



Universidad
Zaragoza

Trabajo Fin de Grado

Análisis por elementos finitos de la evaluación de un
cáncer cerebral infantil (DIPG) por medio de
ecuaciones de reacción difusión.

Finite element analysis of an infant brain cancer
evaluation (DIPG) by means of reaction and diffusion
equations.

Autor

Lucas Tesán Altelarrea

Directores

María José Gómez Benito y José Manuel García Aznar

Escuela de Ingeniería y Arquitectura

Universidad de Zaragoza

2022

ÍNDICE:

1. Resumen	3
2. Introducción	4
2.1. El cáncer.	4
2.2. Tumores cerebrales: DIPG.	4
2.3. Anatomía del cerebro de un ratón.	6
2.4. Objetivos	9
3. Materiales y Métodos	10
3.1. Análisis <i>in vivo</i>	10
3.2. Modelo matemático.	11
3.3. Estimación de las concentraciones celulares en las histologías.	13
3.4. Modelado 3D del cerebro del ratón.	15
3.5. Análisis por elementos finitos.	16
4. Resultados	22
4.1. Resultados histológicos.	22
4.2. Resultados de las simulaciones por elementos finitos.	24
5. Discusión y conclusiones.	30
6. Bibliografía	32
7. Anexos	36
7.1. Regiones anatómicas	36
7.2. Comparación del modelo anatómico en Blender con la bibliografía disponible	39
7.3. Pre-procesado de la geometría en Netfabb (de Autodesk)	42
7.4. Corrección del formato .stl en Ansys, mediante "shrinkwrap"	44
7.5. Detalles de escalado	45
7.6. Unión booleana de las distintas regiones anatómicas	46
7.7. Análisis de sensibilidad de malla.	47

1. Resumen

El Glioma Pontino Intrínseco Difuso o Glioma Difuso Intrínseco de Tronco (DIPG) es un tumor maligno del troncoencéfalo que constituye la principal causa de muerte por tumor cerebral pediátrico. Se origina en la protuberancia cerebral (Pons) y se extiende de manera irregular y aleatoria por distintas regiones del encéfalo, razón por la cual se define su comportamiento como difuso.

El DIPG es mucho más frecuente en niños de entre siete y nueve años, siendo extremadamente raro su diagnóstico en adultos. Su alta tasa de mortalidad y la ausencia de tratamiento, convierten al DIPG en uno de los tumores más devastadores entre la población pediátrica. Hasta la fecha, la radioterapia es la única forma de tratamiento con resultados paliativos, proporcionando una ventaja de supervivencia de tres a cuatro meses. Las inusuales características de este glioma, junto con las dificultades que tienen los tratamientos de quimioterapia en penetrar las barreras cerebrales marcan la necesidad de realizar nuevas investigaciones sobre este tipo de tumores.

El proyecto presentado trata de reproducir los resultados *in vivo* en una población de ratones tras introducirles células cancerígenas de DIPG, con el objetivo de estudiar su evolución en el tejido cerebral. De esta forma, el estudio pretende arrojar luz sobre los procesos de difusión celular que ocurren durante el DIPG y como las células de DIPG son capaces de proliferar y migrar dentro del cerebro para llegar a producir el fallo completo del mismo.

El trabajo se desarrolla en dos fases, una primera en la que se realiza la segmentación de un cerebro de ratón joven y una segunda en la que se modela la forma en la que se mueven y proliferan las células de DIPG dentro del modelo cerebral planteado. Para ello se utilizan ecuaciones de reacción difusión, considerando las principales fases del ciclo celular (como su muerte y proliferación durante la propagación del tumor). Por último, estos resultados son validados por medio de cortes histológicos obtenidos de los cerebros del animal, al que se le han implantado las células malignas en un ensayo '*in vivo*'. Para el desarrollo de este proyecto se emplean distintas herramientas numéricas y de segmentación: Ansys (Pre-procesado y mallado), Blender (Modelado 3D manual), Netfabb (tratamiento y corrección de archivos ".stl") y ImageJ (análisis y filtrado de histologías). Pero el análisis se realiza por medio de elementos finitos en ABAQUS. Utilizando como procesador el "cluster" del M2BE.

Los resultados del proyecto reflejan una convergencia entre las histologías y el modelo de elementos finitos. Indicando diferencias de comportamiento de las células en función de que región anatómica ocupen.

Se genera un modelo matemático que reproduce el comportamiento de las células de DIPG., cuyas variables se pueden ajustar dentro de intervalos concordantes con la bibliografía expuesta.

2. Introducción

2.1. El cáncer.

Se define inicialmente el cáncer como el conjunto de enfermedades que derivan de una proliferación anormal de células. Su malignidad está asociada a la capacidad del tumor para invadir órganos y tejidos sanos (Área de Epidemiología Ambiental y Cáncer, CNE, & ISCIII, 2000).

Aunque no esté definida la etiología del cáncer y todas las enfermedades que engloba, son numerosos los factores de riesgo relacionados con la incidencia del mismo. La edad, el sexo, determinadas alteraciones hereditarias o factores ambientales son algunos de los factores más habituales (Área de Epidemiología Ambiental y Cáncer, CNE, & ISCIII, 2000).

En condiciones normales, las células se multiplican naturalmente (proliferación) mediante mecanismos de división celular. Sin embargo, cuando se produce un fallo en el mecanismo de división celular, el balance entre las células que se multiplican y las que mueren, puede verse descontrolado. Esto puede resultar en conformaciones de células que constituyen, en su unidad, un tumor (Puente & de Velasco, 2019). Uno de los tipos de clasificación más utilizados para los tipos de tumores es aquel que se basa anatómicamente en su lugar de origen y crecimiento, siendo el campo de estudio de este proyecto un tipo concreto de cáncer cerebral.

2.2. Tumores cerebrales: DIPG.

Los tipos de cáncer cerebrales se clasifican inicialmente según su región de origen y características. El glioma es uno de los tipos más comunes de tumores cerebrales primarios que se puede desarrollar, generalmente en cualquier región anatómica del cerebro (Mesfin y Al-Dhahir, 2022). El origen se encuentra en las células gliales (o neurogliocitos) que forman parte del tejido cerebral. Estos tumores se denominan como intra-axiales, se desarrollan en la sustancia blanca interior del cerebro y pueden entrelazarse con tejidos sanos durante su desarrollo (Mesfin y Al-Dhahir, 2022). Existen otros tipos de gliomas, los cuales generalmente se clasifican según el tipo de células con las que interactúan, así como por su malignidad y tamaño.

Los astrocitomas son otro tipo de gliomas que pueden formarse también en cualquier parte del cerebro. Se forman en células denominadas «astrocitos», las cuales proporcionan apoyo a las neuronas (Srikanthan et al. 2021). Este tipo de gliomas pueden tener un crecimiento lento o pueden comportarse de forma agresiva. El tipo de astrocitoma más agresivo es el glioblastoma, cuyo ratio de supervivencia es de un 33% en un año desde la detección (Castañeda et al, 2015).

Distintos tipos de cáncer derivan del glioma. Estos se clasifican en función de sus características ya que todavía se desconocen los factores que los generan.

Los tratamientos paliativos, normalmente, son la única solución factible para estas enfermedades. Uno de estos gliomas, objeto de estudio de este trabajo fin de grado (TFG), es el glioma difuso intrínseco de tronco, o por sus siglas en inglés DIPG (Srikanthan et al, 2021).

