basado en variables descritas en modelos exitosos de movimiento de células madre.

### **1.4.2. Objetivos específicos y metas.**

1. Estudiar el comportamiento de las células madre del epitelio Ciliar, en el ojo humano.
2. Estudiar los modelos existentes para la integración de factores determinantes para la movilidad de las células y extenderlos a nuestro caso de interés.
3. Estudiar el lenguaje de programación COMSOL, para realizar una simulación de la solución del problema.

La tesis está conformada por cuatro capítulos que se describen a continuación. En el capítulo 2, se aborda de manera muy general la descripción del ojo, sus componentes y enfermedades comunes que provocan ceguera. También describimos a las células madre y mostramos la relación que tienen con estas enfermedades, así como también mostramos algunos casos exitosos de tratamiento con células madre y su migración bajo una enfermedad o un daño causado por traumatismo.

En el capítulo 3, se hace una breve explicación de las ecuaciones de reacción-difusión, se abordan conceptos de los modelos quimiotácticos, así como el de reacción-difusión que serán utilizados para capítulos posteriores;

se describen los modelos existentes y algunas técnicas numéricas utilizando el software COMSOL Multiphysics, y algunas modificaciones a los modelos existentes que permitirán comprender mejor lo que está sucediendo en el epitelio ciliar marginal.

En el capítulo 4, se describe la metodología empleada, se plantea a grandes rasgos en que consiste la modelación computacional, así como la manera en que se puede realizar un modelo matemático, de la misma manera se plantean los pasos generales de resolver un problema empleando el método de elemento finito que es el que emplea el software COMSOL Multiphysics, además se aplica en el caso de un problema de patrones biológicos. Posteriormente se incluye una explicación de las características básicas de COMSOL Multiphysics, que es un software para el modelado de sistemas físicos puede ser utilizado para la modelación de problemas quimiotácticos de reacción-difusión.

Finalmente, en el capítulo 5 se describe el modelo realizado, la simulación de este y los parámetros empleados para llegar a él. Plantearemos el modelo matemático quimiotáctico inicial para el movimiento de células madre del epitelio ciliar marginal. En COMSOL Multiphysics se realiza la implementación del modelo y los métodos utilizado para la simulación. Por último, plantearemos los resultados de la prueba y su análisis en los comentarios finales y algunas notas sobre los trabajos en curso y futuros.

## Capítulo 2

### Antecedentes.

La Organización Mundial de la Salud calculó en 2002 que 8,7 por ciento de las personas ciegas en el mundo padecían degeneración macular. La prevalencia de las formas avanzadas de esta enfermedad aumenta con cada decenio después de los 50 años y llega al máximo después de los 80.3 En los Estados Unidos la tasa de prevalencia de la forma neo vascular es de 0,1 por ciento en las personas de 43 a 54 años de edad, y aumenta a 7,1 por ciento en los mayores de 75 años. En cuanto a la forma no neo vascular, las tasas de prevalencia en los mismos grupos de edad son de 8 y 30 por ciento, respectivamente [33].

En la actualidad, bajo el término de Retinosis Pigmentaria (RP), se agrupan enfermedades heredo degenerativas retinocoroideas con expresión genética variada, que producen una progresiva disfunción visual por pérdida de células retinianas con subsecuente atrofia de todas las capas de la retina, incluyendo los vasos sanguíneos retinianos y la coriocalpilar [34].

La retinopatía diabética, la degeneración macular relacionada con la edad y la retinitis pigmentosa son las enfermedades retinianas más frecuentes en todo el mundo. A pesar de no contar con suficientes estudios que demuestren resultados funcionales positivos en cuanto a recuperar la función visual el uso de células madre, el de células progenitoras retinianas y el trasplante de retina fetal parecen bastante promisorios. Hasta el momento no se han podido obtener resultados positivos sobre la funcionalidad de las células trasplantadas, pero sí se ha demostrado que el procedimiento para transferir el tejido retiniano es seguro y confiable. Aún no se ha intentado en seres humanos el trasplante de células progenitoras retinianas, pero dicho trasplante ha dado

resultados satisfactorios en modelos múridos (ratones, ratas y especies afines) [35].

Los estudios con células progenitoras retinianas han logrado demostrar en modelos múridos que se activan y expresan los fotorreceptores. Existen algunas barreras de disponibilidad para el uso de células progenitoras retinianas, que se deben superar con el fin de adelantar estudios que permitan aumentar las posibilidades de integración y diferenciación de dichas células hacia fotorreceptores.

Una de las principales dificultades ha sido conseguir mejor diferenciación e integración de las células a los tejidos afectados. Sin embargo, se ha encontrado que el cuerpo ciliar parece contener células madre retinianas que normalmente se encuentran quiescentes, pero si se estimulan luego de un daño retiniano pueden llegar a proliferar y diferenciarse en los diversos tipos de células que se encuentran en la retina, incluidas las ganglionares y los fotorreceptores [25].

## 2.1. Breve descripción del ojo y sus componentes.

El ojo funciona como una cámara de TV conectada a un trípode de seguimiento automático, una máquina que se está auto-ejecutando, se ajusta automáticamente para la intensidad de la luz, tiene una lente autolimpiadora y se alimenta una computadora con capacidades de procesamiento paralelo tan avanzadas que los ingenieros están apenas comenzando a considerar estrategias similares para el hardware que diseñan.

El trabajo de tomar la luz que cae sobre las dos retinas y traducirlo en una escena visual significativa es a menudo ignorada. La contribución de la retina es impresionante, al traducir la luz en señales nerviosas comienza el trabajo de extraer del medio ambiente lo que es útil e ignorando lo que es redundante, las células especializadas del ojo se encargan de enfocar la luz y convertir lo que se está viendo en señales que son enviadas al cerebro [36]. El ojo contiene diferentes tipos de células madre que constantemente sustituyen a las células especializadas desgastadas o dañadas.

Desde el punto de vista de la anatomía del desarrollo, el ojo, se forma a partir de cuatro fuentes:

1. Neurodermo del cerebro anterior.

2. Mesodermo.
3. Ectodermo superficial de la cabeza.
4. Células de la cresta neural.

### 2.1.1. Partes del ojo.

El ojo es un órgano complejo formado por capas de diferentes tipos de células. Las partes principales del ojo son:

1. Esclera. La parte blanca del ojo.
2. Córnea. La capa transparente que permite que la luz entra al ojo.
3. Capa Coroidea. La capa que se encuentra debajo de la Esclera. Esta contiene vasos sanguíneos que suministran nutrientes y oxígeno al ojo.
4. Epitelio pigmentario de la retina. Una capa simple de células pigmentadas. Estas células se adhieren a la superficie externa de la retina, donde procesan nutrientes para ayudarles a las células nerviosas a hacer su trabajo.
5. Nervio óptico. Lleva las señales de las células nerviosas de la retina al cerebro.
6. Malla trabecular. La malla trabecular (TM) es un tejido entre la córnea e iris en la región anterior que es responsable para drenaje de fluido acuoso. El equilibrio entre la secreción acuosa y flujo de salida determina la presión, que es un factor de riesgo para el desarrollo de Glaucoma.
7. Retina. La parte del ojo sensible a la luz que nos permite ver. La retina tiene seis diferentes tipos de células nerviosas que envían señales entre sí cuando están expuestas a la luz. En la parte central de la retina hay un área pequeña llamada la mácula, que contiene la mayor densidad de neuronas sensibles a la luz y nos permite ver con alta resolución. La retina es el principal tejido sensorial visual en los mamíferos. [31, 37].
8. El cuerpo ciliar. Se extiende desde la parte anterior de la retina hasta la base del iris, inmediatamente detrás de la unión de la Esclera con la córnea. Produce el humor acuoso y está implicado en la regulación



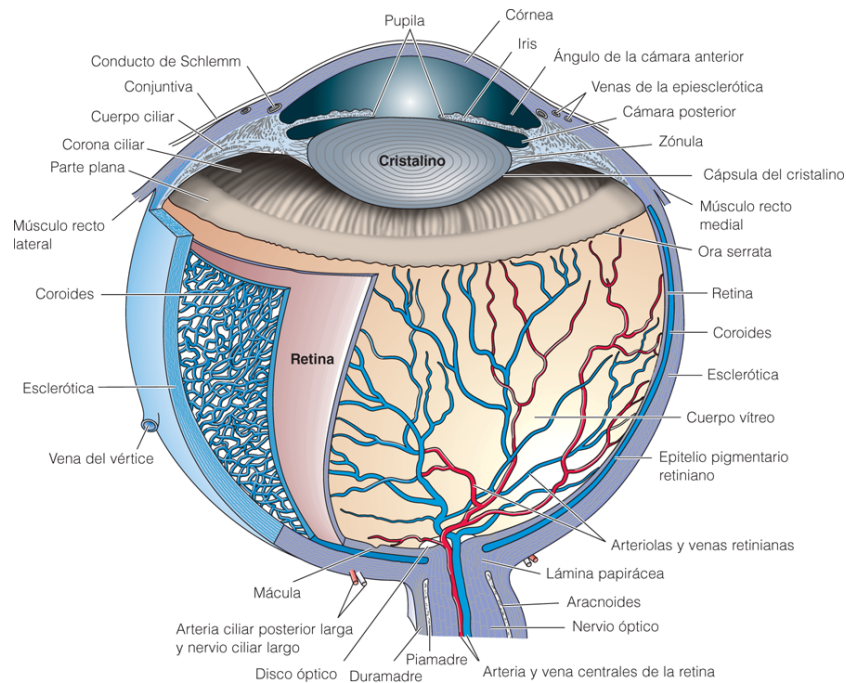
del flujo acuoso, flujo sanguíneo, flujo intraocular, presión. Contiene un epitelio cuboide de dos capas: la capa externa está pigmentada y es continua con la capa pigmentada del epitelio de la retina, mientras que la capa interna es del epitelio no pigmentado (NPE) y es continuo con la retina neural; este puede subdividirse en dos regiones: la pars plana y la pars plicata. La pars plana es la sección del ojo entre la retina y la pars plicata, es plana, es continua y anterior a la periferia del borde de la retina. La pars plicata crea el fluido en la parte frontal del ojo (humor acuoso) se dobla y es continua y anterior a la pars plana [38, 39, 40, 41].

El cuerpo ciliar es una prolongación en forma de cuña de las coroides. Su superficie interna se proyecta hacia el cristalino y forma los procesos ciliares, que proliferan a modo de dedos. La porción pigmentada del epitelio ciliar deriva de la capa externa de la copa óptica y se continúa con el epitelio pigmentado de la retina. La porción no pigmentada del epitelio ciliar representa la prolongación anterior de la retina neural, en la cual no se diferencian elementos neurales. El músculo ciliar, que está a cargo del enfoque del cristalino, y el tejido conectivo se desarrollan a partir de la mesénquima que se encuentra en el borde la copa óptica [42].

### 2.1.2. Enfermedades comunes que provocan ceguera.

La ceguera o pérdida de la función visual puede ser causada por un fallo del trayecto de la luz para alcanzar la retina o falla de la retina para capturar y convertir la luz en una señal electroquímica antes de la transmisión al cerebro a través del nervio óptico [25, 25]. La degeneración retiniana que culmina en la pérdida de células, la principal causa de ceguera permanente en el mundo, lo que la pérdida de recursos humanos y la imposición de una gran carga de atención médica. La degeneración de la retina puede afectar a personas de todas las edades. Los estudios epidemiológicos han demostrado que la retinitis pigmentosa (RP) afecta predominantemente a la población pediátrica y la población adulta joven, mientras que los pacientes diabéticos Retinopatía (DR) afecta a adultos de mediana edad, y la degeneración macular (AMD) afecta a los ancianos [43].

Las degeneraciones de la retina como la degeneración macular relacionada con la edad (AMD) y otras formas heredadas, tales como la enfermedad de



Fuente: Paul Riordan-Eva, Emmett T. Cunningham Jr.: *Vaughan y Asbury. Oftalmología general*, 18e: [www.accessmedicina.com](http://www.accessmedicina.com)  
 Derechos © McGraw-Hill Education. Derechos Reservados.

Figura 2.1: partes ojo.

Stargardt y la retinitis pigmentosa, y neuropatías ópticas incluyendo glaucoma, la neuropatía óptica isquémica, son las principales causas de pérdida de visión y ceguera en todo el mundo [43, 26]. La Retinosis Pigmentaria RP es una enfermedad genéticamente heterogénea y, hasta ahora, alrededor de 34 genes han sido asociados con ella. Por otro lado, factores tanto genéticos como ambientales coadyuvan como causas de AMD. Debido a la diversidad genética y funcional de las proteínas implicadas, los mecanismos moleculares que subyacen a las diferentes formas de degeneración retiniana aún no son muy bien comprendidos.

Entre los métodos de estudio para intentar reestablecer la visión se ha utilizado el trasplante de células madre diferenciadas en fotorreceptores, cultivados *in vitro*. Se han aislado células con características de progenitores retinianos con el objetivo de desarrollar tratamientos de reposición para la retina. Los progenitores retinianos pueden ser purificados de la retina embrionaria e inducidos a diferenciarse hacia fotorreceptores y otros tipos de células neuronales retinianas. En particular, se han identificado células madre en la

región marginal del ojo adulto y pueden derivarse células madre de la retina y cultivarse in vitro como neuroesferas pigmentadas a partir del cuerpo ciliar murino y humano adulto [44] y del iris [45].

## 2.2. Células madre como tratamiento en distintas partes del cuerpo.

En los últimos años las células madre han atraído mucho interés como posibles herramientas para el tratamiento de enfermedades y lesiones en humanos. Con el desarrollo de la tecnología de células madre, la terapia basada en células madre para la degeneración retiniana ha sido propuesta para restaurar la función visual. Estudios clínicos y algunos ensayos clínicos han mostrado resultados de la terapia basada en células madre [43].

La terapia con células madre (SC) no es un concepto nuevo. Como resultado De los bombardeos de Hiroshima y Nagasaki en 1945, los investigadores descubrieron que la médula ósea (BM) en ratones irradiados produjo hematopoyesis [46]. Las células madre hematopoyéticas (HSC) fueron las primeras Identificados en 1961, y su capacidad de emigrar y diferenciarse en múltiples tipos de células se documentó [47].

Las células madre no son especializadas. A diferencia de los glóbulos rojos, que transportan el oxígeno en el torrente sanguíneo, o de las células musculares que trabajan con otras células para producir el movimiento, una célula madre no tiene propiedades fisiológicas especializadas. Las células madre pueden dividirse y producir copias idénticas de sí mismas una y otra vez. Este proceso se conoce como auto-renovación y se mantiene a lo largo de toda la vida del organismo. La auto-renovación es la cualidad que define a las células madre. Las células especializadas, como las de la sangre y los músculos, normalmente no se replican a sí mismas, lo que significa que, si se dañan gravemente por una enfermedad o por una lesión, no pueden auto-sustituirse.

Las células madre también pueden dividirse y producir tipos de células más especializadas. Este proceso se conoce como diferenciación. El número y el tipo de células que las células madre producen varía dependiendo del tipo de tejido y del estado de desarrollo.

### 2.2.1. Movimiento de células madre.

Las células madre son células con la capacidad dual de auto-renovarse y diferenciarse en múltiples tipos de células. Esto significa que, durante la vida de un organismo, las células madre somáticas dan lugar a células maduras funcionalmente no auto-renovables, por ejemplo, células hepáticas, células musculares, células nerviosas, manteniendo al mismo tiempo un grupo de células madre primitivas [48].

Las células del Tallo hematopoyético o hematopoyéticas (HSC) son el origen de todos los linajes celulares mieloides / eritroides y linfoides. El microambiente natural para las HSC es el nicho de células madre en la médula ósea consistente en, entre otras, células estroma. Se ha demostrado que las células madre hematopoyéticas migran *in vitro* e *in vivo* tras el gradiente de un factor quimiotáctico producido por células estroma (el tejido de sostén o soporte del tejido que cumple la función específica de un órgano). Se caracterizan por una actividad migratoria rápida y su capacidad de "homing," su nicho en la médula ósea [49].

El CMZ da lugar a dos estructuras diferentes, el epitelio del iris y el epitelio del cuerpo ciliar; una población de células se mueve lateralmente (cuando la trayectoria de una célula eGFP individual siguió un ángulo mayor de 45 grados con respecto al eje) de la CMZ a la retina neural observamos un número de células originalmente localizadas en la CMZ que se movían lateralmente hacia la retina central, finalizando sus trayectorias en la zona donde residen RGC diferenciados. Imágenes *in vivo* de retina embrionaria que expresan proteína verde fluorescente mejorada (eGFP) en la zona ciliar marginal (CMZ) muestra que las células migran lateralmente de la CMZ a la retina neural donde se residen las células ganglionares retinianas (RGCs) diferenciadas. Una población de células se mueve lateralmente de la CMZ a la retina neural observamos un número de células originalmente localizadas en la CMZ que se movían lateralmente hacia la retina central, finalizando sus trayectorias en la zona donde residen RGC diferenciados, se clasificó el movimiento de las células eGFP individuales midiendo el ángulo de trayectoria [50].

El análisis de seguimiento celular de la región proximal de la CMZ reveló que el 75 por ciento de las células eGFP rastreadas se movían radialmente (cuando la trayectoria de la célula eGFP siguió un ángulo entre 0 y 45 grados con respecto al eje después de un movimiento del núcleo de la región profunda de la CMZ proximal para terminar en la superficie de la CMZ. Sin

embargo, el 25 por ciento de las células rastreadas mostraron movimientos de salado y translocados en una trayectoria lateral, paralela a la superficie de la retina, y se detuvo en una posición que corresponde a la capa de RGC dentro de la retina neural. La mayoría de estas células eGFP que se desplazaban lateralmente se localizaban en las áreas superficiales de la CMZ proximal. Las imágenes en vivo de rebanadas retinianas indican que, las células en la capa más proximal y superficial de la CMZ se observaron migrar rápidamente en el plano lateral, directamente en la capa donde RGCs Se colocan [51, 52, 53].

En conjunto, estos resultados sugieren que durante la embriogénesis la CMZ superficial proximal de la retina ventral podría ser una fuente directa de subconjuntos RGC finalmente destinado a la retina neural periférica. En resumen, los resultados sugieren que la ausencia de Cyclin D2 impide la mitosis en la CMZ ventral, también apoyan la opinión de que la CMZ ventral da lugar a RGCs en la retina neural de una manera dependiente de Cyclin D2 [50].

### **2.2.2. Cerebro y células madre hematopoyéticas, casos exitosos de tratamiento con células madre.**

El descubrimiento de células madre neurales (NSC) en el cerebro adulto y su capacidad de auto-renovarse y diferenciarse en células funcionales apropiadas a los tejidos ha despertado el interés científico y la esperanza de nuevas terapias radicales de las enfermedades neurológicas [54].

El descubrimiento de células madre neurales endógenas (eNSC) en el cerebro adulto de mamífero con su capacidad de auto-renovarse y diferenciarse en neuronas funcionales, astrocitos y Oligodendrocitos ha elevado la esperanza de nuevas terapias a las enfermedades neurológicas y a mejorar la capacidad regenerativa del cerebro. Los traumatismos al cerebro como la isquemia cerebral dan como resultado una movilización fisiológica de células madre neurales endógenas, potenciando la regeneración y acelerando la recuperación funcional, constituyendo así un enfoque más prometedor en la investigación con células madre [55].

En el cerebro adulto, el reemplazo neuronal ocurre principalmente en dos regiones distintas, la zona subventricular (SVZ) y la zona subgranular (SGZ) del giro dentado del hipocampo [56]. La expansión del nicho endógeno de células madre para protección de los tejidos dañados y posible sustitución y evita los problemas asociados con el muestreo de tejidos e inmunocompa-

tibilidad inherente a las estrategias de trasplante. Los datos sugieren que la monitorización longitudinal no invasiva y la cuantificación de la activación neuronal endógena de células madre en el cerebro es factible y que podría utilizarse para monitorear los efectos de los medicamentos destinados a expandir el nicho de células madre neurales [57, 58, 59].

Las células madre adultas específicas de tejidos se conocen desde su capacidad de diferenciarse a lo largo de su linaje de origen. La población de células madre adultas más extensamente investigada se encuentra en la médula ósea y genera el linaje hematopoyético [60]. Las células madre mesenquimales (MSC) muestran su capacidad de auto-renovarse y diferenciarse a lo largo del linaje mesenquimal en hueso, grasa y cartílago [?]. Además, bajo condiciones específicas, las MSC son capaces de diferenciarse en células fuera de esta restricción o linaje, revelando potencial plástico [61]. Los MSC han sido transdiferenciadas en células neurales, células pancreáticas [62], células hepáticas [63] y cardiomiocitos [64].

Estas propiedades son muy importantes en la terapia de la leucemia, el primer paso es una quimioterapia e irradiación de todo el cuerpo para irradiar el sistema hematopoyético de los pacientes, posteriormente el trasplante de células hematopoyéticas (HSC) obtenidos de la sangre periférica movilizada de un donante. Después del trasplante, los HSC encuentran su propio camino en el tallo nicho celular en la médula ósea [65].

### 2.3. Epitelio ciliar y células madre.

La retina de los vertebrados inferiores crece continuamente integrando nuevas neuronas generadas a partir de progenitores en la zona del margen ciliar (CMZ). Durante el desarrollo, a medida que el ocular surge y se expande en tamaño, una onda de neurogénesis progresa desde la retina central hasta la periferia [50]. En mamíferos, aunque se sugiere que el área periférica del ojo adulto contenga depósitos de células madre retinianas [66, 67, 44, 68], su potencial regenerativo es bastante limitado. De hecho, se ha propuesto que la CMZ de mamíferos ha adquirido independientemente un mecanismo para reprimir la división de células madre [68].

En la retinogénesis de vertebrados, la NR tiene dos grupos diferentes de Progenitores presentes en lugares distintos. Durante el desarrollo temprano de la retina, los progenitores epiteliales están ampliamente presentes en el epitelio NR y su función para generar fotorreceptores y otros tipos de neu-

ronas de la retina [69].

En la retina neural en desarrollo (NR), las células madre multipotentes dentro del margen ciliar (CM) contribuyen al crecimiento de nuevo tejido retiniano. En 2015 se informa de la aparición de CM como los nichos de células madre dentro del tejido de la retina humana [70].

El epitelio ciliar (CE) del ojo de mamífero contiene células madre de la retina, además de una rara población de células que podrían producir esferas clonogénicas auto-renovables pigmentadas en cultivo. Reside en su capacidad para regular los genes que se encuentran en las neuronas de la retina, fue que concluyeron que estas células formadoras de esferas eran células madre retinianas. Esta conclusión planteó la posibilidad de que CE derivado de células madre retinianas podrían ayudar a restaurar la visión en millones de personas en todo el mundo que sufren de ceguera asociada con la degeneración de la retina [27].

En 2000, dos grupos independientes descubrieron que el epitelio ciliar (CE) del ojo murino contiene células madre de la retina [66, 67, 68]. Estas células tienen la capacidad de ser inducidos en células retinianas específicas tipos, incluyendo fotorreceptores de varilla, neuronas bipolares y Müller glía.

### **2.3.1. Las células en la zona ciliar marginal del cuerpo ciliar no migran a la retina.**

La retina de los pollos posnatales contiene una zona ciliar marginal (CMZ) de progenitores neurales que proliferan y producen nuevas neuronas. Las neuronas recién generadas se encuentran en el epitelio no pigmentado del cuerpo ciliar se derivan de células progenitoras en el CMZ, en la presencia de insulina y factor de crecimiento de fibroblastos (FGF2), los progenitores neurales en la CMZ no emigran en el cuerpo ciliar [71].

Una región de células del epitelio no pigmentado en el cuerpo ciliar es capaz de producir neuronas in vivo. En respuesta a inyecciones intraoculares de factores de crecimiento, las células en esta zona proliferan a un ritmo mayor y algunas de estas células se diferencian en las neuronas. Por lo tanto, esta región del ojo contiene células precursoras de la retina que están inactivas, pero pueden ser activadas por la insulina, factor de crecimiento epidérmico (EGF) y factor de crecimiento de fibroblastos (FGF2). Además del epitelio no pigmentado, existen dos fuentes posibles de Neuronas en el cuerpo ciliar: los progenitores en la CMZ en el margen retiniano o el epitelio pigmentado

[72, 73].

Las células en el epitelio no pigmentado del cuerpo ciliar eran derivadas localmente. También las neuronas recién generadas en el epitelio no pigmentado derivaron de las células pigmentadas del cuerpo ciliar ya que la capa pigmentada se encuentra inmediatamente adyacente al epitelio no pigmentado, las células pigmentadas podrían haber migrado a corta distancia en el epitelio no pigmentado para generar células neuronales. Las células epiteliales pigmentadas pueden generar células madre progenitoras [74, 75, 41].



# Capítulo 3

## Modelo Implementado.

Las ecuaciones diferenciales son una herramienta indispensable en la modelación de fenómenos y procesos biológicos, químicos y físicos. Las ecuaciones diferenciales ordinarias (EDO) son una herramienta matemática muy utilizada para modelar procesos físicos, químicos y biológicos, entre otros. En medicina, por ejemplo, es cada vez más frecuente el uso de modelos matemáticos, ya que éstos proporcionan un enfoque riguroso para entender la evolución de enfermedades [94]. Las ecuaciones diferenciales proporcionan un marco adecuado para la modelación de problemas que involucran dinámicas evolutivas. La modelación matemática nos permite establecer relaciones entre dichos fenómenos o procesos biológicos mediante variables y parámetros para poder estudiar sistemas complejos. La aplicación del modelamiento matemático a problemas de biología del desarrollo ha dado lugar a la formulación de una variedad de modelos que describen fenómenos de formación de patrones espacio-temporales. Se introducirán algunos conceptos clave en teoría cinética y en el modelado del movimiento celular. A nivel biológico, introducimos distintos efectos que rigen el movimiento de las células, como son la quimiotaxis (debida a la diferencia de concentración de un compuesto químico) y la difusión.

### 3.1. Ecuaciones de reacción - difusión.

Múltiples fenómenos biológicos se han descrito mediante modelos matemáticos formulados a partir de ecuaciones de reacción difusión. La solu-

ción de este tipo de ecuaciones da lugar a la formación de patrones espacio-temporales que se ajustan a la realidad biológica del fenómeno modelado. Estos modelos matemáticos pueden ser implementados mediante diversas técnicas numéricas entre las que se destacan el método de diferencias finitas, los elementos finitos y los métodos espectrales. La formación de patrones biológicos espacio temporal es descrita a través de diversos tipos de modelos matemáticos [15, 9]. Uno de estos tipos de modelos corresponde a los modelos basados en ecuaciones de reacción difusión. Estos modelos describen las interacciones químicas que generan patrones complejos en el espacio o el tiempo como la interacción de términos de transporte, síntesis y degradación que dependen de las sustancias químicas presentes en el dominio de análisis [16, 13].

De la misma manera que una gota de tinta evoluciona en el tiempo en un recipiente con agua, ciertas sustancias se mueven en sus medios mediante un proceso que se denomina difusión. Algo similar ocurre cuando el extremo de una barra, inicialmente con una distribución de temperatura homogénea, se lleva a una temperatura superior a la de cualquier otra zona de la barra. Se puede decir que la temperatura se difunde a lo largo de la barra. Por otro lado, cuando dos o más sustancias se encuentran en un medio cualquiera, se puede producir una reacción entre las mismas caracterizada por procesos de consumo, destrucción o transformación. Si se consideran los dos fenómenos conjuntamente, es decir, la difusión y la reacción, cada sustancia se puede modelar a partir de ecuaciones de reacción difusión, y al conjunto de dos o más sustancias se le denomina sistema de reacción difusión [19, 76].

En 1952 A. Turing [17] fue el primero en observar y atribuir a las interacciones químicas la auto-formación de patrones en la naturaleza y estudió las soluciones de los modelos biológicos descritos por ecuaciones de reacción difusión.

En ellas encontró que pueden existir tres tipos de inestabilidades [77]:

1. oscilatorias en el tiempo y uniformes en el espacio, relacionadas con las inestabilidades de Hopf independientes del espacio
2. estacionarias en el tiempo y periódicas en el espacio
3. oscilatorias en el espacio y en el tiempo

En el caso biológico, la formación de patrones está relacionada con la distribución de sustancias que reaccionan y se difunden en cierta geometría

[13, 78, 22, 6, 15]. En el desarrollo tisular, por ejemplo, estas sustancias son consideradas como marcadores que contienen alguna información que el tejido necesita para su crecimiento, formación y maduración [79, 80]. Tal es el caso de un organismo en etapa embrionaria, donde sus extremidades están en crecimiento y determinadas sustancias pueden indicarle en qué zonas y en cuáles direcciones debe crecer [81]. La complejidad de estos modelos deriva en la dificultad de obtener soluciones analíticas, debido a condiciones de no linealidad y la dependencia respecto a la geometría del dominio de solución [18]. Debido a esto, en diversas aplicaciones se obtiene una solución mediante el uso de métodos numéricos implementados en computador [16, 82, 15, 8].

En general, llamamos difusión al fenómeno resultante del movimiento aleatorio de partículas, por el cual existe un flujo neto de materia de las zonas con mayor concentración a regiones con menor concentración.

Un problema de difusión modela el movimiento de una densidad de individuos de una especie (bacterias, células, químicos) en un entorno cualquiera [16, 7, 83]. El movimiento de  $u(t, x)$ , o término difusivo, indica los cambios en la concentración desde puntos de mayor concentración hacia puntos de menor concentración. Este principio es conocido como Ley de Fick; quien, en 1855, formuló sus dos leyes de la difusión. Estas dicen que:

Las partículas viajan de las zonas con mayor concentración a las regiones con menor concentración. Por tanto, estas diferencias generan un flujo, el cual es proporcional al gradiente de concentración, con sentido opuesto. La concentración de partículas del gas evoluciona según la ecuación en derivadas parciales, donde  $\Delta$  denota al operador laplaciano. La primera ley de Fick es la definición de difusión tal y como la conocemos hoy en día.

La segunda ley de Fick, por otro lado, es similar a otras leyes provenientes de distintos campos, como la ley de Darcy para el movimiento del agua a través de medios porosos, o la ley de Ohm para el transporte de cargas eléctricas.

Sea  $u(t, \mathbf{x})$  la concentración de una sustancia, con  $t$  el tiempo y  $\mathbf{x}$  la variable espacial. El movimiento de  $u(t, \mathbf{x})$ , o término difusivo, indica los cambios en la concentración desde puntos de mayor concentración hacia puntos de menor concentración [6, 8, 83].

Un problema de difusión modela el movimiento de una densidad de individuos en un entorno cualquiera [8, 16, 19, 84]. Los individuos pueden ser tan pequeños como partículas físicas fundamentales, moléculas, células o bacterias, e inclusive pueden ser organismos más complejos como animales, plantas, personas o fenómenos de distribución como una epidemia [16, 85, 8].

Si todos los individuos residen en una región, se puede decir que la concentración de individuos está limitada por una región  $S$  del espacio que define un volumen  $V$ , contenido dentro de un dominio espacial  $\Omega$  en el interior del cual se concentra el movimiento. En el caso de una única especie, sea  $u(t, \mathbf{x})$  la densidad de población, donde  $t$  es el tiempo y  $\mathbf{x}$  la variable espacial. Para conocer cómo varía la población total conforme a la variación en el espacio  $mathbf{x}$  y la evolución en el tiempo  $t$  del total de los individuos, se puede determinar el movimiento de  $u(t, \mathbf{x})$ , o término difusivo, denotado por un vector que apunta hacia la dirección de mayor decrecimiento denominado vector de flujo de densidad de población, esto es, la población fluye desde puntos de mayor concentración hacia puntos de menor concentración

$$\mathbf{J}(t, \mathbf{x}) = -D\nabla u(t, \mathbf{x}) \quad (3.1)$$

Donde  $\mathbf{J}(t, \mathbf{x})$  es el vector de flujo de  $u(t, \mathbf{x})$ , y  $D$  es el coeficiente de difusión.

A su vez, la población de individuos puede verse modificada por procesos internos como nacimiento, muerte, o reacciones químicas, que establecen un término reactivo adicional en la función de densidad poblacional  $u(t, \mathbf{x})$  denotado por  $f(t, x, u)$ . De acuerdo al principio de conservación, la razón de cambio de la cantidad de materia contenida en  $V$  debe ser igual al flujo neto de materia a través de la superficie  $S$  que la delimita, más la cantidad de materia transformada al interior de  $V$  debido al término reactivo.