El DIPG es un tipo de tumor cerebral pediátrico que lidera el ranking de mortalidad infantil dentro de todos los tumores cerebrales (Srikanthan et al, 2021). Esta clase de tumores representan el 80% de todos los tumores pediátricos que se generan en el troncoencéfalo, la media de edad para su diagnóstico es seis - siete años (Srikanthan et al, 2021). Su alta mortalidad y dificultades de tratamiento se deben a su localización y su comportamiento difuso.

El tumor crece de forma difusa desde el pons (puente), localizado en el tallo cerebral (troncoencéfalo). Este crecimiento anómalo del tumor difiere del crecimiento típico de un glioma, el cual suele ser localizado en la propia región de origen. Sin embargo, la difusión de las células del DIPG hace que el tumor se esparza e "inunde" todo el cerebro. (Kluiver et al, 2020). Adicionalmente la barrera hematoencefálica dificulta la quimioterapia, dado que no permite el paso de estas sustancias químicas. Esto sumado a su crecimiento difuso hace muy difícil su tratamiento, por lo que es necesario estudiarlo para poder reducir la alta mortalidad de este tipo de gliomas.

Por tanto, en este TFG se tratará de entender un poco mejor los mecanismos de difusión y propagación del DIPG a través de un modelo computación del cerebro del ratón que será validado y calibrado con los resultados de un modelo *in vivo* con ratones comunes.

A pesar de que son pocas las investigaciones y los avances específicos para esta enfermedad, son importantes algunos estudios de radiogenómica (estudio de la variación genética asociada con la respuesta a la radiación) que se han realizado estos últimos años (Zhu et al, 2021; Calmonet al, 2021). Así como el estudio de nuevas terapias o tratamientos para la enfermedad por parte de otros investigadores (Chen et al, 2021.).

Por la parte de modelado computacional e inteligencia artificial (IA) se encuentran algunos trabajos recientes de estimación de parámetros tumorales mediante algoritmos o IA, concretamente enfocado en cánceres de mama (Suresh, Mukunthu & Venkatesan, Perumal, 2010).

También son destacables las simulaciones más recientes de un tumor como una mezcla de materiales celulares y extracelulares, cuya evolución está definida por balances de masa y momento. Entre esta mezcla de componentes se diferencian las células que proliferan y las necróticas. Dicha proporcionalidad viene definida por la concentración de nutrientes disponible para este tejido tumoral, lo que satisface una reacción de difusión – reacción que define el comportamiento del modelo (Krejci et al, 2022.).

Se ha podido también localizar tumores originarios del cáncer de mama mediante elementos finitos. Enfocando el estudio en los aspectos mecánicos de un pecho afectado por dicho tumor, así como en la simulación de la mamografía y en la comparación de los resultados con las bases clínicas disponibles (Lapuebla Ferri A, 2013).

Adicionalmente, Villard *et al*, 2005 simularon el comportamiento de un órgano completo, como es el pulmón, con el objetivo de comparar la capacidad y ritmo respiratorio en un paciente sano y en otro con un tumor pulmonar.

Sin embargo, por lo que sabemos, no existen estudios previos que estudien mediante modelos de simulación numérica el DIPG.

2.3. Anatomía del cerebro de un ratón.

Se describe inicialmente el marco del cerebro del ratón:

Anatomía cerebral básica.

El cerebro es una de las partes más complejas de cualquier organismo inteligente. En este trabajo se modela el cerebro del “*Mus Musculus*” o también denominado como ratón común, prestando especial atención a las peculiaridades de su geometría y sus regiones anatómicas, cuyas características biológicas serán claves para la propagación del glioma. Como punto de partida, se atenderá a las características y desarrollo del modelo poligonal a escala del órgano.

Este órgano mide entre uno y dos centímetros de largo, mientras que de ancho mide entre seis y ocho milímetros. Cuenta con más de 100 millones de células repartidas entre distintas regiones anatómicas, las cuales varían en características y funcionalidad dentro de su propio organismo (*Figura 2.1.*).



Figura 2.1. Modelo 3D aproximado del un cerebro de ratón (Blender Artist: vikrampalsingh17, 2018) (Community BO, Blender, 2014).

Generalmente la mayoría de animales, como los ratones, tienen periodos de vida relativamente cortos en comparación con los humanos. Por lo tanto, experimentan grandes cambios durante su crecimiento, implicando geometrías muy distintas en función del momento madurativo (*Figura 2.2.*).

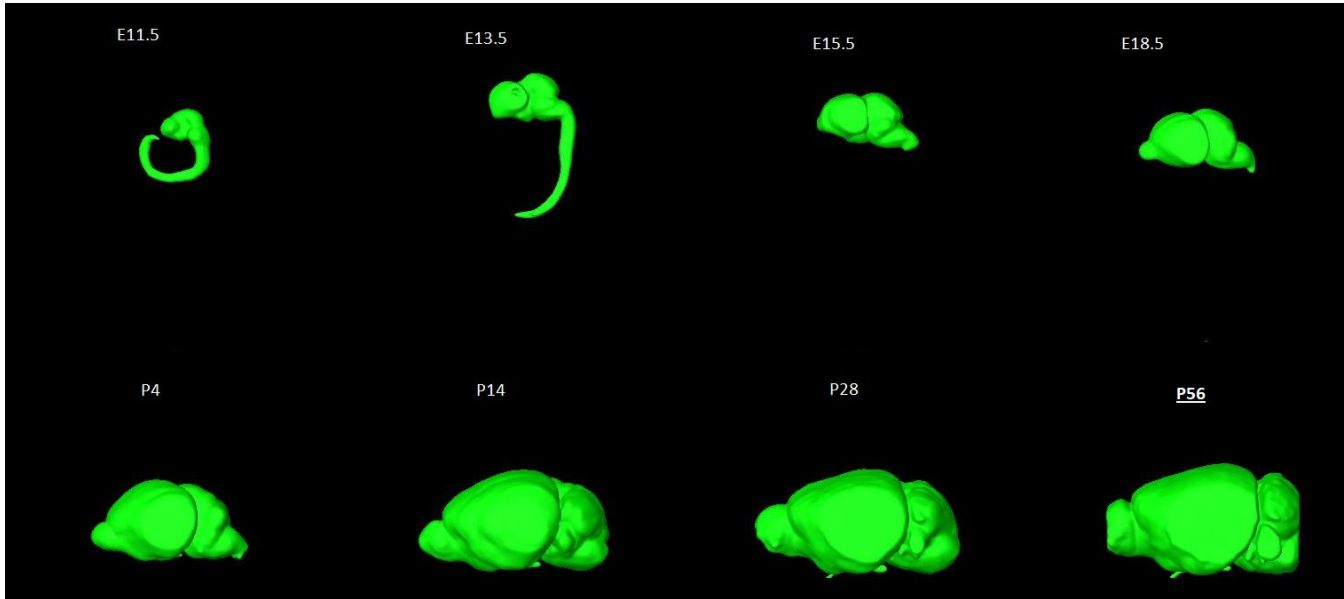


Figura 2.2. Diferentes modelos según la etapa de desarrollo del ratón (Brain Explorer 2), se puede observar la rápida evolución del cerebro desde el estado embrionario (E) hasta que se convierte en un adulto joven con 56 días (P56) (Image credit: Allen Institute for Brain Science, 2011).

Para el desarrollo del modelo se tomará el cerebro de un ratón de 56 días de edad. Dado que a partir de este momento temporal no se experimentan cambios notables en la geometría anatómica del cerebro del ratón.

Considerando que el ratón vive una media de dos años y que el humano vive una media de 90, la edad equivalente del punto de partida para un humano sería de siete años. Consecuentemente tras los 90 días que dura el experimento, la edad del ratón sería unos 18 años humanos. La edad típica de aparición del DIPG se sitúa entre los 5-10 años por lo que se considera correcta esta aproximación temporal dentro de las diferencias del modelo *in vivo* y el paciente pediátrico.

La anatomía general del cerebro de un ratón se considera como un único sólido separado en distintas regiones anatómicas (a excepción de las zonas ventriculares, cuyo comportamiento se asemeja más al de una región fluida).

Estas regiones tienen distintas características tanto biológicas como mecánicas. Teniendo cada una de ellas una determinada función fundamental en el cerebro, aunque no es objetivo de analizar sus propiedades biológicas en este proyecto (Figura 2.3.).

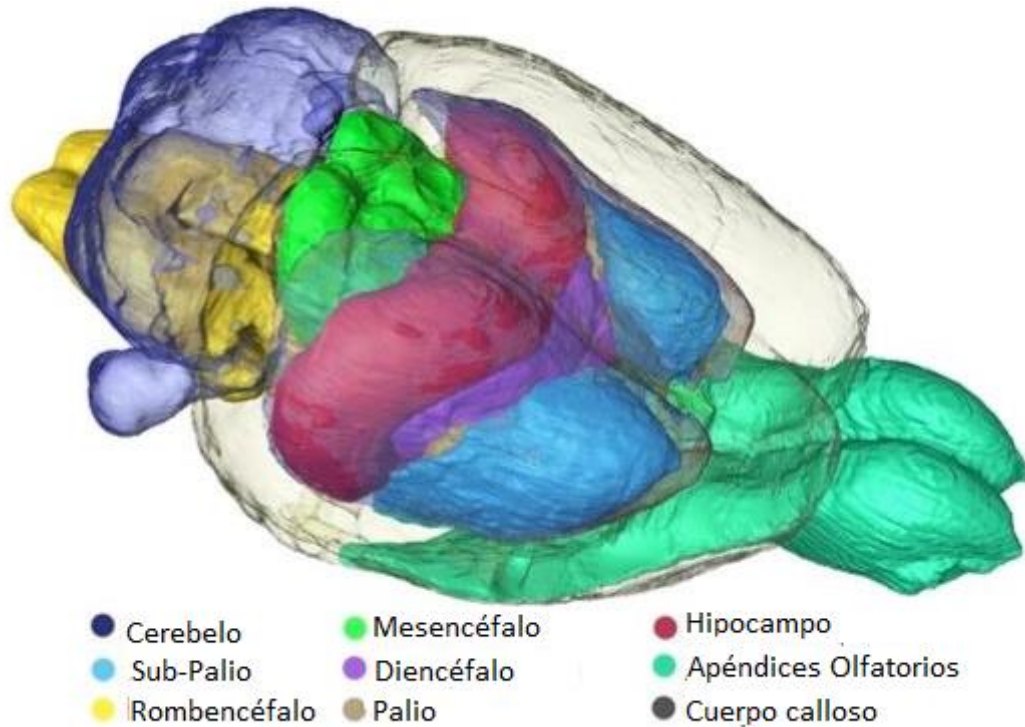


Figura 2.3. Esquema general de la anatomía cerebral del ratón. Donde se distinguen cada región en diferentes colores.

Entre las regiones anteriores o frontales se encuentran los apéndices olfatorios, el diencéfalo (tálamo) o el sub-palio, las cuales regulan la mayor parte de las funciones vitales del organismo. Las regiones más exteriores de la parte frontal del órgano son el palio junto con el hipocampo.

Por otra parte, las regiones posteriores están formadas por el grupo anatómico denominado troncoencéfalo, englobando el cerebelo, el rombencéfalo y el mesencéfalo (Figura 2.3).

Estas regiones en conjunto a las anteriores forman el sistema nervioso central, que junto al periférico y todas sus ramificaciones forman el sistema nervioso del animal. En el Anexo 7.1 se puede encontrar información más detallada de la anatomía del cerebro del ratón.

2.4. Objetivos

El objetivo principal de este TFG es entender mejor los mecanismos físicos y matemáticos que definen el glioma difuso intrínseco de tronco. Este objetivo general se divide en los siguientes objetivos secundarios:

El primer objetivo es filtrar y analizar las histologías proporcionadas por el IISA (Instituto Investigación Sanitaria de Aragón) para estimar las concentraciones celulares en cada región anatómica.

El segundo objetivo es desarrollar un modelo 3D que reproduzca la geometría del cerebro de un ratón, delimitando cada región anatómica seleccionada y ajustando la escala del modelo a la realidad.

El tercer objetivo es plantear un modelo matemático que reproduzca la migración y proliferación de las células cancerígenas en el cerebro, ajustando dicho comportamiento a una ecuación de reacción – difusión y definiendo sus variables.

El cuarto, y último objetivo, es implementar tanto el modelo matemático, como el modelo 3D en un programa de cálculo por elementos finitos. Se establece como finalidad la simulación computacional de estos mecanismos de migración y proliferación celular. Finalmente, se compararán los resultados obtenidos con las histologías provenientes de los ensayos *in vivo*.

3. Materiales y Métodos

En este apartado se describen las metodologías que engloban tanto el proceso de obtención y análisis de las histologías, como el proceso de desarrollo del modelo 3D y su simulación por elementos finitos. Incluyendo el desarrollo de un modelo matemático que reproduzca el comportamiento del DIPG.

3.1. Análisis *in vivo*.

Los experimentos *in vivo* los realiza el grupo de Oncología Molecular del IIS de Aragón. Se insertan células de DIPG por medio de un proceso de estereotaxis al ratón (*Figura 3.1.*). Estas células cancerígenas han sido donadas por el hospital Sant Joan de Déu de Martorell (Barcelona), obtenidas mediante biopsias en diferentes pacientes.

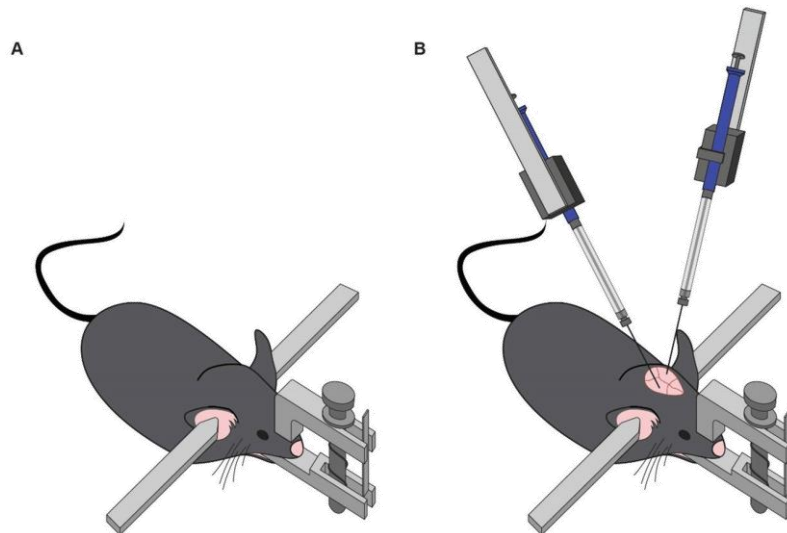


Figura 3.1. Estereotaxis en ratones, donde se practica una incisión de 1 mm de diámetro en el cráneo. La posición aproximada de la incisión es desde el bregma (marca generada en la parte superior del cerebro durante la formación ósea del cráneo) 1.5 mm lateral, 1 mm caudal, 2 mm ventral. En la incisión se introducen 2 μ L de una solución con alrededor de 500.000 células cancerígenas de DIPG.