Esto expresado matemáticamente es [3.2]:

$$\frac{\partial}{\partial t} \int_V u(t, \mathbf{x}) dV = - \int_S (\mathbf{J} \cdot \mathbf{n}) dS + \int_V f dV \quad (3.2)$$

Donde  $\mathbf{n}$  es el vector normal a la superficie  $S$ . Utilizando el teorema de la divergencia en el término difusivo y combinando [3.1] y [3.2] se obtiene [3.3]:

$$\frac{\partial}{\partial t} \int_V u(t, \mathbf{x}) dV = \int_V (\nabla \cdot (D\nabla u(t, \mathbf{x}))) dV + \int_V f dV \quad (3.3)$$

Esta ecuación corresponde a una ecuación diferencial definida en el dominio  $\Omega = V$  con unas condiciones de contorno definidas por la superficie  $\Gamma = S$  que rodea al volumen  $V$ . Para garantizar que el patrón espacial formado se deba únicamente a la organización al interior del contorno, y no a flujos externos, se deben asumir condiciones de flujo en el contorno iguales a cero [14]. Expresando [3.3] en forma diferencial se obtiene [3.4]:

$$\frac{\partial u}{\partial t} = \nabla \cdot (D\nabla u) + f \quad (3.4)$$

La ecuación [3.4] se conoce como ecuación de reacción-difusión y permite, junto con las condiciones de contorno dadas, predecir la evolución de los individuos de la especie denotada por  $u(t, \mathbf{x})$ . El análisis anterior es válido para un sistema de una única especie de individuos. Sin embargo, el resultado en [3.7] y [3.7] puede extenderse a varias especies de individuos denotando  $u(t, \mathbf{x})$  como  $u(t, \mathbf{x})$  o vector de densidad de población.

Si se tienen dos sustancias, el sistema de ecuaciones de reacción difusión puede escribirse en su forma adimensional como [3.5] y [3.6]:

$$\frac{\partial u}{\partial t} = \nabla^2 u + f(u, v) \quad (3.5)$$

$$\frac{\partial v}{\partial t} = d\nabla^2 v + g(u, v) \quad (3.6)$$

En las ecuaciones [3.5] y [3.6],  $u(t, \mathbf{x})$  y  $v(t, \mathbf{x})$  (5) son las concentraciones de las dos sustancias,  $f(u, v)$  y  $g(u, v)$  son los términos reactivos y  $d$  es el coeficiente de difusividad dado por la adimensionalidad del sistema.

### 3.1.1. Inestabilidad de Turing.

Supóngase que en [3.5] y [3.6] los términos difusivos ( $\nabla^2 \mathbf{u}$ ,  $\nabla^2 \mathbf{v}$ ) son cero y que existe un estado estacionario estable. Si al incluir nuevamente los términos difusivos el sistema no alcanza dicho estado estacionario estable, se dice entonces que el sistema de ecuaciones en [3.5] y [3.6] presenta inestabilidades por difusión o inestabilidades de Turing [19, 78, 11]. El análisis matemático de la inestabilidad de Turing predice el tipo y forma de los patrones emergentes de la solución temporal de las ecuaciones de reacción difusión [16, 19], MADZVAMUSE1. El primer paso del análisis es desacoplar el término de variación espacial para garantizar la estabilidad temporal. Luego se incorpora el término difusivo y se determina el espacio de parámetros que producen la inestabilidad espacial [16, 15, 19, 11]. Esta metodología aplica para un sistema de reacción difusión como el de la ecuación [3.5] y [3.6]. En ausencia de difusión, el sistema en [3.5] y [3.6] queda reducido a [3.7] y [3.8]:

$$\frac{\partial u}{\partial t} = f(u, v) \quad (3.7)$$

$$\frac{\partial v}{\partial t} = g(u, v) \quad (3.8)$$

El estado uniforme de [3.7] y [3.8] es  $(u, v) = (u_0, v_0)$  tal que [??] y [??]:

$$\mathbf{f}(\mathbf{u}_0, \mathbf{v}_0) = \mathbf{g}(\mathbf{u}_0, \mathbf{v}_0) = 0 \quad (3.9)$$

La inestabilidad de Turing tiene lugar cuando el estado estacionario  $(u_0, v_0)$  en [3.9] es estable en ausencia de difusión y se torna inestable en presencia del término difusivo. Se puede demostrar que para que un sistema de reacción difusión como el mostrado en [3.5] y [3.6] presente formación de patrones espacio-temporales se debe restringir el espacio de parámetros del sistema [11, 8]. Estas restricciones dan lugar al denominado espacio de Turing o espacio matemático al interior del cual el sistema exhibe la formación de patrones espacio-temporales. Este espacio está descrito por el siguiente conjunto de desigualdades [16, 11] [3.10], [3.11], [3.12] y [3.13]:

$$f_u + g_v < 0 \quad (3.10)$$

$$f_u g_v - f_v g_u > 0 \quad (3.11)$$

$$(D_2 f_u + D_1 g_v) k^2 > 0 \quad (3.12)$$

$$D_2 f_u + D_1 g_v)^2 - 4D_1 D_2 (f_u g_v - f_v g_u) > 0 \quad (3.13)$$

Los términos  $f_u, f_v, g_u, g_v$  representan las primeras derivadas de los términos de reacción respecto de las concentraciones  $u$  y  $v$ , evaluadas en el estado estacionario.  $D_1$  y  $D_2$  son los coeficientes de difusión de las sustancias  $u$  y  $v$ , y  $k$  es el autovalor de la solución de [3.5] y [3.6] usando el método de separación de variables [11, 16]. Una condición adicional permite aislar un patrón de formación espacial o modo de onda mediante la selección adecuada de los parámetros del modelo [6, 86]. Para la solución de un sistema de reacción difusión el modo de onda es el número de medio ciclos de onda coseno que describen los patrones espaciales en la dirección de cada uno de los ejes coordenados [11, 6]. Como se muestra más adelante, una adecuada selección de parámetros en cada modelo permite obtener diferentes modos de onda y, en general, diferentes patrones espacio-temporales.

### 3.1.2. Modelos biológicos.

Existen diferentes modelos biológicos que permiten obtener una descripción matemática de fenómenos complejos presentes en la naturaleza [82, 16,

80]. Entre la gran variedad de modelos biológicos basados en ecuaciones de reacción-difusión [77, 87, 78], estos modelos se pueden clasificar en modelos de formación de patrones y modelos de movimiento celular [82, 16]. En el conjunto de los modelos de formación de patrones hay modelos que están bien referenciados: el modelo fenomenológico de Gierer-Meinhardt [16, 13], el modelo de morfogénesis de Schnakenberg [16, 15, 13, 83], el modelo de Thomas, y el modelo de glucólisis [16, 83, 22], utilizado para explicar la relación activador-inhibidor entre sustancias químicas. Estos modelos generan patrones espaciales y cumplen con los criterios de estabilidad de Turing [8].

Un modelo típicamente utilizado para ilustrar el movimiento celular, consecuencia de la interacción química con el entorno, es el modelo de quimiotaxis [22]. Este modelo genera patrones espacio-temporales ya que su solución tiene la forma de una onda viajera.

### 3.1.3. Modelo de Schnakenberg.

El modelo de Schnakenberg es conocido por ser uno de los modelos de reacción-difusión más sencillo y utilizado en morfogénesis. Este modelo determina el comportamiento de un químico activador  $u$  en presencia de un químico inhibidor  $v$ . En su forma adimensional, el modelo está descrito por [3.14] y [3.15]:

$$\frac{\partial u}{\partial t} = \gamma(a - u + u^2v) + \nabla^2 u \quad (3.14)$$

$$\frac{\partial v}{\partial t} = \gamma(b - u^2v) + d\nabla^2 v \quad (3.15)$$

Este modelo determina el comportamiento de un químico activador en presencia de un químico inhibidor. Si  $u$  es el químico activador, la reacción cinética es tal que en la ecuación [3.14] el término  $u^2v$  representa la producción de  $u$  en presencia de  $v$ , en tanto que en la ecuación [3.15] el mismo término representa el consumo de  $v$  en presencia de  $u$  [8].

En la ecuación [3.14] y [3.15] el término de la izquierda representa flujo,  $a$  representa producción,  $u$  representa consumo,  $u^2v$  representa catálisis no lineal, y  $\nabla^2 u$  representa difusión. Las constantes  $a, b, d$  y  $\gamma$  son todos parámetros positivos, donde  $a$  y  $b$  corresponden a valores de producción,  $\gamma$  es una constante adimensional y  $d$  es el coeficiente de difusión [16, 7, 78]. La reacción cinética es tal que en la ecuación [3.14] el término  $u^2v$  representa la producción de  $u$  en presencia de  $v$ , en tanto que en la ecuación [3.15] el

mismo término representa el consumo de  $v$  en presencia de  $u$ . El modelo se utiliza como base matemática para análisis de estabilidad y formación de patrones [15, 85], en la predicción de la interacción entre sistemas químicos moleculares [16, ?] y en la morfogénesis de formación y crecimiento de hueso [?].

### 3.1.4. Modelo de Gierer-Meinhardt.

El modelo de Gierer-Meinhardt es un modelo fenomenológico de reacción cinética en el que una de las sustancias químicas, el activador, inicia la producción de la segunda sustancia, el inhibidor, que a su vez detiene la producción del activador. En su forma adimensional, el modelo está dado por las siguientes ecuaciones [3.16] y [3.17] [22, 6, 7]:

$$\frac{\partial \mathbf{u}}{\partial \mathbf{t}} = \gamma \left( \mathbf{a} - \mathbf{b}\mathbf{u} + \frac{\mathbf{u}^2}{\mathbf{v}(1 + \mathbf{k}\mathbf{u}^2)} \right) + \nabla^2 \mathbf{u} \quad (3.16)$$

$$\frac{\partial \mathbf{v}}{\partial \mathbf{t}} = \gamma(\mathbf{u}^2 - \mathbf{v}) + \mathbf{d}\nabla^2 \mathbf{v} \quad (3.17)$$

En [3.16] y [3.17]  $u$  es la sustancia activadora y  $v$  es la sustancia inhibidora. Las constantes  $a, b, d$  y  $\gamma$  son todos parámetros positivos adimensionales y  $k$  es una medida de la concentración de saturación. En la ecuación [3.16] el término representa tanto auto-catálisis en  $u$  con saturación para altos valores de concentración, como inhibición de  $u$  mediante la producción de  $v$  [8].

### 3.1.5. Modelo de Thomas.

El modelo de Thomas se basa en la reacción de inhibición entre el oxígeno como sustrato y el ácido úrico en presencia de la enzima uricasa [6, 13]. En su forma adimensional, el modelo está descrito por las ecuaciones dadas en [??], donde  $u$  representa al oxígeno y  $v$  representa la uricasa.

$$\frac{\partial u}{\partial t} = \gamma(a - u + h(u, v)) + \nabla^2 u \quad (3.18)$$

$$\frac{\partial v}{\partial t} = (\alpha b - \alpha v - h(u, v)) + d\nabla^2 v \quad (3.19)$$

En [??] las constantes  $a, b, \gamma, \alpha$  y  $d$  son todos parámetros positivos. El término  $h(u, v)$  representa la inhibición por sustrato, inversamente proporcional al valor de  $u$ .



### 3.1.6. Modelo de Glucólisis.

Un modelo que predice la formación de patrones de origen biológico es el modelo de glucólisis. La glucólisis o glicólisis es el proceso de síntesis de la molécula de glucosa para proporcionar energía al metabolismo celular. A través de una secuencia de reacciones, la glucosa es transformada en piruvato y en ATP, unidad de intercambio metabólico en el organismo vivo [22]. En su forma adimensional, el modelo está dado por las ecuaciones [3.20] y [3.21]:

$$\frac{\partial u}{\partial t} = D_u \nabla^2 u + \delta - ku - u^2 v \quad (3.20)$$

$$\frac{\partial v}{\partial t} = D_v \nabla^2 v + ku + uv^2 - v \quad (3.21)$$

En la ecuación [3.20] y [3.21] el término izquierdo representa flujo,  $D_u \nabla^2 u$  representa difusión,  $\delta$  representa producción,  $ku$  representa degradación,  $u^2 v$  representa consumo no lineal,  $uv^2$  representa activación no lineal, y  $v$  representa consumo. La interpretación biológica es similar al modelo de Schnakenberg, siendo  $u$  la concentración de glucosa,  $v$  la producción de piruvato,  $D_u$  y  $D_v$  los coeficientes de difusión, el término  $u^2 v$  representando consumo no lineal de  $u$  y el término  $uv^2$  representando la activación no lineal de  $v$   $\delta$  es un parámetro positivo que representa la constante de formación de glucosa.

El parámetro  $k$ , también positivo, representa en  $u$  el consumo natural de glucosa, mientras que en  $v$  representa la producción, en la misma proporción, de piruvato. Este modelo representa la heterogeneidad de un tejido para la transformación de glucosa en piruvato simulando la realidad del fenómeno [?, 22].

## 3.2. Modelo de Quimiotaxis.

Turing [17] en 1952 propuso el primer modelo de morfogénesis en el cual supone la existencia de cierto número de químicos, denominados morfogenes, que difunden e interactúan en un medio de células del mismo linaje. Demostró que un sistema de reacción-difusión con estas características, definido por un dominio espacial cerrado y extenso, y bajo los parámetros apropiados, evoluciona en un patrón espacial heterogéneo debido a pequeñas perturbaciones de las concentraciones químicas, fenómeno conocido como inestabilidad por difusión [88, 22]. En esta nueva teoría, la difusión adopta un nuevo rol contrario a la concepción clásica de estabilidad ya que su acción torna el estado

estacionario homogéneo en inestable [19]. Es decir, un sistema presenta inestabilidad por difusión (o inestabilidad de Turing) si el estado estacionario es estable a pequeñas perturbaciones en ausencia de difusión, pero inestable a pequeñas perturbaciones espaciales cuando la difusión está presente [19, 11]. Estas inestabilidades de Turing, a su vez, se caracterizan por presentar un estado temporal estable a medida que evoluciona en el tiempo, y patrones inestables en el espacio, adecuados para describir problemas de morfogénesis [16, 15, 11].

Otro tipo característico de respuesta de los sistemas de reacción-difusión son las ondas viajeras. Este tipo de soluciones describen, desde el punto de vista físico, procesos de transición de un equilibrio a otro, adaptándose a las propiedades del medio y generando un patrón de onda que se desplaza desde las condiciones iniciales [?].

Todos estos modelos han sido ampliamente estudiados en la biología del desarrollo debido a que explican la formación de tejidos y órganos, permiten cuantificar la evolución de las distintas variables implicadas en el proceso de morfogénesis, y permiten entender la formación de tejidos y órganos a partir de la formación de patrones espacio-temporales [88]. La evolución de estos modelos trae consigo el desarrollo de disciplinas asociadas y la formulación matemática de diversidad de procesos [16]], como la descripción de la acción oscilatoria de ciertos pares químicos [13], la predicción de la formación de los patrones de pigmentación de la piel en varios animales [19, 85], la formación de patrones de crecimiento de los tallos de algunas plantas [84], modelos del crecimiento de tejidos como hueso y cartílago [89], y más recientemente, la formación de las ramas de la epidermis que dan lugar al espaciado de los folículos pilares [76].

Teniendo en cuenta la descripción general de los diferentes tipos de modelos biológicos se han considerado dos modelos químicos formulados a partir de ecuaciones de reacción-difusión cuya respuesta presenta inestabilidades de Turing, y un modelo de formación de onda viajera que describe un proceso de movimiento celular.

Definimos quimiotaxis como el movimiento celular debido a la diferencia de concentración de un cierto compuesto químico en el medio extracelular. Al elemento responsable de este movimiento se le llama quimioattractor (caso de que las células estén atraídas por la sustancia) o quimiorepulsor (en caso contrario). Normalmente, se llama simplemente quimiotaxis al caso atractivo, y llamamos quimiotaxis negativa al caso de un quimiorepelente.