Tras la inserción, las células comienzan a implantarse en el tejido cerebral sano y el tumor comienza a crecer. Los ratones son monitorizados durante unos 90 días, se registra su peso para controlar su estado de salud. Una vez pasados los 90 días, el tumor ha invadido completamente el cerebro de los ratones, lo que conlleva un grave deterioro de su salud, que hace necesario sacrificar al animal para evitar su sufrimiento.

Posteriormente al sacrificio se realizan histologías del cerebro del ratón. Estas histologías se tiñen con anticuerpo Ki-67, el cual solo reacciona con las células tumorales de DIPG dándoles un color más oscuro que el resto de células (*Figura 3.2.*).

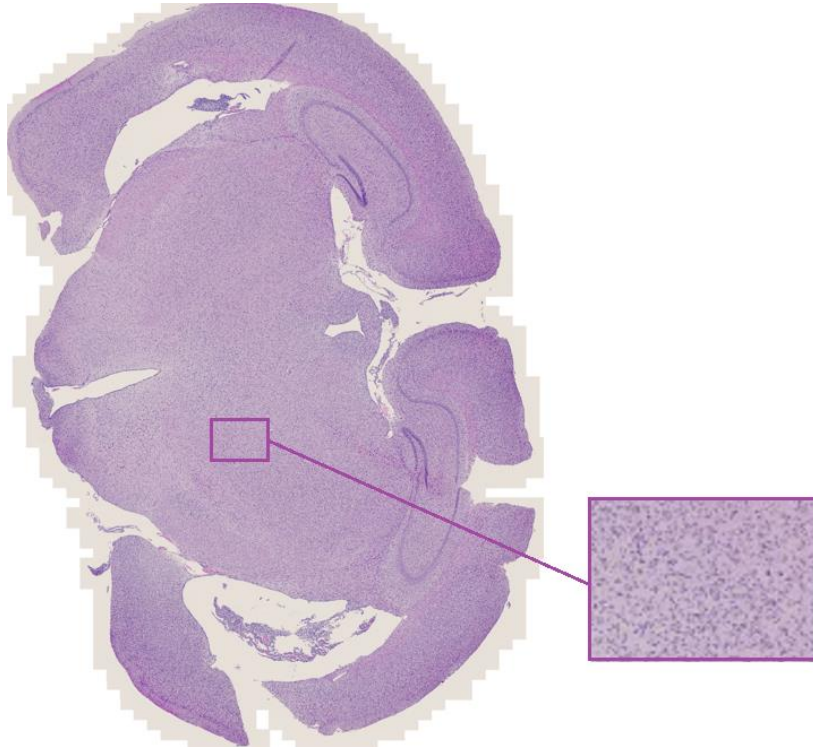


Figura 3.2. Histología de una sección coronal perteneciente a la región anterior del cerebro. En la cual se proporciona una sección ampliada en la que se distinguen en un color más oscuro las células cancerígenas de DIPG tintadas.

3.2. Modelo matemático.

El comportamiento del DIPG se define como difuso, lo que implica que las células se propagan por todo el cerebro. Esto difiere del comportamiento típico de un tumor sólido, el cual se concentra en un único punto y comienza a proliferar y expandirse. Hay mecanismos que producen que el cáncer se extienda a otros órganos (metástasis), pero el comportamiento de estos gliomas genera que el órgano afectado se inunde de células cancerígenas, lo que dificulta enormemente su tratamiento.

Se propone un modelo matemático en el que se considera la proliferación y migración celular.

El apartado difusivo del modelo y, por tanto, el fenómeno físico que define la migración celular, se caracteriza por las leyes de Fick. Estas leyes se escriben en forma de ecuación diferencial y su objetivo es describir matemáticamente al proceso de difusión (física) de materia o energía, en un medio en el que inicialmente no existe equilibrio químico o térmico.

La primera ley de Fick (*Ecuación 3.1.*) relaciona al flujo difusivo con la concentración bajo la hipótesis de un estado estacionario:

$$J = -D \frac{\partial c}{\partial x}$$

Ecuación 3.1. Ley de Fick para una única dimensión. Expresando que el flujo difusivo (J) depende tanto de el coeficiente de difusión (o también llamado difusividad), que se representa con una D. Como del gradiente de concentración.

La concentración se mide en células/mm³ y se expresa con el término c.

La segunda ley de Fick predice la forma en que la difusión causa que la concentración cambie con el tiempo. Para dos o más dimensiones se incluye el Laplaciano: *Ecuación 3.2*.

$$\frac{\partial c}{\partial t} = D \nabla^2 c$$

Ecuación 3.2. Define el fenómeno de difusión, dependiente del tiempo, en tres dimensiones. El Laplaciano es representado como ∇^2 .

Estas ecuaciones están implementadas en ABAQUS para simular el comportamiento difusivo (Manual ABAQUS: Smith M., 2009).

Para completar la evolución de las células en el cerebro del ratón se incluye un término reactivo, el cual representa la proliferación y muerte celular dentro del modelo. En consecuencia, la ecuación de reacción-difusión que define el estudio es la siguiente:

$$\frac{\partial c}{\partial t} = D_n \nabla^2 c + r_n c \left(1 - \frac{c}{K}\right) - \lambda_n c$$

Ecuación 3.3. Ecuación de reacción-difusión que define el comportamiento difusivo y reactivo del modelo.

No se incluye ningún término convectivo debido a que se desprecian los efectos generados por el cambio de volumen.

Constantes del modelo:

Términos difusivos: la capacidad difusiva de las células cancerígenas es representada por el coeficiente de difusión, el cual puede ser dependiente de cada región anatómica modelada (D_n).

Términos reactivos: las variables que definen el término reactivo se subdividen en dos grupos:

- Términos asociados a la proliferación celular: El valor r_n representa las constantes de proliferación celular, mientras que el valor de K se asocia a un término de saturación para las concentraciones celulares.
- Término asociado a muerte celular: $\lambda_{n,n}$

Condiciones iniciales del modelo:

Se establece como referencia para estimar los valores de difusión los ensayos de microfluídica realizados sobre células tumorales de mama por el M2BE (Juste-Lanas et al, 2022). Estos mismos ensayos se están realizando sobre células de DIPG y los resultados provisionales muestran valores similares de difusividad a las células cancerígenas de mama. Coeficientes medios de 0,1 mm²/día y máximos de 0,4 mm²/día.

Asimismo, otros tipos de tumores muy diferentes presentan unas características difusivas muy similares. Por ejemplo, los melanomas generan un intervalo de valores difusivos relativamente similar (Pijuan et al, 2019) (*Figura 3.3*).

Por lo que el intervalo de valores seleccionado para el modelo se encuentra delimitado entre $0,005 \text{ mm}^2/\text{día}$ y $0,04 \text{ mm}^2/\text{día}$.

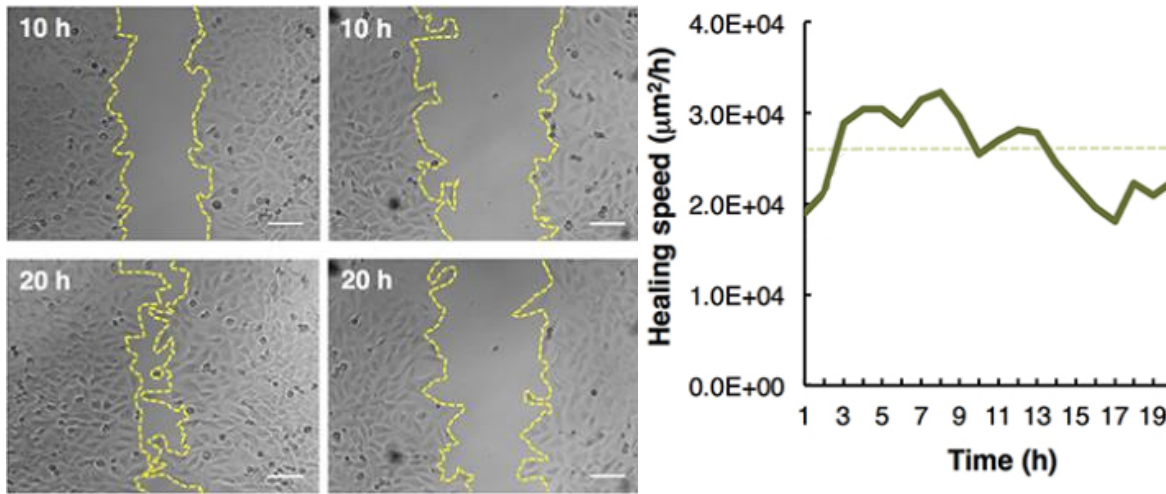


Figura 3.3. Estudios *in vitro* sobre la migración de células cancerígenas originarias de un melanoma, donde se simula el tiempo que tardan en invadir una zona delimitada.

Así como de los valores correspondientes de esta difusión para la duración del ensayo (Imagen: Pijuan et al, 2019).

Por otra parte, según los experimentos *in vivo*, la cantidad de células depositadas inicialmente sobre el cerebro son 500.000, en un total de dos milímetros cúbicos, por lo que la concentración inicial en la zona de inserción es de $250.000 \text{ células}/\text{mm}^3$. Estas células se insertan en la zona ventricular correspondiente a la región central del cuerpo calloso y de la región de los ventrículos laterales. (Ver anexos 7.1 y 7.2 para más información anatómica de estas regiones).

El volumen de la región seleccionada en el modelo para la inserción celular es de $1,89 \text{ mm}^3$. Esto aproxima los dos milímetros cúbicos del análisis *in vivo*.

3.3. Estimación de las concentraciones celulares en las histologías.

Para el procesado de las imágenes histológicas se utiliza el programa "ImageJ", programa de código abierto para el procesado de imágenes desarrollado por el "National Institutes of Health" en Java. (Rasband, 1997).

Cuantificación de las Imágenes

Las histologías proporcionadas se encuentran en formato TIF, estas se convierten a un formato de 8 o 16 bits. Tras el ajuste de parámetros de filtrado y comandos de corrección binaria, el conteo automático de células y áreas celulares es realizado en una sección seleccionada. (Figura 3.4.)



Figura 3.4. Ejemplo del filtrado de las células tintadas por medio de ImageJ. Estas imágenes de 8 bits han sido procesadas mediante diferentes filtros binarios y ajustes de color. Lo que facilita al algoritmo contabilizar el número de células y estimar sus áreas.

Tras ajustar los límites del comando de conteo, los resultados se almacenan en una hoja junto a la información de la sección seleccionada.

Para estimar la concentración celular, se supone que el porcentaje de la sección histológica ocupado por las células (en dos dimensiones) va a corresponder con el ocupado en tres dimensiones (Ecuación 4.1).

$$h_{\text{Área}} \left(\frac{\text{mm}^2_{\text{células}}}{\text{mm}^2_{\text{sección}}} \right) = h_{\text{Volumen}} \left(\frac{\text{mm}^3_{\text{células}}}{\text{mm}^3_{\text{sección}}} \right)$$

Ecuación 4.1. Representa la hipótesis planteada, donde el parámetro "h" indica el tanto por uno ocupado por células cancerígenas para un área y un volumen estudiado. El parámetro $h_{\text{Área}}$ es calculado por ImageJ automáticamente tras realizar los procedimientos de filtrado.

Se utiliza el tanto por uno para plantear el volumen de células cancerígenas en un milímetro cúbico. Posteriormente, estimando un radio y volumen medio para todas las células cancerígenas, se opera para obtener el número de células totales en dicho milímetro cúbico. (Ecuación 5.2)

$$c \left(\frac{\text{células}}{\text{mm}^3_{\text{sección}}} \right) = \frac{h_{\text{Volumen}} \left(\frac{\text{mm}^3_{\text{células}}}{\text{mm}^3_{\text{sección}}} \right)}{V_{\text{celular}} \left(\frac{\text{mm}^3_{\text{células}}}{\text{células}} \right)} = \frac{h_{\text{Volumen}} \left(\frac{\text{mm}^3_{\text{células}}}{\text{mm}^3_{\text{sección}}} \right)}{\frac{4}{3} r_{\text{celular}}^3 \pi}$$

Ecuación 4.2 Relación matemática aplicada a las histologías para obtener la concentración en una determinada sección. La variable c representa la concentración de dicha sección analizada, mientras que la variable h_{Volumen} (obtenida de la Ecuación 4.1.) denota el tanto por uno de volumen de células cancerígenas sobre el volumen total seleccionado. Finalmente, V_{celular} es el volumen medio de una célula, r_{celular} es el radio medio de la célula.

Este conjunto de valores permitirán obtener valores de concentración medios para las regiones seleccionadas de las histologías. Estos, una vez calculados, definirán los valores de saturación para el modelo matemático planteado.

3.4. Modelado 3D del cerebro del ratón.

Una vez estudiada y definida la geometría a simular, se desarrolla un boceto 3D del cerebro del ratón en el programa “Blender” (Community BO. Blender, 2014).

Cada región anatómica se simula mediante el módulo de esculpido del programa. Con este formato se puede manipular una geometría esférica inicial de alta densidad poligonal, para lograr las formas y dimensiones deseadas. El cerebro se divide en distintas regiones anatómicas, la geometría de cada región anatómica se modela de forma individual. Para agrupar posteriormente el conjunto por medio de comandos que fijan su posición relativa respecto a las otras regiones anatómicas. (Figura 3.5.)

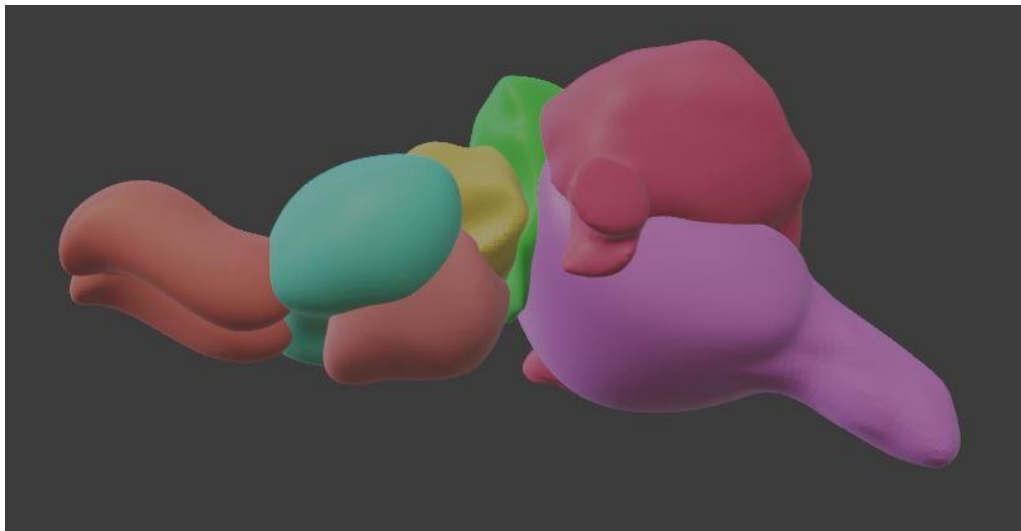


Figura 3.5. Diferentes partes del modelo agrupadas en Blender mediante restricciones de su origen geométrico. El modelo es un sólido único, está compuesto de distintas regiones anatómicas (Community BO. Blender, 2014).