El primer modelo matemático de quimiotaxis planteado, y el más cono-

cido, es el modelo de Keller-Segel [90, 91, 92, 93], propuesto por primera vez en la década de los 70. El modelo corresponde a un modelo de movimiento celular que describe la formación de una onda viajera en virtud de un químico o quimiotaxis. Aunque este modelo no produce específicamente patrones espacio-temporales, sí proporciona una solución que bien describe el fenómeno biológico, variante en el tiempo y en el espacio.

Un modelo de movimiento celular que describe la formación de una onda viajera en virtud de un químico o quimiotaxis. Aunque este modelo no produce específicamente patrones espacio-temporales, sí proporciona una solución que bien describe el fenómeno biológico, variante en el tiempo y en el espacio. La quimiotaxis es el fenómeno de migración celular en el cual las células dirigen su movimiento de acuerdo a gradientes de concentración en ciertos químicos presentes en el entorno celular denominados quimioatrayentes [8]. De acuerdo con Painter [22], el modelo de quimiotaxis más simple consiste en una población celular que responde a gradientes de quimioatrayente. Un primer acercamiento al modelo desprecia el crecimiento celular, esto es, considera que el movimiento celular se lleva a cabo más rápidamente que la división celular. El modelo con esta condición está descrito por [??]:

$$\frac{\partial n}{\partial t} = \nabla \cdot [D_n \nabla n - n\alpha \nabla u] \quad (3.22)$$

$$\frac{\partial u}{\partial t} = D_u \nabla^2 u + \beta n u - \delta u \quad (3.23)$$

En [??]  $n$  es la densidad celular,  $u$  es la concentración de quimioatrayente,  $D_u$  y  $D_v$  son los coeficientes de difusión,  $\alpha$  es la sensibilidad al quimioatrayente,  $\beta$  es la tasa de degradación química celular,  $\delta$  es la tasa de degradación natural celular, y  $g(n)$  es una función de la producción de quimioatrayente por parte de las células.

Teniendo en cuenta que el desplazamiento celular puede ocurrir conjuntamente con procesos de división mitótica y pérdida celular, situación más semejante a la realidad biológica, el modelo sufre algunas alteraciones y es descrito por [3.24] y [3.25] [22]:

$$\frac{\partial n}{\partial t} = \nabla \cdot [D_n \nabla n - n\alpha \nabla u] + r f(u) n \left(1 - \frac{n}{n_0}\right) - \delta n \quad (3.24)$$

$$\frac{\partial u}{\partial t} = D_u \nabla^2 u + g(n) - \delta_u u \quad (3.25)$$

En [3.2] el término  $f(u)n(1 - \frac{n}{n_0})$  en la ecuación de  $n$  corresponde a una variación del modelo logístico para considerar la mitosis. El término  $n^n$  representa pérdida por consumo  $n$  corresponde a pérdida celular por migración hacia zonas distintas a las demarcadas por la acción del quimioatrayente.

# Capítulo 4

## Modelación Computacional

### 4.1. Modelación Computacional y Método del Elemento Finito.

Muchos problemas de importancia práctica que frecuentemente aparecen en ingeniería resultan de una complejidad matemática tal que, aunque la deducción de las ecuaciones diferenciales que gobiernan tales problemas no resulta muy difícil, su solución por métodos exactos de análisis, aún después de introducir algunas hipótesis simplificadoras, no se logra si no para ciertos problemas de geometría, condiciones de contorno y/o sistemas de carga muy particulares.

Por esto, aunque este tipo de solución es la que más información proporciona sobre el comportamiento de las variables involucradas en un problema dado, se debe recurrir a los métodos numéricos, los cuales permiten elaborar análisis y diseños con un alto grado de sofisticación y precisión.

Las Ecuaciones Diferenciales Parciales aparecen muy frecuentemente en modelos que pretenden explicar un fenómeno físico. El creciente desarrollo de herramientas computacionales, permite resolver problemas que anteriormente no eran tratables. Sin embargo, aún existen muchas limitantes que impiden obtener soluciones precisas. Los fundamentos de la física macroscópica los proporciona la teoría de los medios continuos.

La forma en la que las EDP se presentan habitualmente en la modelización de fenómenos de la Ciencia y Tecnología es precisamente la de modelos de evolución en los que se describe la dinámica a lo largo del tiempo de

determinada cantidad o variable (también a veces denominada estado) que puede representar objetos de lo más diversos que van desde la posición de un satélite en el espacio hasta la dinámica de un átomo, pasando por los índices bursátiles o el grado en que una enfermedad afecta a la población. En otras palabras, los modelos dinámicos o de evolución son los más naturales en la medida que reproducen nuestra propia concepción del mundo: un espacio tridimensional que evoluciona y cambia en el tiempo.

Un modelo de un sistema es un sustituto de cuyo comportamiento es posible derivar el correspondiente al sistema original. Los modelos matemáticos, en la actualidad, son los utilizados con mayor frecuencia y también los más versátiles. En las aplicaciones específicas están constituidos por programas de cómputo cuya aplicación y adaptación a cambios de las propiedades de los sistemas es relativamente fácil. También, sus bases y las metodologías que utilizan son de gran generalidad, por lo que es posible construirlos para situaciones y sistemas muy diversos.

Los modelos matemáticos son entes en los que se integran los conocimientos científicos y tecnológicos, con los que se construyen programas de cómputo que se implementan con medios computacionales. En la actualidad, la simulación numérica permite estudiar sistemas complejos y fenómenos naturales que sería muy costoso, peligroso o incluso imposible de estudiar por experimentación directa. En esta perspectiva la significación de los modelos matemáticos en ciencias e ingeniería es clara, porque la modelación matemática constituye el método más efectivo de predecir el comportamiento de los diversos sistemas de interés. En nuestro país, ellos son usados ampliamente en la industria petrolera, en las ciencias y la ingeniería del agua y en muchas otras.

La ingeniería biomédica utiliza las diferentes metodologías habituales en su ámbito: ensayos de laboratorio y en campo y simulación computacional. Esta última precisamente está teniendo un avance vertiginoso gracias al desarrollo y mejora continua de los computadores, siendo hoy en día una potente herramienta utilizada habitualmente en el diseño de prótesis, seguimiento de patologías y en la conceptualización del comportamiento de tejidos y procesos biológicos. En esta área de investigación en particular se construyen algoritmos complejos capaces de predecir el comportamiento del cuerpo humano ante distintas condiciones mecánicas [99], eléctricas [100], y magnéticas [101]. Además, la simulación computacional permite estudiar nuevas teorías sobre procesos biológicos con objeto de establecer nuevas líneas de experimentación y modelos más adecuados para fenómenos tan complejos como la

marcha humana, la angiogénesis, la formación de tumores, la morfogénesis y el crecimiento biológico, entre otros muchos casos [102].

Desde una perspectiva general la simulación de algún proceso físico modelado por una EDP conlleva los siguientes pasos [103]:

1. Fenómeno Físico.
2. Modelo Matemático.
3. Aproximación Discreta del Modelo.
4. Aproximación Numérica.
5. Visualización de Resultados

El desarrollo de las computadoras permitió usar estos modelos para resolver problemas prácticos. Se pueden simular y resolver sistemas altamente complicados en ciencia e ingeniería. Permiten reducir la necesidad de experiencias con modelos y prototipos (caras y lentas) y comparar fácilmente distintas alternativas de diseño para llegar al óptimo ingenieril, que hace años ni siquiera se podían imaginar estas computadoras en tan corto tiempo y a pesar de ello los métodos para la resolución de ecuaciones con algoritmos programables ya estaban bastante estudiados.

Algunos de los programas comerciales (Matlab, por ejemplo) están equipados de rutinas de resolución de EDO. Esto hace que se puedan obtener con facilidad aproximaciones numéricas y visualizaciones gráficas de las soluciones de dicho sistema de EDO y, por consiguiente, de la EDP, lo cual supone sin duda una razón importante para proceder de este modo.

La discretización temporal de sistemas de EDO, con su análisis de convergencia es, desde el punto de vista del usuario o programador, el concepto más interesante, ya que permite asegurar que a medida que la discretización espacial y temporal sea más fina, la solución numérica obtenida se aproximará más a la solución exacta de la EDP. Desde un punto de vista estricto, el estudio de la convergencia de un determinado esquema numérico debe tener en cuenta tanto el error de truncamiento que aparece como resultado de la discretización de la ecuación como el error de redondeo debido a que los cálculos se realizan en un ordenador con precisión finita.

Las estimaciones de error junto con el coste computacional del método numérico es lo que al final establece la bondad del método de solución que usa nuestro software.

Después de la etapa de prueba el modelo matemático propuesto puede ser discretizado, a través de alguna técnica numérica del modelo ya discreto. Una de las técnicas numéricas que más se ha destacado, tanto por su capacidad para modelar dominios irregulares, condiciones de contorno, no-linealidades (geométricas o mecánicas), o sistemas de cargas complejas (características que aparecen en la mayoría de los problemas de interés práctico), como por la facilidad en la selección del mecanismo de aproximación de las variables involucradas en un problema específico, es el Método de los Elementos Finitos (MEF).

El método trabaja dividiendo la región de solución en elementos y expresando las variables de campo incógnitas en términos de funciones aproximadas dentro de cada elemento. Las funciones aproximadas se expresan en términos de valores de la variable de campo para ciertos puntos llamados nodos o puntos nodales. El conjunto de nodos configura una malla o rejilla de solución para el problema. Esta malla puede o no seguir la configuración física del campo. Por ejemplo, se puede trasladar el problema al campo de solución matemático, cuyas fronteras pueden no coincidir con las orillas del cuerpo físico.

#### 4.1.1. Solución de EDP.

1. Para resolver EDP se requieren métodos numéricos eficientes.
2. El incremento en poder de cómputo permite atacar problemas que anteriormente eran intratables.
3. Un análisis previo de las EDP a resolver contribuyen a elegir adecuadamente el método numérico a utilizar.
4. Es indispensable comprender el fundamento teórico de los esquemas de solución numérica.
5. Las limitaciones de computo. Existen problemas fuera de nuestro alcance. Es necesario estudiar a fondo las EDP asociadas para intentar obtener buenos resultados.

Necesitamos proponer algoritmos robustos para que le sea factible a una computadora poder darnos buenas aproximaciones a las soluciones que deseamos.



### 4.1.2. Antecedentes históricos del método de elemento finito

Diversos autores han considerado que Arquímedes (287 a.C.) utilizó un método semejante al del elemento finito para determinar al área de figuras planas y el volumen de algunos sólidos, aunque por supuesto no tenía el conocimiento del procedimiento de límite. Aunque él calculó áreas, longitudes y volúmenes de objetos geométricos, dividiéndolos en otros más sencillos y luego sumando sus contribuciones, el concepto de aproximación variacional no se observa por ningún lado. La relación con la definición de MEF es muy pobre. Se puede argumentar que la medida del volumen (área, longitud) de un objeto es una función escalar de su geometría. Cambiando la medida por energía y objetos por elementos en las líneas anteriores, la descripción se aproxima a lo establecido por el MEF, la energía del sistema es igual a la suma de la energía de cada elemento. Sin embargo, Arquímedes necesitaba las definiciones de derivada para realizar sus cálculos de energía y el Cálculo no fue inventado sino hasta 20 siglos después.

Es importante destacar que, mientras la mayoría de los problemas de la matemática aplicada están descritos en términos de ecuaciones diferenciales, la solución de estas mediante el método de elementos finitos por novedoso que parezca, tiene ya varios años en su forma conceptual.

El desarrollo moderno de esta técnica comienza en 1940, específicamente en el campo de la ingeniería estructural. Sin embargo, sus ecuaciones requerían de una gran dedicación y labor para su solución a mano, por lo que el método de solución numérica tuvo que esperar el advenimiento de las computadoras digitales de alta velocidad. En los tiempos modernos, la idea encontró aplicación en el análisis estructural de aeronaves, donde, por ejemplo, alas y fuselaje son tratados como ensambles de largueros, revestimiento y paneles de corte.

En 1941, Hrenikoff [104] presentó una solución para problemas elásticos usando el método de trabajo del marco, introdujo el llamado método armazón, en el cual, un medio elástico plano se representó como un conjunto de barras y vigas. En un artículo publicado en 1943, Courant [105, 106] usó interpolación polinomial por partes sobre subregiones de elementos triangulares y el principio de mínima energía potencial total para ensamble de elementos triangular, después añadió la aplicación del método de funciones interpolares sobre sub-regiones triangulares que conformaban una región entera obteniendo resultados numéricos aproximados y el principio de mínima

energía potencial total para estudiar el problema de torsión de St. Venant. Mc Henry [107] en 1943, propuso el uso de líneas de una dimensión para representar elementos como barras y vigas para el cálculo de esfuerzos en sólidos con sección transversal continua.

Aunque la idea de representar un dominio mediante un conjunto de elementos discretos, como un conjunto de partes discretas no aparece con el elemento finito, ciertas características del elemento finito fueron encontradas en los trabajos de Hrenikoff en 1941 y Courant en 1943, su formal presentación se atribuye a Kelsey en 1960 y a Turner, Clough, Martin y Topp en 1956.

La frase Elementos Finitos fue introducida por primera vez por Clough cuando por primera vez se usaron elementos triangulares y rectangulares para el análisis de esfuerzo, en 1960. El primer libro sobre elementos finitos por Zienkiewicz y Cheng fue publicado en 1967, desde su inserción en la literatura sobre aplicaciones de elemento finito, ha crecido exponencialmente.

Trabajos como los de Zienkiewicz [108] complementaron aún más la técnica, extendiendo los alcances del método a problemas que involucran viscoelasticidad en 1968. A finales de la década de 1960 y principios de la siguiente, el análisis por elemento finito se aplicó a problemas no lineales y de grandes deformaciones.

Típicamente, el método del elemento finito se programa computacionalmente para calcular el campo de desplazamientos y, posteriormente, a través de relaciones cinemáticas y constitutivas, las deformaciones y tensiones respectivamente, cuando se trata de un problema de mecánica de sólidos deformables o más generalmente un problema de mecánica del medio continuo.

El método de los elementos finitos es muy usado debido a su generalidad y a la facilidad de introducir dominios de cálculo complejos (en dos o tres dimensiones). Además, el método es fácilmente adaptable a problemas de difusión del calor, de mecánica de fluidos para calcular campos de velocidades y presiones, o de campo electromagnético. Dada la imposibilidad práctica de encontrar la solución analítica de estos problemas, con frecuencia, en la práctica ingenieril, los métodos numéricos y, en particular, los elementos finitos se convierten en la única alternativa práctica de cálculo.

Una importante propiedad del método es la convergencia, si se consideran particiones de elementos finitos sucesivamente más finas, la solución numérica calculada converge rápidamente hacia la solución exacta del sistema de ecuaciones.

La interpolación es un elemento clave del MEF, puesto que es a través de

las funciones de forma o interpolación que se consigue reducir el problema a la determinación de los corrimientos de unos nodos. Estas funciones deben dar valores suficientemente aproximado de los corrimientos de cualquier punto del elemento, en función de los corrimientos de los nodos. Sus principales propiedades son:

1. Derivabilidad. Si el operador  $S$  es de orden  $m$  la función de forma deberá soportar la  $m$ -ésima derivada.
2. Integrabilidad. Una vez que se realiza la  $m$ -ésima derivada, la función de forma debe ser integrable.
3. Semejanza con las leyes de distribución de corrimientos. Las leyes de corrimientos son continuas, por lo que también lo deben ser las funciones una vez aplicado el operador  $S$ .
4. Condición de polinomio completo. Si la función de forma escogida es polinómica, lo que suele ser lo habitual, para que la función se aproxime hasta el término  $m$ -ésimo a la solución real, el polinomio debe ser completo.

#### 4.1.3. Pasos del método del elemento finito.

1. Dividir el total en partes (ambos para representar la geometría y solución del problema).
2. Sobre cada parte, buscar una aproximación a la solución como una combinación de valores nodales y funciones aproximación.
3. Derivar las relaciones algebraicas entre los valores nodales de la solución para cada parte, y ensamble las partes para obtener la solución del total.