Las dimensiones y proporciones de cada región anatómica se obtienen de los cortes histológicos (tanto sagitales como coronales) de varios atlas anatómicos, (Allen Institute for Brain Science. 2011 & Johnson et al, 2010) los cuales definen las proporciones de cada fracción del modelo (Figura 3.6.). Como herramienta de soporte visual se utiliza también el programa “Brain Explorer 2” (Allen Institute for Brain Science, 2011), cuyos modelos integran una versión de un cerebro en desarrollo con 56 días de madurez (marco temporal fijado para el modelo).

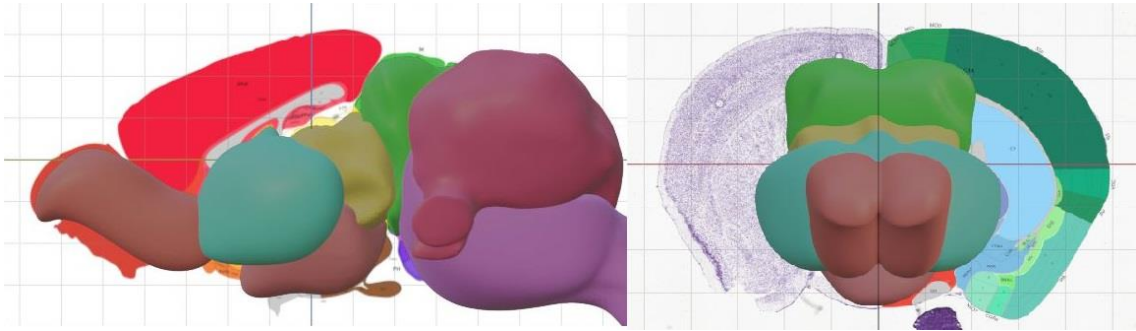


Figura 3.6. Proceso de ajuste del modelo 3D con los cortes sagitales y coronales obtenido del Atlas. De esta forma se ajusta el tamaño de los modelados con una histología de referencia, generando que la proporcionalidad entre regiones sea lo más cercana a la realidad (Image credit: Allen Institute for Brain Science, 2011).

Las regiones se obtienen de forma independiente en Blender. Sin embargo, es necesario importar cada una al programa de edición gráfica de Ansys, “SpaceClaim”, para proceder a ensamblar estas partes. (Ansys® SpaceClaim, 2019). Esta importación se realiza individualmente, por región anatómica y en formato “.stl”, este proceso se cubre con mayor detalle en los Anexos 7.3, 7.4, 7.5 y 7.6.

3.5. Análisis por elementos finitos.

Tras la obtención de la geometría del modelo, el cerebro del ratón se discretiza mediante elementos finitos (EF). Este proceso de adaptación, refinamiento, corrección y escalado del modelo definen su pre-procesado (*Figura 3.7.*).

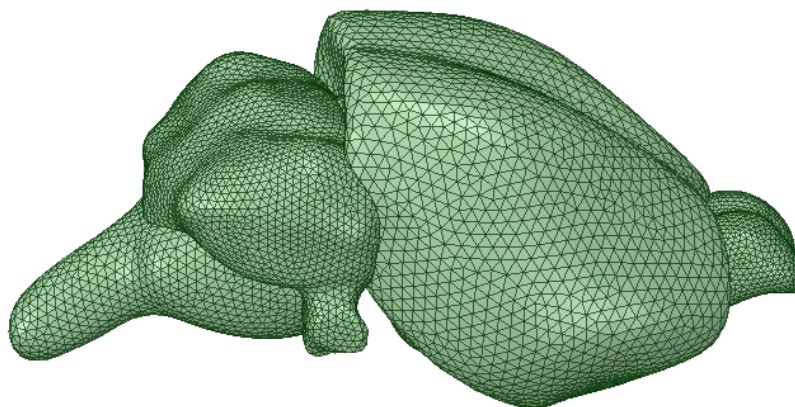


Figura 3.7. Aspecto geométrico del modelo tras su pre-procesado en SpaceClaim, Ansys (Ansys® SpaceClaim, 2019).

Para el mallado del modelo se utiliza el módulo “Mechanical”, del programa comercial de cálculo por elementos finitos, Ansys (Ansys® Mechanical, 2019).

Se generan cuatro mallas para este estudio, las cuales se diferencian y definen principalmente por el tamaño de elemento (*Figura 3.8*):

Malla gruesa:

- Tamaño de elementos = 0,6 mm
- Número de elementos = 171.250
- Nodos = 33.839

Malla base:

- Tamaño de elementos = 0,18 mm
- Número de elementos = 673.861
- Nodos = 126.756

Malla fina: Figura 3.9

- Tamaño de elementos = 0,05 mm
- Número de elementos = 10.526.278
- Nodos = 1.824.446

Todas las mallas se realizan con elementos tetraédricos lineales de cuatro nodos, específicos para un proceso de difusión y denominados como SOLID239 (Ansys® Research Mechanical, 2018.) Este elemento se corresponde en ABAQUS al elemento tetraédrico lineal de tipo DC3D4 (*Manual ABAQUS: Smith M, 2014.*).

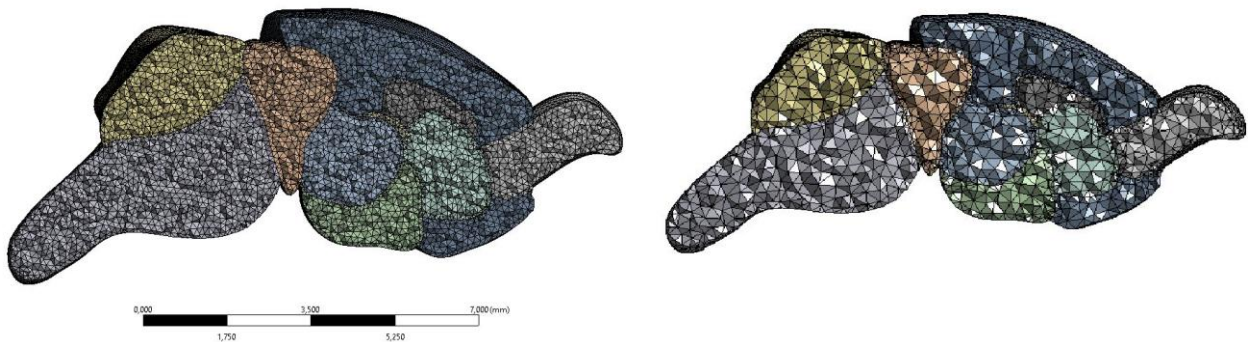


Figura 3.8. Comparativa entre dos mallas de diferentes densidades de elementos. A la izquierda el tamaño de elementos es de 0,18 mm y a la derecha de 0,6 mm (Ansys® Mechanical, 2019).

En la mayor parte de los análisis iniciales se utilizará la malla base, para disminuir el coste computacional mientras se mantiene una buena precisión. Por otra parte, la malla gruesa se implementará en casos que se necesite una prueba o cálculo rápido, pero sus resultados no se consideraran relevantes para el proyecto.

Finalmente, la malla más fina se utilizará en el Anexo 7.7 para evaluar mediante un breve estudio, la sensibilidad de este mallado (detalle de la malla fina en la Figura 3.9).

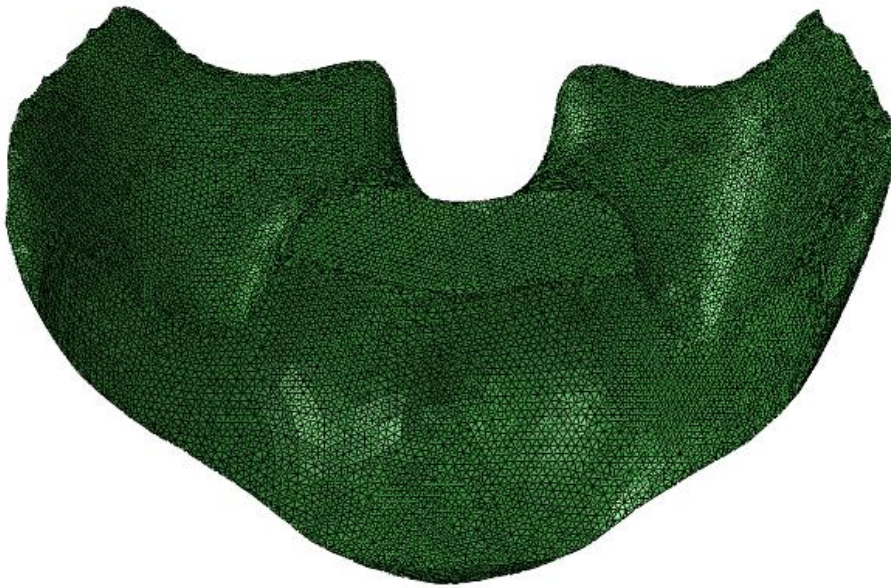


Figura 3.9. Detalle del cuerpo calloso con la malla fina, donde se observa claramente la definición y detalle de la misma en una de las partes más complicadas de modelar debido a su abrupta geometría (Ansys® Mechanical, 2019).

Estas tres mallas son exportadas utilizando modulo de pre-procesado del APDL de Ansys, generando un archivo en formato “.cbd” que puede ser leído por ABAQUS CAE (Dassault Systèmes Simulia Corp, 2014).

Se establece un análisis transitorio tras importar la malla y se introducen las características del análisis difusivo (Smith M, 2014).

Una vez ajustada la duración del cálculo para una única iteración del modelo, se crean dos archivos de entrada de datos. El primero contiene los datos de la malla y las características generales del análisis, el cual es denotado como “*Input general del análisis difusivo*”.

El segundo incluye el grupo de nodos donde se van a introducir las concentraciones iniciales en cada análisis, este archivo es denotado como “*Input de concentraciones nodales*”.

En ABAQUS se opera únicamente el cálculo difusivo. El término reactivo no se encuentra implementado en las opciones básicas del programa (sin el uso de subrutinas), por lo que se crea un script en Phyton por el que se implementa dicho apartado reactivo.

El script en Python tiene como función leer y editar las concentraciones nodales del modelo después de un análisis difusivo, así como exportar estos resultados en un archivo de texto. Estos resultados se extraen nodo a nodo y se almacenan sobrescribiendo el “*Input de concentraciones nodales*”. (Figura 3.10.)

```
#Apertura del odb
odb_write = open('nodalConcentration_Lecture.inp' , 'w')
#Lectura odb y escritura del inp
odbname='tumordiff'
path='./'
myodbpath=path+odbname+'.odb'
odb=openOdb(myodbpath)
odb_write.write("*** PREDEFINED FIELDS\n** Name: Predefined Field-1   Type: Temperature\n*Initial Conditions, type=CONCENTRATION\n")
All_points = odb.steps['Step-1'].frames[-1].fieldOutputs['NNC11'].values
for i in All_points:
    nodeLabel = i.nodeLabel
    nodalValue = i.data
    VentricularNode = nodeLabel in Nodes_Ventricular
    if VentricularNode:
        reactValue = nodalValue + nodalValue*rnv*(1-nodalValue/Kv) - death_const*nodalValue
        odb_write.write(str(i.nodeLabel))
        odb_write.write(", ")
        odb_write.write(str(reactValue))
        odb_write.write("\n")
    else:
        reactValue = nodalValue + nodalValue*rn*(1-nodalValue/K) - death_const*nodalValue
        odb_write.write(str(i.nodeLabel))
        odb_write.write(", ")
        odb_write.write(str(reactValue))
        odb_write.write("\n")
odb.close()
odb_write.close()
```

Figura 3.10. Parte del script en el que se implementa el término reactivo, donde se leen los datos de las concentraciones nodales obtenidas en ABAQUS y se actualizan con el término reactivo. Estos datos se almacenan en un archivo de texto que sobrescribe el archivo de entrada “*Input de concentraciones nodales*”.

De esta forma, al comenzar una nueva iteración de un día de duración, el archivo que se lee como concentración inicial es el resultado del anterior análisis. Por lo que si se quiere simular un periodo de 90 días, son necesarias 90 iteraciones.

El cálculo del modelo se realiza en el “cluster” de computación del grupo M2BE de la Universidad de Zaragoza, donde se implementa el bucle de iteraciones, exportando el último archivo de resultados para su evaluación.

El procedimiento de operaciones que definen una iteración del modelo queda esquematizado en la siguiente figura: *Figura 3.11*.