Algunas observaciones son:

1. Discretización, es el proceso de modelación de un cuerpo que consiste en la división equivalente del mismo, en un sistema conformado por cuerpos más pequeños (elementos finitos) interconectados por medio de puntos comunes o nodos, los cuales forman superficies y se comportan como volúmenes de control independientes, los que a su vez son afectados por las condiciones de frontera que afectan al cuerpo estudiado

como un todo. Durante la aplicación del método de elementos finitos, en lugar de intentar resolver el problema como un todo en una sola operación, se divide el cuerpo del problema en un número finito de elementos, los cuales a su vez se resuelven simultáneamente y se obtienen el resultado de un todo conformado por cada resultado arrojado por los elementos finitos. Uno puede discretizar un dominio, dependiendo de su forma, en una malla de más de un tipo de elemento. Por ejemplo, en la aproximación de un dominio irregular, uno puede usar una combinación de rectángulos y triángulos.

2. Si más de un tipo de elemento es usado en la representación del dominio, uno de cada clase será aislado y sus ecuaciones desarrolladas.
3. Las ecuaciones que rigen, son generalmente ecuaciones diferenciales. En la mayoría de los casos las ecuaciones no pueden resolverse sobre un elemento, por dos razones.
  - a) No permiten la solución exacta. De aquí que los métodos variacionales entren en juego.
  - b) Las ecuaciones discretas obtenidas en los métodos variacionales no pueden resolverse independientemente de los elementos restantes debido a que el ensamble de los elementos está sujeto a cierta continuidad, frontera y/o condiciones iniciales.
4. Hay dos diferencias principales en la forma de la solución aproximada usada en el método del elemento finito y la que se usó en el método variacional clásico (por ejemplo: método variacional aplicado al dominio total).
  - a) En lugar de representar la solución como una combinación lineal en términos de parámetros arbitrarios como en los métodos variacionales, en el método del elemento finito la solución es representada a menudo como una combinación lineal en términos de los valores en los puntos nodales.
  - b) las funciones aproximadas en el método del elemento finito son por lo regular polinomios que se resuelven usando la teoría de interpolación. Sin embargo, el método del elemento finito no está restringido, al uso de aproximaciones, que son combinaciones lineales de valores nodales  $w$ , y funciones interpolaciones  $y/J$  que

son polinomios algebraicos. Uno puede usar, en adición a valores nodales, variables sin nodo (como en el método Rayleigh-Ritz) para representar la aproximación de una función.

5. El número y localización de los nodos en un elemento depende de:
  - a) La geometría del elemento.
  - b) El grado de aproximación polinomial
  - c) La forma integral de las ecuaciones. Mediante la representación de la solución requerida en términos de sus valores en los nodos, uno obtiene la solución aproximada en los nodos.
6. El ensamble de elementos, en un caso general, está basado en la idea de que la solución (y posiblemente sus derivadas para ecuaciones de mayor orden) es continua en las fronteras del inter elemento.
7. En general, el ensamble del elemento finito está sujeto a la frontera y/o condiciones iniciales. Las ecuaciones discretas asociadas con la malla del elemento finito, se resuelven solamente después de que se imponen la frontera y/o las condiciones iniciales.
8. Hay tres fuentes de error en la solución de elemento finito:
  - a) Las debidas a la aproximación del dominio
  - b) Las debidas a la aproximación de la solución.
  - c) Las debidas al cálculo numérico. La estimación de estos errores, en general, no es materia sencilla. Sin embargo, bajo ciertas condiciones, pueden estimarse para un elemento y problema dado.
9. La exactitud y convergencia de la solución del elemento finito depende de la ecuación diferencial, su forma integral y el elemento usado. Exactitud se refiere a la diferencia entre la solución exacta y la solución de elemento finito, mientras la convergencia se refiere a la exactitud conforme el número de elementos en la malla se incrementa.
10. Para problemas dependientes del tiempo, se sigue una formulación en dos etapas. En la primera, las ecuaciones diferenciales son aproximadas mediante el método del elemento finito para obtener una serie de

ecuaciones diferenciales en tiempo. En la segunda, las ecuaciones diferenciales en tiempo se resuelven exactamente o aún más aproximadas por métodos variacionales o métodos de diferencia finita para obtener ecuaciones algebraicas, las cuales se resuelven para los valores nodales.

11. Cuando las condiciones de continuidad de ensamble se reemplazan por las condiciones de contacto, el método se conoce como el método del elemento discreto (DEM). En el método del elemento discreto, elementos individuales pueden tener movimientos finitos (desplazamientos y rotaciones). Tales métodos tienen aplicaciones en mecánicas de rocas, mecánicas de hielo, y otros campos donde un continuo es desintegrado durante la deformación o el medio original es un conjunto de partículas individuales (medio granular y biología molecular).

Lo que hace al método de elemento finito especialmente atractivo sobre otros métodos, es el hecho de que las funciones base son polinomios definidos por pedazos (elementos) que son no cero sólo quizás en una pequeña parte, proporcionando a la vez una gran ventaja computacional al método ya que las matrices generadas resultan bandadas ahorrando memoria al implantarlas en una computadora [109].

## 4.2. Métodos variacionales de aproximación e implementación computacional del MEF.

El método del elemento finito es una técnica en la que el dominio está representado como un conjunto de dominios simples, llamadas elementos finitos tal, que es posible construir sistemáticamente las funciones aproximación necesitadas en una aproximación variacional o residuo pesado de la solución de un problema sobre cada elemento. Por lo tanto, el método del elemento finito difiere de los métodos tradicionales estudiados antes en la manera de cómo se construyen las funciones aproximación. El método del elemento finito tiene tres características básicas:

1. División del todo en partes. Lo cual representa geoméricamente un dominio completo como un conjunto geométrico de dominios simples, que dan lugar a una derivación sistemática de las funciones aproximación.

2. Derivación de funciones aproximación sobre cada elemento; las funciones aproximación son por lo regular, polinomios algebraicos que se derivan usando la teoría de interpolación.
3. Derivación de funciones aproximación sobre cada elemento; las funciones de aproximación son por lo regular, polinomios algebraicos que se derivan usando la teoría de interpolación.

Las tres características constituyen los tres pasos principales de la formulación del elemento finito. La geometría de los elementos usada para representar el dominio de un problema deberá ser tal que las funciones aproximación puedan ser derivadas únicas. Las funciones aproximación dependen no solamente de la geometría sino también del número y localización de puntos llamados nodos, en el elemento y las cantidades a ser interpoladas (ej. solución, o solución y sus derivadas). Una vez que las funciones aproximación se han derivado, el procedimiento para obtener relaciones algebraicas entre los coeficientes desconocidos (lo cual da los valores de la solución en los nodos del elemento finito) es exactamente el mismo usado en los métodos Rayleigh-Ritz y residuo pesado.

El método del elemento finito, no sólo supera el defecto de los métodos variacionales tradicionales, sino que también está dotado de una técnica computacional efectiva. Se debe notar que hay tres posibles fuentes de error presentes en la solución de un problema mediante el MEF:

1. Errores en la modelación.
  - a) Debido a la aproximación del dominio
  - b) Debido a la aproximación de la solución
  - c) Debido al cálculo numérico, es decir, debido a la integración numérica, redondeo, etc.
  - d) Debido a la modelización de cargas exteriores
  - e) Debido a la modelización de contorno
  - f) Debido a las propiedades de los materiales.
2. Errores en la discretización.
  - a) Errores en la aproximación de la geometría. Por falta de capacidad de las funciones de forma geométricas de representar con exactitud

la geometría real. Se resuelve aumentando el mallado o refinándolo en las zonas conflictivas.

- b) Errores en la discretización. Relacionados con el tamaño del elemento y la función de forma de los corrimientos de los nodos. Como norma general se emplean elementos pequeños en las zonas de variación rápida de la solución y elementos grandes en la zona de variación lenta.

### 3. Errores de computación.

- a) Error en la integración sobre los elementos. Dado que hay que tomar un grado de polinomio de Legendre, hay que aceptar un cierto grado de error (asociado al grado del polinomio).
- b) Error en la resolución del sistema de ecuaciones. Por errores de truncamiento en la representación interna del ordenador de los números reales y por errores de redondeo.

La implementación computacional del MEF se realiza en forma general a través de tres unidades básicas:

1. El pre-procesador. Cuya función es la entrada o generación de los parámetros del problema. Es donde se prepara el modelo para el cálculo, en él se realizan las operaciones de:
  - a) Dibujo del modelo, o importación si se ha generado por medio de un sistema CAD que genere ficheros compatibles.
  - b) Selección del tipo de elemento o elementos a emplear. En función del tipo de cálculos a realizar estos programas suelen tener diferentes tipos de elementos que son especiales para cada aplicación.
  - c) Selección de los materiales a emplear, que pueden obtenerse por librerías o ser definidos por el usuario. Esto último es común cuando se emplean materiales de propiedades no lineales.
  - d) Asignación de elemento y propiedades de materiales a los diferentes componentes del modelo
  - e) Mallado de los componentes del modelo
  - f) Aplicación de las cargas exteriores (puntuales, lineales o superficiales)



- g) Aplicación de las condiciones de contorno del modelo.
2. El procesador, cuya función es el ensamblaje y resolución del sistema de ecuaciones, realiza todo el cálculo del MEF y genera las soluciones.
    - a) Selección del tipo de cálculo a realizar
    - b) Configuración de los parámetros de cálculo. Selección de los intervalos de tiempo, norma del error, número de iteraciones, etc.
    - c) Inicio del cálculo. Comienza transfiriendo las cargas al modelo, genera las matrices de rigidez, realiza la triangulación de la matriz, resuelve el sistema de ecuaciones y genera la solución.
  3. el posprocesador, cuya labor es la impresión y traficación de la solución, así como resultados indirectos que se pueden obtener operando las soluciones del modelo.

El éxito de cualquier programa computacional de elementos finitos, depende de la eficiencia de cada una de las tres unidades mencionadas.

#### 4.2.1. Breve descripción de COMSOL Multiphysics.

COMSOL Multiphysics, es un software para el modelado de sistemas físicos basándose en el FEM (FINITE ELEMENT METHOD). Este software facilita los pasos en el proceso de modelado, mediante una interfaz que permite obtener una solución a través de la combinación de distintos fenómenos físicos (de ahí proviene el nombre Multiphysics). El proceso que se lleva a cabo para realizar un modelado con ayuda de COMSOL Multiphysics se define a través de los siguientes pasos: la creación de una geometría, la creación de una malla, la especificación de una física(s), la elección del tipo de solución y la visualización de los resultados [98].

COMSOL Multiphysics tiene varios tipos de estudio básicos ??, los diferentes estudios incluyen a uno o varios tipos de solución. Aquí se hace hincapié de manera universal, en los estudios básicos.

1. Stationary (Estacionario). Este estudio se utiliza para problemas que esperan una solución estacionaria, este tipo de estudio aparte de resolver problemas estacionarios sirve para resolver modelos no lineales.

2. Time dependent (Dependiente Del Tiempo). Este tipo de estudio tiene soluciones con solución dependiente del tiempo o la solución de optimización, la segunda solución es aquella que permite ajustar propiedades avanzadas, en parámetros o valores que estén predeterminados por el programa pero que necesiten alguna variación para mejorar el estudio. En general este tipo de solución necesita un intervalo de tiempo determinado por el usuario para poder generar la respuesta.
3. Time Discrete (Tiempo Discreto) . Usualmente este estudio se usa para resolver problemas de dinámica de fluidos usando un método de proyección.
4. Time-Dependent (Modal). Genera ecuaciones para el análisis Modal en el dominio de la frecuencia.
5. Eigenfrequency (Frecuencia propia). Se usa este estudio cuando se requiere resolver un problema de valores propios para un conjunto de frecuencias propias. Este tipo de estudio tiene una solución de valores propios.
6. Eigenvalue (Valor propio). Como su nombre lo determina el tipo de solución que tiene es la de valores propios. Por lo tanto, genera ecuaciones formuladas por valores propios y funciones propias.
7. Frequency Domain (Dominio de la Frecuencia). Corresponde a una frecuencia de barrido en las que se generan ecuaciones estacionarias.
8. Frequency Domain Modal. Este estudio se relaciona con un análisis modal para el dominio de la frecuencia, en sistemas con frecuencias basado en cargas.

Los Módulos creados en este programa, se definen en base al tipo de análisis que se pretenda realizar (Eléctrico, Mecánico, Fluidos, Químicos o de Usos Múltiples). Algunos de ellos contienen un cúmulo de físicas para realizar el análisis, otros módulos permiten importar geometrías de otros programas y otros permiten modificar parámetros que están definidos por el programa (como ecuaciones, rangos de valores o valores en propiedades de un material). Por mencionar algunos [98]:

1. AC/DC Module.

2. Acoustics Module.
3. Batteries & Fuel Cells Module.
4. CFD (Computational Fluid Dynamics) Module.
5. Chemical Reaction Engineering Module.
6. Electrodeposition Module.
7. Heat Transfer Module.
8. LiveLink for MATLAB Module.
9. LiveLink for AutoCAD Module.
10. LiveLink for Inventor Module.
11. LiveLink for SolidWorks Module.
12. MEMS Module.
13. Microfluidics Module.
14. Optimization Module.
15. Particle Tracing Module.
16. Plasma Module.
17. RF Module.
18. Structural Mechanics Module.
19. Subsurface Flow Module.

La simulación multifísica, después de conocer los módulos de COMSOL Multiphysics, se deben combinar las diferentes interfaces que se presentan en los módulos. El software considera de manera global los siguientes pasos para realizar una simulación [97]:

1. Diseño de una geometría.
2. La especificación de una física(s).

3. Seleccionar y generar un tipo de malla.
4. Elegir el tipo de estudio.
5. Visualización de los resultados.

La geometría en este software se define como, la figura geométrica que se ocupará como modelo para realizar la simulación. El diseño de una geometría se puede crear desde COMSOL Multiphysics o bien, puede importarse desde otro software. El programa tiene la opción de formar una geometría en diferentes dimensiones, 1D, 2D o 3D. La especificación de una física o bien el acoplamiento varias físicas, resulta una ventaja de este software. Cada una de las físicas que comprende el programa, están delimitadas por un sistema de ecuaciones que permiten realizar el análisis en el modelo. También se pueden modificar las ecuaciones que están definidas en el programa, de forma manual o bien con ayuda de un módulo del mismo software. El seleccionar la malla depende del tipo de solución que se elija, el software muestra la disponibilidad de las mismas, el generar esta malla de elementos finitos puede ser uno de los pasos más postergados dentro del modelado. La elección del estudio, simplemente depende del tipo de problema del que se espera obtener una solución y esta se genera a partir de métodos numéricos. Por último, la visualización de los resultados se sujeta a las diferentes vistas que proporciona el programa para poder representar la solución (gráficos o curvas).

#### 4.2.2. Características de COMSOL Multiphysics.

1. Análisis con elementos finitos.
2. GUI Flexible y amigable para el usuario.
3. Multifísica sin límite.
4. Librerías de materiales.
5. Herramientas matemáticas
6. Completamente paramétrico

### 4.2.3. Etapas del modelado en COMSOL.

Para poder explicar cada apartado, sección o ventana que forma parte de COMSOL Multiphysics el procedimiento del modelado se divide en 3 etapas importantes, estas etapas definen los pasos que se llevan a cabo para realizar dicho análisis multifísico y de esta manera se explicará la finalidad de algunas partes del programa. A continuación, se muestran las etapas [98]:

1. Descripción del modelo.
  - a) Parámetros, funciones y variables.
  - b) Dimensión de la geometría.
  - c) Diseño de la geometría.
2. Proceso de simulación.
  - a) Especificaciones del modelo.
  - b) Adicionar Físicas al modelo.
  - c) Seleccionar el tipo de solución.
  - d) Mallado.
3. Visualización de los resultados.
  - a) Resultados de la simulación.
  - b) Análisis de resultados.

# Capítulo 5

## Resultados y conclusiones.

Se ha mostrado que las células madre migran in vitro e in vivo siguiendo un gradiente de factor quimiotáctico. En este trabajo presentamos un modelo cualitativo para el caso de las células madre del epitelio ciliar marginal, que debido a que no cuentan con células de estroma ni nada parecido, no pueden migrar in vivo hacia la retina para reparar un daño.

Dos características importantes de las células madre del epitelio ciliar marginal son:

1. Alta auto-renovación, alta capacidad de diferenciación en fotorreceptores.
2. La habilidad de quiescencia y rápida actividad migratoria en respuesta a un estímulo quimiotáctico.

Estas dos propiedades de las células madre del epitelio ciliar marginal juegan un papel importante en la terapia de daños por trauma o enfermedades como RP, AMD, RD.

El modelo consiste en la modificación de un modelo de migración de células madre hematopoyéticas que consiste en ecuaciones de quimiotaxis acopladas con una ecuación diferencial ordinaria en la frontera del dominio y sujetas a condiciones de frontera no lineales. Consistente de un sistema quimiotáctico de ecuaciones diferenciales parciales implementado en COMSOL Multiphysics, usando el modo de ecuaciones diferenciales parciales.

Varios factores están involucrados en los procesos de movilización y homing [110, 111]. En el homing las células madre tienen que multiplicar y

diferenciar rápidamente (bajo la acción de proteínas, conocidos como factores estimuladores de colonias) para regenerar el sistema. El enfoque prueba y error no se recomienda para las preguntas como ¿Es suficiente la cantidad de células madre para una regeneración exitosa del sistema? o ¿Cómo acortar el período en que el paciente está perdiendo su sistema inmune eficaz?, que surgen naturalmente en la práctica clínica.

Para abordarlos y muchos otros relacionados con la comprensión y la predicción de la fisiología humana procesos en salud y enfermedad, el ordenador modelado (CM) se ha convertido en una investigación clásica herramienta. CM ganó su popularidad de una debido al rápido crecimiento en el desarrollo de instalaciones informáticas de alto rendimiento, y desde otro lado porque da posibilidad, por ejemplo, para:

1. Economía de costosos laboratorios y experimentos de la naturaleza
2. Investigación de procesos para las cuales las medidas y observaciones directas son imposibles
3. Aceleración sustancial tiempo necesario para verificar la hipótesis el comportamiento del fenómeno considerado o proceso.

La atención en el trabajo actual se centra en CM de migración de células madre del epitelio ciliar marginal. La matemática inicial modelo para nuestras investigaciones se propone por A. Kettemann, M. Neuss-Radu [112, ?].

Se sabe que las células madre migran en dirección del quimioatrayente. Las incógnitas del modelo son la concentración de células madre y del quimioatrayente.

En esta contribución, se describe el proceso de no migración observado, cuantitativamente utilizando un modelo de quimiotaxis adaptado a nuestra situación. Los resultados presentados aquí se basan principalmente en la condición de la frontera es que tenemos flujo cero, debido a que en el ojo no existen células de estroma o análogas. El modelo matemático consiste en un modelo no lineal con un sistema de una ecuación de reacción-difusión que describe la evolución en el tiempo y el espacio de la concentración de células madre, en el interior del dominio, con una concentración de quimioatrayente fija.

Las ecuaciones de quimiotaxis en el entorno clásico, es decir, con Neumann homogéneo condiciones de frontera de Dirichlet, han sido estudiadas en un gran número [113]. Las soluciones pueden presentar singularidades en

tiempo finito o infinito [114, 115]. Estas singularidades modelan la agregación procesos que conducen a la formación de funciones en la concentración celular. Sin embargo, en un caso especial, es decir para funciones de sensibilidad elegidas adecuadamente, degradación lineal y la producción adecuada del quimioatractivo [116], la existencia de soluciones globales débiles.

En nuestro trabajo, se utilizan funciones de sensibilidad similares a las empleadas por K. Post. Sin embargo, el término no lineal de consumo para el quimioatractivo y la condición de límite no lineal, que son nuevos en relación con las ecuaciones de quimiotaxis, requieren nuevas ideas en el estudio de las soluciones.

El modelo se implementa en COMSOL Multiphysics, utilizando la Ecuación Diferencial Parcial (PDE). Los modelos de quimiotaxis están representados por un sistema de dos PDE, donde la oportunidad de COMSOL para agregar una ODE en parte del límite se utiliza. Los métodos disponibles en el modo PDE para tiempo de integración, en buena para solución directa e iterativa del sistema linealizado que se han comparado con resultados de experimentos *in vitro*.

Los resultados de la simulación por ordenador se analizan con respecto a preguntas como ¿Es la positividad de la solución asegurada?, ¿Cuál solucionador es mejor para el problema considerado?, ¿Qué tan cercanas están las soluciones obtenidas al real comportamiento de las poblaciones?.

Plantaremos el modelo matemático quimiotáctico inicial para el movimiento de células madre del epitelio ciliar marginal. En COMSOL Multiphysics se realiza la implementación del modelo y los métodos utilizado para la simulación. Finalmente plantaremos los resultados de las pruebas y su análisis en los comentarios finales y algunas notas sobre los trabajos en curso y futuros.

El modelo matemático formulado en este trabajo da una contribución al modelado cuantitativo del homing y el estudio de células madre del epitelio ciliar marginal. Según nuestro conocimiento, es el primer modelo que describe el epitelio ciliar marginal bajo la presencia de un quimioattractor con vías a lograr la migración de las células madre hacia la retina. También representan un primer paso en el proceso de dilucidar el mecanismo del "homing" de las células madre del epitelio ciliar marginal.



## 5.1. Modelo Matemático.

Basándonos en la información del experimento en [117, 111] establecimos los siguientes datos matemáticos modelo que describe el movimiento quimiotáctico de células madre. El sistema de quimiotaxis clásica se adapta a las observaciones realizadas en un ensayo experimental específico de células madre situadas en las esquinas de un plato llamado Terasaki.

Consideramos un dominio  $\Omega \in \mathcal{R}^e$  de la clase  $C^1$  que representa el pozo de Terasaki, el límite del dominio es un subconjunto cerrado.

Las incógnitas de nuestro modelo son la concentración células madre en el dominio  $\Omega$  denotada por  $s(t, x)$ , la concentración del quimioatrayente denotada por  $a(t, x)$ .

La evolución de las concentraciones  $s(t, x), a(t, x)$  se describe por la siguiente sistema de quimiotaxis

$$\frac{\partial s}{\partial t} = \nabla \cdot (\epsilon \nabla s - s \nabla \chi(a)), \text{ en } (0, T) \times \Omega \quad (5.1)$$

$$\frac{\partial a}{\partial t} = D_a \Delta a - \gamma a s, \text{ en } (0, T) \times \Omega \quad (5.2)$$

Con condiciones iniciales  $s(0) = s_0, a(0) = a_0$  en  $\Omega$  y con condición de frontera  $b(0) = b_0$  en  $\Omega$

En nuestro modelo, la ecuación [5.1] describe la migración aleatoria de las células madre, con aleatoriedad coeficiente de movimiento, así como la migración direccional en respuesta al gradiente espacial del quimioatrayente. La función de sensibilidad quimiotáctica ( $a$ ) especifica la capacidad de las células madre para detectar el atrayente gradiente. La ecuación [5.2] describe la difusión del quimioatrayente (con el coeficiente  $D_a$ ) y su consumo debido a la unión a los receptores expresados en las membranas de las células madre.

Usando las notaciones estándar para espacios de Sobolev [118, 119], hacemos las siguientes suposiciones en los datos:

$$\begin{aligned} c &\in H^{1/2}(\partial\Omega) \\ c &\equiv 0, x \in \Omega \\ \beta &\in C^1(\mathcal{R} \times \mathcal{R}, \mathcal{R}), \beta(0, b_0) = 0, \\ 0 &\leq \beta(t, b) \leq M, \\ \left| \frac{\partial \beta}{\partial b}(t, b) \right| &\leq M_s, \quad \left| \frac{\partial \beta}{\partial t}(t, b) \right| \leq M_i, \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
S_x &= \left\{ \begin{array}{l} \chi \in S_x, \\ 0 \leq \chi(a), \\ 0 \leq \chi'(a) \leq C_x, \\ \chi \in C^2(\mathcal{R}) \mid |\chi''(a)| \leq C'_x, \\ a \in \mathcal{R} \end{array} \right\} \\
s_0 &\in L_+^\infty(\Omega), a_0 \in L_+^\infty(\Omega) \cap H^2(\Omega), \\
S_{b_0} &= \{b \in L_+^\infty(\partial\Omega) \mid b(x) = 0 \text{ para } x \in \Omega\}
\end{aligned}
\tag{5.3}$$

El software empleado para la simulación ofrece diversas aplicaciones módulos para la implementación, solución y post-procesamiento de una determinada matemática modelo. Los resultados del presente trabajo representan nuestra primera experiencia con este software; para implementar un modelo particular en COMSOL Multifysics, primero tenemos que decidir qué modos vamos a utilizar, y luego definir las geometrías, física, las expresiones locales, globales y ecuaciones, condiciones iniciales y de contorno. Como punto de partida para nuestras simulaciones, hemos elegido la Modo de aplicación de Ecuación Diferencial (PDE) ya que da la oportunidad de representar directamente nuestro sistema de quimiotaxis. Existen dos posibilidades en COMSOL Multiphysics para el tiempo de integración, llamada fórmula de diferenciación inversa (BDF) o método  $\alpha$  generalizado. Hemos presentado a continuación los resultados con el BDF, ya que es un método robusto que es comúnmente utilizado para una amplia gama de problemas. El comportamiento general de la solución obtenida usando el método  $\alpha$  generalizado no difiere de el de BDF. El sistema se soluciona con los valores predeterminados para la solución dependiente del tiempo. COMSOL Multifysics proporciona cinco soluciones directas y cinco soluciones iterativas para el sistema linealizado. Y para cada una de las soluciones iterativas hay una opción entre seis preconditionadores dependiendo de las propiedades del problema. En la etapa actual de nuestras investigaciones se utiliza la solución directa [120].

La migración de las células madre es modelada por un sistema de dos ecuaciones no lineales de reacción-difusión definidas en todo el dominio. Los parámetros y las funciones implicadas en el modelo se definen en las secciones apropiadas del modelo, funciones, constantes, expresiones globales y de subdominio. Elementos finitos triangulares con las funciones de forma cuadrática Lagrange utilizado para generar la malla y obtener el problema discreto

Presentamos simulaciones numéricas para nuestro modelo utilizando COM-

SOL Multiphysics. La simulación se realiza en el rectángulo  $(0, 1, 5) \tilde{A} | (0, 1)$  con una cuadrícula con  $129 \tilde{A} | 65$  nodos. Con tamaño del paso de tiempo de Delta  $t = 0,1$ , y consideramos una función de sensibilidad lineal  $(a) = 10a$ .

El quimioatrayente lo consideramos como  $(b) = 0,5, = 0,0015, D_a = 2, \Gamma = 0,1, c_1 = 0,3 y c_2 = 0,5$ . Las condiciones iniciales son  $a_0 = 0, b_0 = 0 y S_0(x_1, x_2) = (1 + \cos(5\Pi(x_1 - 0,4))) \sin(\Pi x_2)$ , para  $0,2 \leq x_1 \leq 0,6 y s_0(x_1, x_2) = 0$  en caso contrario.

Los resultados obtenidos se ilustran con cinco gráficos de las figuras [5.1], [5.2], [5.3], [5.4] y [5.5] para valores de 0, 3, 10, 20, y 30 de T, respectivamente. Se puede observar cómo se cambia  $s$  con el tiempo que en la malla más fina la distribución de  $s$  es más uniforme.

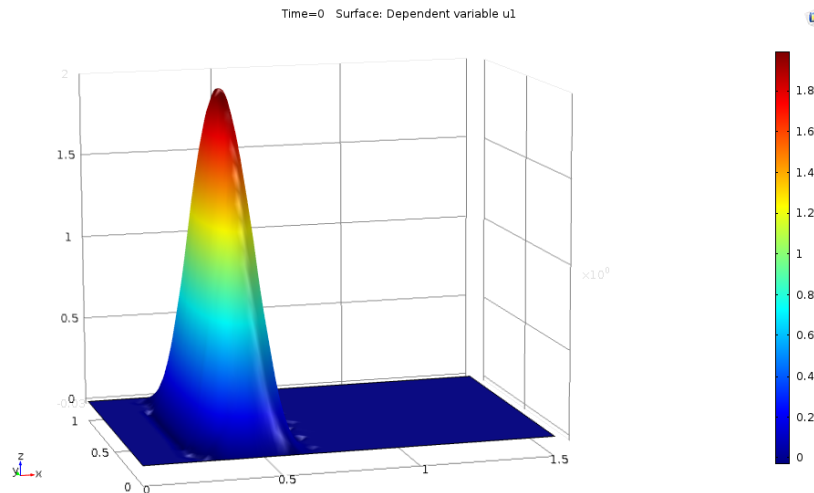


Figura 5.1:  $st_0$ .

## 5.2. Resultados.

A lo largo de este trabajo se desarrolló de manera minuciosa la revisión de material bibliográfico sobre oftalmología, para poder aplicarlo a la modelación respecto a lo que sucede en el epitelio ciliar marginal para tratar de encontrar una respuesta en la simulación realizada en el programa COMSOL Multiphysics. De esta manera aprendimos a manipular este software y el estudio de EDO y EDP para la formulación del modelo matemático. Con esto

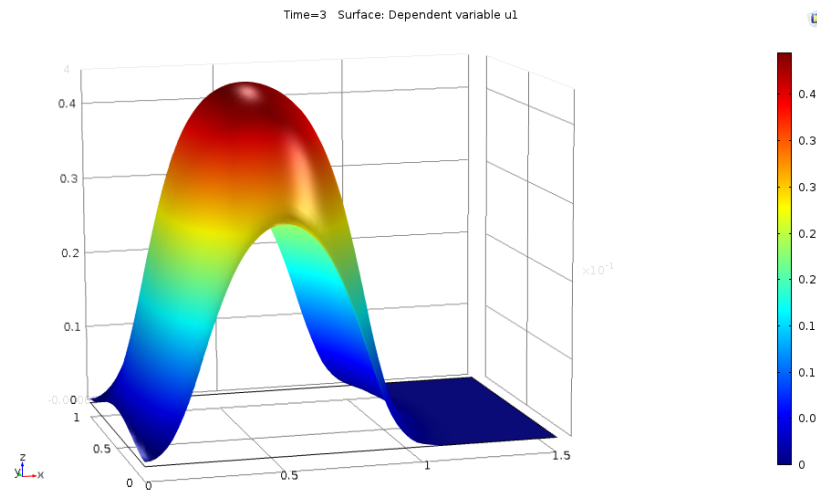


Figura 5.2: st3.

es posible replicar modelos establecidos sobre casos exitosos de migración de células madre hacia zonas dañadas debido a un trauma o a una enfermedad. Además de poder manipularlo y adaptarlo a la situación que nos compete.

El siguiente resultado corresponde a la implementación numérica de los modelos biológicos mencionados con anterioridad. Utilizando modelos de reacción-difusión, modelos quimiotácticos y una rutina de usuario programada en COMSOL Multiphysics. El hardware utilizado es una PC de escritorio con un procesador Intel Core i5 y 4 Gb de memoria RAM.

1. Planteamiento del Problema.
2. Fue necesaria la búsqueda de información bibliográfica y con expertos de distintas áreas.
  - a) Se realizó una revisión de la bibliografía matemática, sobre ecuaciones diferenciales ordinarias, ecuaciones diferenciales parciales, modelos de reacción difusión y modelos quimiotácticos.
  - b) Se realizó una revisión de la bibliografía oftalmológica para la mejor comprensión y descripción del problema.
  - c) Se buscó software adecuado para la modelación de nuestro problema, al cual se tuvo que aprender a manipular.

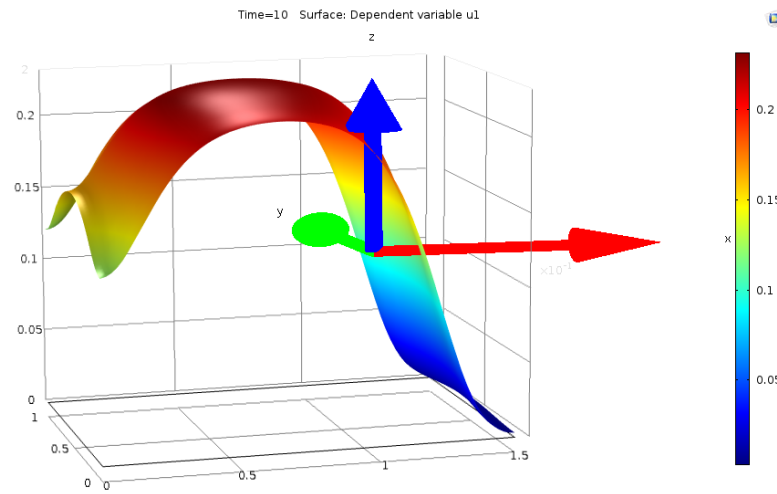


Figura 5.3: st10.

- d) Se realizaron seminarios con expertos en el área, miembros de la Asociación para evitar la ceguera en México y con miembros del Instituto de fisiología de la BUAP.
3. Recopilación de la información y discriminación de la misma (selección).
  4. En la parte de la simulación computacional se pudo recrear un modelo exitoso de movimiento de células madre hacia un área donde hubo un traumatismo (Ness-Radu), por lo que las bases del problema parecen estar bien fundamentadas (Beatriz-COMSOL).
  5. con base en estos resultados se puede modificar o adaptar el modelo matemático a la situación que se presenta.
  6. De la misma manera se deriva una posible respuesta al problema planteado. Esto en el entendido que las células madre se desplazarán en un medio que tenga las mismas características como lo sería el Cuerpo Ciliar.

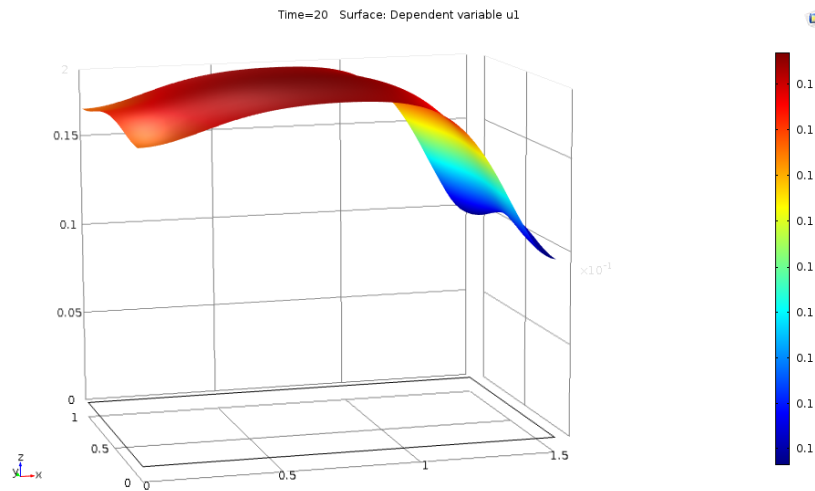


Figura 5.4: st20.

### 5.3. Contribuciones.

Recopilación del material bibliográfico, debido a que es escaso y básicamente nadie trabaja en este problema.

Planteamiento de problemas derivados del objeto de estudio.

### 5.4. Conclusiones.

El modelo quimiotáctico de reacción-difusión permite replicar situaciones como la presentada en el caso de nuestro problema de estudio.

Es posible alterar el sistema para que se tenga una situación similar a la de las células de estroma, en dónde es posible la migración de las células madre a la zona dañada.

### 5.5. Comentarios finales

Los modelos matemáticos de muchos sistemas de interés en Ciencias e Ingenierías, incluyendo una gran cantidad de sistemas importantes de Ciencias de la Tierra conducen a una gran variedad de ecuaciones diferenciales

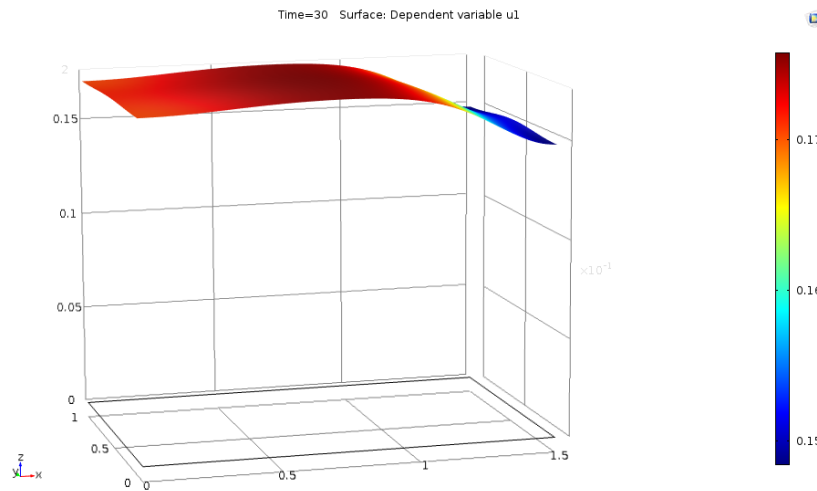


Figura 5.5: st30.

parciales, cuyos métodos de resolución están basados en el procesamiento de sistemas algebraicos de gran escala. Además, la increíble expansión experimentada por el hardware computacional existente, ha hecho posible el efectivo tratamiento de problemas de un cada vez mayor incremento de diversidad y complejidad que poseen las aplicaciones Científicas y de Ingenierías.

Los métodos de aproximación analítica a la solución de Ecuaciones Diferenciales Parciales, proporcionan frecuentemente información útil acerca del comportamiento de la solución en valores críticos de la variable dependiente, pero tienden a ser más difíciles de aplicar que los métodos numéricos. Entre las consideraciones que justifican el uso de los métodos numéricos para solucionar ecuaciones diferenciales parciales se encuentran los datos de los problemas reales presentan siempre errores de medición, y el trabajo aritmético para la solución está limitado a un número finito de cifras significativas que resultan en errores de redondeo. Por lo tanto, incluso los métodos analíticos proporcionan aproximaciones.

La evaluación numérica de las soluciones analíticas es a menudo una tarea laboriosa y computacionalmente ineficiente, mientras que los métodos numéricos generalmente proporcionan soluciones numéricas adecuadas, es por ello que el uso de métodos numéricos como el Método del Elemento Finito se ha convertido en una excelente herramienta para la resolución de ecuaciones diferenciales parciales.

En esta contribución, damos un modelo cuantitativo para el movimiento

de células madre en gradientes quimiotáticos, sobre la base de los resultados experimentales [117]. Este es un primer paso en el proceso de dilucidar el mecanismo de funcionamiento del "homing" del epitelio ciliar marginal cuantitativamente. Métodos que nos permiten controlar el proceso del homing, el movimiento y la movilidad de las células madre son muy valiosos por razones médicas.

En la terapia de algunas formas de RP, AMD, y RD la capacidad de las células madre de reproducción y de diferenciación es de suma importancia para la regeneración de fotorreceptores es un objetivo crucial reducir el tiempo necesario para la regeneración, y por lo tanto el riesgo para el paciente y los costos para el sistema de salud.

Hasta ahora, los mecanismos y moléculas específicas involucradas en el proceso de homing todavía no se entienden completamente. Sin embargo, hay pruebas de que humanos CD34 / 38- Las células madre son atraídas por el factor 1 derivado de células estromales (SDF1), un quimioatrayente producido por células del estroma de la médula ósea [48, 117]. Por lo que es nuestro propósito futuro poder establecer de manera artificial un ambiente similar al de las células de estroma para poder crear una trayectoria para las células madre del epitelio ciliar marginal a la retina.

El modelado matemático puede ayudar a ordenar los resultados experimentales obtenidos Y plantear preguntas estructuradas a los experimentalistas. Jugó ya un importante Papel en el diseño de experimentos por sugerir y seleccionar posibles factores y mecanismos, Que son importantes para una descripción cuantitativa. Por ejemplo, para nuestro modelo, el coeficiente de movilidad aleatoria y la sensibilidad quimiotáctica son dos parámetros importantes.

Mientras que el coeficiente de movilidad aleatorio se puede medir directamente, por ejemplo, midiendo la migración en una concentración uniforme del quimioatrayente, la quimiotáctica la sensibilidad es difícil de medir directamente. Con la ayuda de nuestro modelo, podemos determinar numéricamente si la sensibilidad quimiotáctica y la velocidad de migración de las SC están correlacionadas. En caso de una fuerte correlación, un experimento para medir la velocidad de migración tiene que ser diseñada. La velocidad de migración se puede medir por la pendiente de la posición del máximo de SC con respecto al tiempo.

La investigación experimental, teniendo en cuenta los resultados de nuestro modelado y simulaciones, sólo van a proporcionar los datos necesarios para la calibración. Después de la calibración el modelo puede utilizarse pa-



ra experimentos informáticos. Además, observamos que la Modelo que aquí se deriva representa una clase más grande de sistemas de Espacio y tiempo controlados por procesos en la frontera.

## 5.6. Perspectivas.

1. La realización de experimentos enfocados en este problema en específico.
  - a) Comprobar si efectivamente las células madre migran del epitelio ciliar marginal al cuerpo ciliar.
  - b) Probar si es posible proveer a las células madre de una "mascara", similar a la que usan las células cancerígenas para migrar.
  - c) Revisar si es posible proveer de un medio adecuado para que las metal proteínas se activen.
  - d) Ver si es posible conocer la trayectoria de los quimioatrayentes, y en caso de que sea posible comprobar si es la ruta óptima y la cantidad necesaria.
  - e) Corroborar si ¿Hay estudio del pH en las células madre del epitelio ciliar marginal?, sino realizar el experimento que nos permita conocer esta información
  - f) Comprobar de manera experimental, ¿Qué pH favorece la movilidad de las células madre?
2. Revisar si es posible proveer de un medio adecuado para que las metal proteínas se activen, de manera matemática es realizar simulaciones con distintos parámetros.
3. Revisar si existe material bibliográfico para conocer la ruta que siguen los quimioattractores.
4. Para la expansión del nicho de células madre se podría realizar un análisis respecto al compromiso entre el número de células madre y la probabilidad de que estas muten.
5. Corroborar si ¿Hay estudio del pH en las células madre del epitelio ciliar marginal? y ¿Qué pH favorece la movilidad de las células madre?

# Bibliografía

GURTIN, Morton E. An introduction to Continuum Mechanics, Ed. Academic Press, 1981.

BALL, Philip; BORLEY, Neil R. The self-made tapestry: pattern formation in nature. Oxford: Oxford University Press, 1999.

THOMPSON, D.'Arcy W. On Growth and Form Cambridge Univ. Press. Thompson22On Growth and Form1942, 1942.

HERRERA, Ismael, "Mathematical Modeling in Science and Engineering: An Axiomatic Approach", Ed. Wiley, 2012.

L. WOLPERT, The triumph of Embryo, Dover Pub. Inc, 2008

MADZVAMUSE, Anotida. A numerical approach to the study of spatial pattern formation. 2000. Tesis Doctoral. University of Oxford.

MADZVAMUSE, Anotida. Time-stepping schemes for moving grid finite elements applied to reaction-diffusion systems on fixed and growing domains. Journal of computational physics, 2006, vol. 214, no 1, p. 239-263.

MADZVAMUSE, Anotida; WATHEN, Andrew J.; MAINI, Philip K. A moving grid finite element method applied to a model biological pattern generator. Journal of computational physics, 2003, vol. 190, no 2, p. 478-500.

GARZÓN-ALVARADO, D. A.; GARCÍA-AZNAR, J. M.; DOBLARÉ, M. A reaction?diffusion model for long bones growth. Biomechanics and modeling in mechanobiology, 2009, vol. 8, no 5, p. 381-395.

VANEGAS, Juan Carlos; GONZÁLEZ, Libardo Andrés; GARZÓN, Diego Alexander. Solución numérica de modelos biológicos de reacción difusión en

dominios fijos mediante el método de los elementos finitos. *Revista Facultad de Ingeniería*, 2013, no 48, p. 65-75.

VANEGAS, JUAN; LANDINEZ, NANCY; GARZÓN, DIEGO. Análisis de la inestabilidad de Turing en modelos biológicos. *Dyna*, 2009, vol. 76, no 158, p. 123-134.

KONDO, Shigeru; MIURA, Takashi. Reaction-diffusion model as a framework for understanding biological pattern formation. *science*, 2010, vol. 329, no 5999, p. 1616-1620.

MAINI, Philip K; PAINTER, Kevin J; CHAU, Helene A; Nguyen Phong. Spatial pattern formation in chemical and biological systems. *Journal of the Chemical Society, Faraday Transactions*, 1997, vol. 93, no 20, p. 3601-3610.

GALEANO, Carlos Humberto; GARZÓN, Diego Alexander; MANTILLA, Juan Miguel. Formación de patrones de turing para sistemas de reacción-convección-difusión en dominios fijos sometidos a campos de velocidad toroidal. *Revista Facultad de Ingeniería Universidad de Antioquia*, 2010, no 53.

MAINI, Philip K. Mathematical models in morphogenesis. En *Mathematics inspired by biology*. Springer Berlin Heidelberg, 1999. p. 151-189.

GARZÓN-ALVARADO, D. A. ¿Simulación de procesos de reacción-difusión: aplicación a la morfogénesis del tejido óseo?. Tesis para optar al grado de doctor. Zaragoza, España. 2007.

TURING, Alan Mathison. The chemical basis of morphogenesis. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London B: Biological Sciences*, 1952, vol. 237, no 641, p. 37-72.

MURRAY, James D. *Mathematical biology. I*, volume 17 of *Interdisciplinary Applied Mathematics*. 2002.

MURRAY, James D. *Mathematical Biology. II Spatial Models and Biomedical Applications* *Interdisciplinary Applied Mathematics V. 18*. Springer-Verlag New York Incorporated, 2001.

VANEGAS, Juan Carlos; LANDINEZ, Nancy S.; GARZÓN-ALVARADO, Diego A. Modelo matemático de la coagulación en la interfase hueso implante dental. *Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas*, 2009, vol. 28, no 3, p. 167-191.

YAN-NING, Wu, et al. Turing patterns in a reaction-diffusion system. *Communications in Theoretical Physics*, 2006, vol. 45, no 4, p. 761.

PAGE, Karen; MAINI, Philip K.; MONK, Nicholas AM. Pattern formation in spatially heterogeneous Turing reaction-diffusion models. *Physica D: Non-linear Phenomena*, 2003, vol. 181, no 1, p. 80-101.

<https://www.saludactual.cl/oftalmologia/que-es-un-trauma-ocular.php>

[http://www.who.int/features/factfiles/blindness/blindness\\_facts/es/index6.html](http://www.who.int/features/factfiles/blindness/blindness_facts/es/index6.html) SHICHIDA, Yo  
*Biological Sciences*, 2009, vol. 364, no 1531, p. 2881 – 2895.

SIVAN, Padma Priya, et al. Stem Cell Therapy for Treatment of Ocular Disorders. *Stem cells international*, 2016, vol. 2016.

AL-SHAMEKH, Shomoukh; GOLDBERG, Jeffrey L. Retinal repair with induced pluripotent stem cells. *Translational Research*, 2014, vol. 163, no 4, p. 377-386.

CICERO, Samantha A., et al. Cells previously identified as retinal stem cells are pigmented ciliary epithelial cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2009, vol. 106, no 16, p. 6685-6690.

GUALDONI, Sara, et al. Adult ciliary epithelial cells, previously identified as retinal stem cells with potential for retinal repair, fail to differentiate into new rod photoreceptors. *Stem cells*, 2010, vol. 28, no 6, p. 1048-1059.

[http://bionicvision.org.au/eye/how\\_does\\_it\\_work](http://bionicvision.org.au/eye/how_does_it_work) PÉREZ AGUIAR, Lázaro Joaquín, et al. *Efectos del*

DEL DEBBIO, Carolina Beltrame, et al. Adult ciliary epithelial stem cells generate functional neurons and differentiate into both early and late born retinal neurons under non-cell autonomous influences. *BMC neuroscience*, 2013, vol. 14, no 1, p. 130.

BHATIA, Bhairavi, et al. Adult retinal stem cells revisited. *The open ophthalmology journal*, 2010, vol. 4, no 1.

SAMANTA, Jayshree, et al. Inhibition of Gli1 mobilizes endogenous neural stem cells for remyelination. *Nature*, 2015, vol. 526, no 7573, p. 448-452.

FINE SL, et al. Age related macular degeneration. *New England Journal of Medicine*, 2000; vol. 342, p. 483-492.

MARC, Robert E., et al. Neural remodeling in retinal degeneration. *Progress in retinal and eye research*, 2003, vol. 22, no 5, p. 607-655.

JIMÉNEZ GUERRERO, Diana Estefanía. Retinal tissue transplantation and retinal progenitor cells: A therapeutic promise for patients with retinal disease. *Iatreia*, 2010, vol. 23, no 1, p. 49-57.

FUHRMANN, Sabine. Eye morphogenesis and patterning of the optic vesicle. *Current topics in developmental biology*, 2010, vol. 93, p. 61.

BHATIA, Bhairavi, et al. Differences between the neurogenic and proliferative abilities of Müller glia with stem cell characteristics and the ciliary epithelium from the adult human eye. *Experimental eye research*, 2011, vol. 93, no 6, p. 852-861.

FISCHER, A. J.; REH, T. A. Growth Factors Induce Neurogenesis in the Ciliary Body of the Chicken. *Investigative Ophthalmology Visual Science*, 2003, vol. 44, no 13, p. 1686-1686.

FISCHER, Andy J.; REH, Thomas A. Growth factors induce neurogenesis in the ciliary body. *Developmental biology*, 2003, vol. 259, no 2, p. 225-240.

FISCHER, Andy J.; REH, Thomas A. Transdifferentiation of pigmented epithelial cells: a source of retinal stem cells?. *Developmental neuroscience*, 2001, vol. 23, no 4-5, p. 268-276.

REH, Thomas A.; LEVINE, Edward M. Multipotential stem cells and progenitors in the vertebrate retina. *Journal of neurobiology*, 1998, vol. 36, no 2, p. 206-220.

LLORCA-CARDEÑOSA, A., et al. Deficit de 3-Hidroxiacil-CoA-Deshidrogenasa de cadena larga: a propósito de un caso. *Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología*, 2016, vol. 91, no 5, p. 236-239.

WONG, Ian Yat-Hin, et al. Promises of stem cell therapy for retinal degenerative diseases. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, 2011, vol. 249, no 10, p. 1439.

COLES, Brenda LK, et al. Facile isolation and the characterization of human retinal stem cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2004, vol. 101, no 44, p. 15772-15777.

HARUTA, Masatoshi, et al. Induction of photoreceptor-specific phenotypes in adult mammalian iris tissue. *Nature neuroscience*, 2001, vol. 4, no 12, p. 1163-1164.

LORENZ, Egon; CONGDON, Charles; UPHOFF, Delta. Modification of acute irradiation injury in mice and Guinea-Pigs by bone marrow injections 1. *Radiology*, 1952, vol. 58, no 6, p. 863-877.

TILL, James E.; MCCULLOCH, Ernest A. A direct measurement of the radiation sensitivity of normal mouse bone marrow cells. *Radiation research*, 1961, vol. 14, no 2, p. 213-222.

AIUTI, A., et al. The chemokine SDF-1 is a chemoattractant for human CD34+ hematopoietic progenitor cells and provides a new mechanism to explain the mobilization of CD34+ progenitors to peripheral blood. *Journal of Experimental Medicine*, 1997, vol. 185, no 1, p. 111-120.

NEUSS-RADU, Maria. Homing to the Niche: A Mathematical Model Describing the Chemotactic Migration of Hematopoietic Stem Cells. En *Managing Complexity, Reducing Perplexity*. Springer International Publishing, 2014. p. 101-108.

MARCUCCI, Florencia, et al. The ciliary margin zone of the mammalian retina generates retinal ganglion cells. *Cell Reports*, 2016, vol. 17, no 12, p. 3153-3164.

SUGIE, Yuko, et al. Photoreceptor cells from mouse ES cells by co-culture with chick embryonic retina. *Biochemical and biophysical research communications*, 2005, vol. 332, no 1, p. 241-247.

ZHAO, Shulei, et al. BMP signaling is required for development of the ciliary body. *Development*, 2002, vol. 129, no 19, p. 4435-4442.

ZHAO, Xing; LIU, Jianuo; AHMAD, Iqbal. Differentiation of embryonic stem cells into retinal neurons. *Biochemical and biophysical research communications*, 2002, vol. 297, no 2, p. 177-184.

SILVA-VARGAS, Violeta; CROUCH, Elizabeth E.; DOETSCH, Fiona. Adult neural stem cells and their niche: a dynamic duo during homeostasis, regeneration, and aging. *Current opinion in neurobiology*, 2013, vol. 23, no 6, p. 935-942.

RUEGER, Maria Adele, et al. Noninvasive imaging of endogenous neural stem cell mobilization in vivo using positron emission tomography. *Journal of Neuroscience*, 2010, vol. 30, no 18, p. 6454-6460.

MING, Guo-li; SONG, Hongjun. Adult neurogenesis in the mammalian brain: significant answers and significant questions. *Neuron*, 2011, vol. 70, no 4, p. 687-702.

ALTMAN, Joseph; DAS, Gopal D. Autoradiographic and histological evidence of postnatal hippocampal neurogenesis in rats. *Journal of Comparative Neurology*, 1965, vol. 124, no 3, p. 319-335.

DOETSCH, Fiona, et al. Subventricular zone astrocytes are neural stem cells in the adult mammalian brain. *Cell*, 1999, vol. 97, no 6, p. 703-716.

KUHN, H. Georg; DICKINSON-ANSON, Heather; GAGE, Fred H. Neurogenesis in the dentate gyrus of the adult rat: age-related decrease of neuronal progenitor proliferation. *Journal of Neuroscience*, 1996, vol. 16, no 6, p. 2027-2033.

LEMISCHKA, Ihor R.; RAULET, David H.; MULLIGAN, Richard C. Developmental potential and dynamic behavior of hematopoietic stem cells. *Cell*, 1986, vol. 45, no 6, p. 917-927.

HERZOG, Erica L.; CHAI, Li; KRAUSE, Diane S. Plasticity of marrow-derived stem cells. *Blood*, 2003, vol. 102, no 10, p. 3483-3493.

TANG, Dong-Qi, et al. In vivo and in vitro characterization of insulin-producing cells obtained from murine bone marrow. *Diabetes*, 2004, vol. 53, no 7, p. 1721-1732.

SATO, Yasushi, et al. Human mesenchymal stem cells xenografted directly to rat liver are differentiated into human hepatocytes without fusion. *Blood*, 2005, vol. 106, no 2, p. 756-763.

TOMA, Catalin, et al. Human mesenchymal stem cells differentiate to a cardiomyocyte phenotype in the adult murine heart. *Circulation*, 2002, vol. 105, no 1, p. 93-98.

NEUSS-RADU, M.; KETTEMANN, A. A mathematical model for stroma controlled chemotaxis of hematopoietic stem cells. *Oberwolfach Rep*, 2006, vol. 24, p. 59-62.

AHMAD, Iqbal, et al. Neural stem cells in the mammalian neural progenitors in the adult mammalian eye. *Biochemical and biophysical research communications*, 2000, vol. 270, no 2, p. 517-521. eye: types and regulation. *En Seminars in cell developmental biology*. Academic Press, 2004. p. 53-62.

AHMAD, Iqbal; TANG, Lin; PHAM, Hao. Identification of

TROPEPE, Vincent, et al. Retinal stem cells in the adult mammalian eye. *Science*, 2000, vol. 287, no 5460, p. 2032-2036.

IKEDA, Hanako, et al. Generation of Rx+/Pax6+ neural retinal precursors from embryonic stem cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2005, vol. 102, no 32, p. 11331-11336.

KUWAHARA, Atsushi, et al. Generation of a ciliary margin-like stem cell niche from self-organizing human retinal tissue. *Nature communications*, 2015, vol. 6.

FISCHER, A. J.; REH, T. A. Growth Factors Induce Neurogenesis in the Ciliary Body of the Chicken. *Investigative Ophthalmology Visual Science*, 2003, vol. 44, no 13, p. 1686-1686.

FISCHER, Andy J.; REH, Thomas A. Growth factors induce neurogenesis in the ciliary body. *Developmental biology*, 2003, vol. 259, no 2, p. 225-240.

FISCHER, Andy J.; REH, Thomas A. Transdifferentiation of pigmented epithelial cells: a source of retinal stem cells?. *Developmental neuroscience*, 2001, vol. 23, no 4-5, p. 268-276.

RAYMOND, Pamela A.; HITCHCOCK, Peter F. How the neural retina regenerates. *En Vertebrate Eye Development*. Springer Berlin Heidelberg, 2000. p. 197-218.

REH, Thomas A. Neural stem cells: form and function. *Nature neuroscience*, 2002, vol. 5, no 5, p. 392-395.

SICK, Stefanie, et al. WNT and DKK determine hair follicle spacing through a reaction-diffusion mechanism, *Science* 314. 2006.

DOLNIK, Milos, et al. Spatio-temporal patterns in a reaction-diffusion system with wave instability. *Chemical Engineering Science*, 2000, vol. 55, no 2, p. 223-231.

PAINTER, Kevin John. Chemotaxis as a mechanism for morphogenesis. 1997. Tesis Doctoral. University of Oxford.

KONDO, Shigeru; ASAI, Rihito. A reaction-diffusion wave on the skin of the marine angelfish *Pomacanthus*. *Nature*, 1995, vol. 376, no 6543, p. 765-768.

JUNG, Han-Sung, et al. Local inhibitory action of BMPs and their relationships with activators in feather formation: implications for periodic patterning. *Developmental biology*, 1998, vol. 196, no 1, p. 11-23.

MIURA, Takashi; SHIOTA, Kohei. TGF $\beta$ 2 acts as an "Activator" molecule in reaction-diffusion model and is involved in cell sorting phenomenon in



mouse limb micromass culture. *Developmental Dynamics*, 2000, vol. 217, no 3, p. 241-249.

BENSON, Debbie L.; MAINI, Philip K.; SHERRATT, Jonathan A. Unravelling the Turing bifurcation using spatially varying diffusion coefficients. *Journal of Mathematical Biology*, 1998, vol. 37, no 5, p. 381-417.

J.D. Murray and G.F. Oster. ?Cell traction models for generation pattern and form in morphogenesis?. 279. 1984.

MEINHARDT, H. ?Models of biological pattern1982.

PAINTER, K. J.; MAINI, P. K.; OTHMER, H. G. Stripe formation in juvenile *Pomacanthus* explained by a generalized Turing mechanism with chemotaxis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 1999, vol. 96, no 10, p. 5549-5554.

CRAMPIN, Edmund John. Reaction-diffusion patterns on growing domains. 2000. Tesis Doctoral. University of Oxford.

MIURA, Takashi, et al. Mixed-mode pattern in Doublefoot mutant mouse limb-Turing reaction-diffusion model on a growing domain during limb development. *Journal of theoretical biology*, 2006, vol. 240, no 4, p. 562-573.

MAINI, Philip K. Using mathematical models to help understand biological pattern formation. *Comptes rendus biologiques*, 2004, vol. 327, no 3, p. 225-234.

GARCIA-AZNAR, J. M., et al. Computational simulation of fracture healing: influence of interfragmentary movement on the callus growth. *Journal of biomechanics*, 2007, vol. 40, no 7, p. 1467-1476.

KELLER, Evelyn Fox. Assessing the Keller-Segel model: how has it fared?. *En Biological growth and spread*. Springer, Berlin, Heidelberg, 1980. p. 379-387.

KELLER, Evelyn F.; SEGEL, Lee A. Initiation of slime mold aggregation viewed as an instability. *Journal of Theoretical Biology*, 1970, vol. 26, no 3, p. 399-415.

KELLER, Evelyn F.; SEGEL, Lee A. Model for chemotaxis. *Journal of theoretical biology*, 1971, vol. 30, no 2, p. 225-234.

KELLER, H. U.; WISSLER, J. H.; PLOEM, J. Chemotaxis is not a special case of haptotaxis. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 1979, vol. 35, no 12, p. 1669-1671.

CHAUVIÈRE, Arnaud H., et al. Mathematical oncology: how are the mathematical and physical sciences contributing to the war on breast cancer?. *Current breast cancer reports*, 2010, vol. 2, no 3, p. 121-129.

BHATIA, Bhairavi, et al. Distribution of Müller stem cells within the neural retina: evidence for the existence of a ciliary margin-like zone in the adult human eye. *Experimental eye research*, 2009, vol. 89, no 3, p. 373-382.

<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs282/es/>

<http://www.comsol.com>

COMSOL. (1998-2001). *COMSOL Multiphysics Reference Guide*. Version 4.2a, disponible en la documentación del software.

CARTER, D. R.; MIKI?, B.; PADIAN, Kevin. Epigenetic mechanical factors in the evolution of long bone epiphyses. *Zoological Journal of the Linnean Society*, 1998, vol. 123, no 2, p. 163-178.

GREASON, William D. Methodology to simulate speed of approach in electrostatic discharge (ESD). En *Electrical Overstress/Electrostatic Discharge Symposium*, 1997. *Proceedings*. IEEE, 1997. p. 125-132.

ROTARIU, Ovidiu; STRACHAN, Norval JC. Modelling magnetic carrier particle targeting in the tumor microvasculature for cancer treatment. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, 2005, vol. 293, no 1, p. 639-646.

GARZÓN-ALVARADO, Diego A.; DUQUE DAZA, Carlos A.; RAMÍREZ MARTÍNEZ, Angélica María. Sobre la aparición de la biomecánica y la mecanobiología computacional: experimentos computacionales y recientes hallazgos. *Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas*, 2009, vol. 28, no 3, p. 83-101.

HOCKNEY, Roger W.; EASTWOOD, James W. *Computer simulation using particles*. crc Press, 1988.

REDDY, Junuthula Narasimha. *An introduction to the finite element method*. New York: McGraw-Hill, 1993.

COURANT, R.; HILBERT, D. *Methods of mathematical physics*, republished by John Wiley and Sons. New York, 1989.

COURANT, Richard. Variational methods for the solution of problems of equilibrium and vibrations. *Bulletin of the American mathematical Society*, 1943, vol. 49, no 1, p. 1-23.

- AGBEZUGE, Lawrence. Finite Element Solution of the Poisson equation with Dirichlet Boundary Conditions in a rectangular domain. no. c, 2006.
- ZIENKIEWICZ, Olgierd Cecil. El método de los elementos finitos. Reverté, 1981. MLA.
- SKIBA, Yuri. Métodos y esquemas numéricos: un análisis computacional. UNAM, 2005.
- T. Lapidot, A. Dar, O. Kollet, "How do stem cells find their way home??", *Blood*, 106 (6), pp. 1901-1910, (2005).
- A. Wilson and A. Trumpp, Bone marrow hematopoietic stem cell niches, *Nat. Rev. Immunol.*, 6, pp. 93-106, (2006).
- A. Kettemann, M. Neuss-Radu, Derivation and analysis of a system modeling the chemotactic movement of hematopoietic stem cells, *Journal of Mathematical Biology*, 56, pp. 579-610, (2008).
- HORSTMANN, Dirk, et al. From 1970 until present: the Keller-Segel model in chemotaxis and its consequences. 2003.
- JÄGER, Willi; LUCKHAUS, Stephan. On explosions of solutions to a system of partial differential equations modelling chemotaxis. *Transactions of the American Mathematical Society*, 1992, vol. 329, no 2, p. 819-824.
- NAGAI, Toshitaka. Blow-up of radially symmetric solutions to a chemotaxis system. *Advances in Mathematical Sciences and Applications*, 1995, vol. 5, p. 581-601.
- K. Post, A system of non-linear partial differential equations modeling chemotaxis with sensitivity functions, Humboldt Universität zu Berlin, Mathematisch-Naturwissenschaftliche Fakultät II, electronic, (1999).
- WAGNER, Wolfgang, et al. Hematopoietic progenitor cells and cellular microenvironment: behavioral and molecular changes upon interaction. *Stem Cells*, 2005, vol. 23, no 8, p. 1180-1191.
- EVANS, L. C. *Partial differential equations Graduate Studies in Mathematics vol 19* (American Mathematical Society: Providence, Rhode Island). 1998.
- A. Quarteroni, *Numerical Models of Differential Problems*, Springer Series M-SA, Vol. 2, 602 pages, Springer, Italy (2009) 7. A. Wilson and A. Trumpp, Bone marrow haematopoietic stem cell niches, *Nat. Rev. Immunol.*, 6, pp. 93-106, (2006).

BENCHEVA, Gergana. Computer simulation of haematopoietic stem cells migration using COMSOL multiphysics. *Journal of Mathematical Biology*, 2008, vol. 56, p. 579-610.