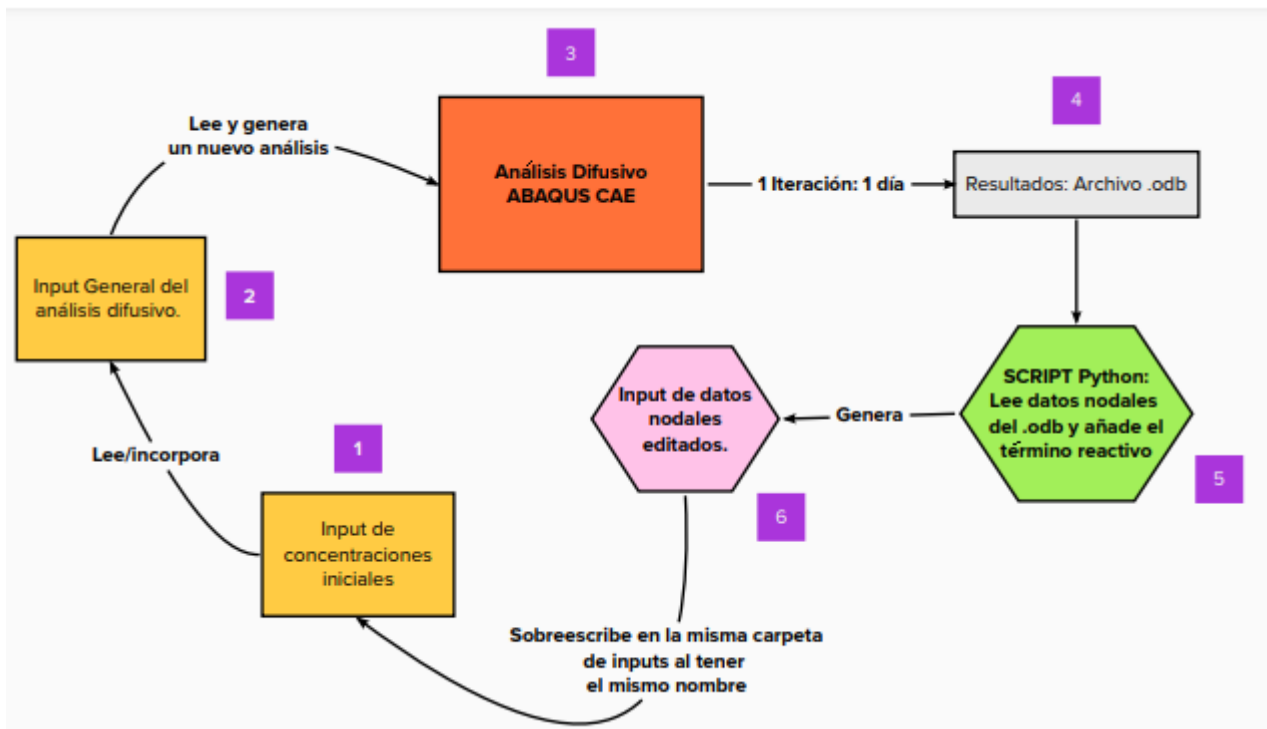


Figura 3.11. Esquema general del proceso de análisis reactivo-difusivo utilizado en el proyecto. El análisis comienza con la lectura de datos desde los archivos de entrada (1 y 2), donde tras importar estos datos, ABAQUS realiza los cálculos difusivos (3 y 4). Tras leer los resultados nodales con el programa de Python, se calcula el término reactivo (5), generando un nuevo archivo de entrada que sobrescribe al anterior (6). Una vez sobrescrito este archivo, se puede volver a empezar otro análisis difusivo, cerrando el ciclo.

Obtención de resultados y comprobaciones de convergencia de soluciones:

Para comprobar que el script funciona correctamente, se realiza una comparativa (Figura 3.12) con un análisis únicamente difusivo de 90 días. El primer modelo se implementa durante los 90 días en ABAQUS sin llamadas a programas externos. El segundo análisis se realiza llamando en cada iteración al script de Python eliminando el término reactivo.

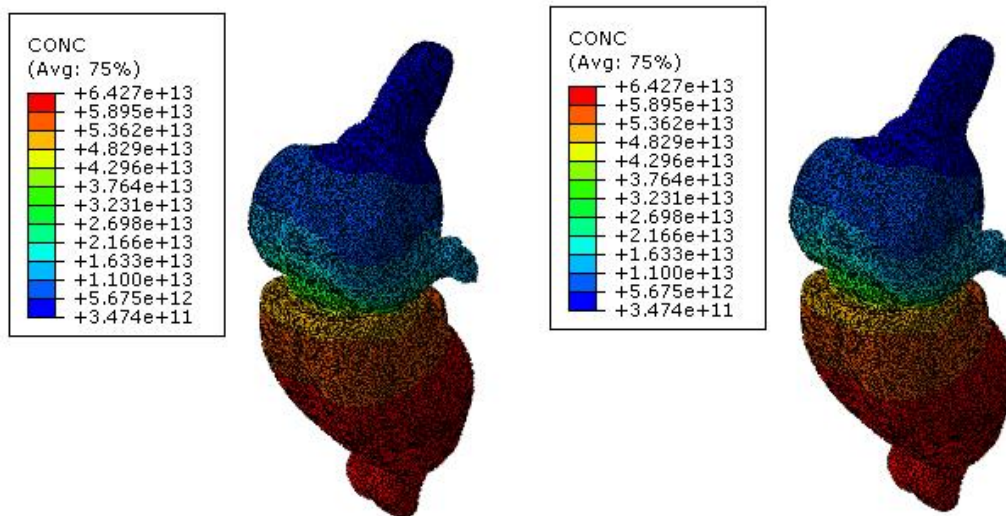


Figura 3.12. Distribución de células de DIPG en el cerebro del ratón tras 90 días de simulación. A la izquierda un análisis por iteraciones con el script, a la derecha uno desarrollado en ABAQUS para un mismo término temporal. Sin componentes reactivas (Dassault Systèmes Simulia Corp, 2014).

Tras procesar los análisis, se observa que ambas soluciones convergen correctamente por lo que se puede asumir que el programa de Python es válido.

4. Resultados

4.1. Resultados histológicos.

En este apartado se muestran los resultados obtenidos de las histologías proporcionadas por el IISA. Las histologías son filtradas y analizadas con el objetivo de estimar las concentraciones celulares en una región concreta.

Uno de los parámetros más importantes para la estimación de la concentración de células cancerígenas en el cerebro del ratón es el radio de la célula. Este, se estima mediante dos métodos:

El primer método es delimitar un radio medio dependiente de la sección estudiada. Dicho método genera una pequeña dispersión para cada región procesada que, al calcular el volumen, se traduce en una gran variación de resultados. Esta dispersión se debe al ruido en la imagen.

Por otro lado, la segunda opción es estimar un radio medio constante para todas las secciones estudiadas, realizando un análisis en una sección relativamente libre de ruido, cuyas células sean lo más homogéneas posibles (*Figura 4.1*). El valor resultante estimado para el radio es de $3,51 \mu\text{m}$. Sendos procedimientos son automatizados en ImageJ tras aplicar una escala a la histología.

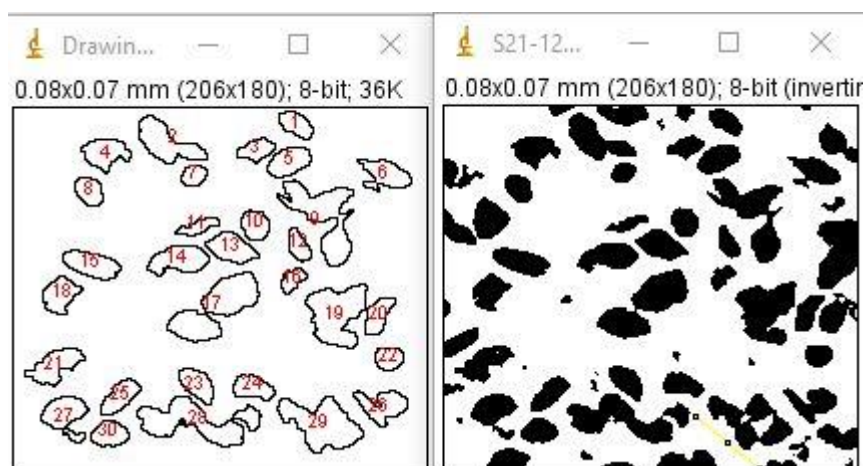


Figura 4.1. Proceso de análisis de las áreas y radios de las células en ImageJ. Este proceso es realizado en una imagen de 8 bits tras un proceso de filtrado que permite proyectar las células en un fondo blanco, facilitando su análisis.

Estimación de la concentración celular en zonas no ventriculares:

Los resultados de las zonas no ventriculares se calculan para las zonas interiores y exteriores del modelo, siendo las interiores las más cercanas al punto de inserción (Figura 4.2 y 4.3).

Zonas no ventriculares – interiores:

Histología	Área Escalada (mm ²)	Células	Media Área Celular (mm ²)	Radio medio celular (mm)	Volumen medio celular (mm ³)	Porcentaje Células (%)	Volumen celular ocupado (tanto por 1)	Concentración (células/mm ³)
1-A	0,7568	3464	0,00003871	0,003510239	1,81175E-07	14,804	0,14804	817109,988
1-A	0,5175	1963	0,00003871	0,003510239	1,81175E-07	15,804	0,15804	872305,2047
1-B	0,4851	1713	0,00003871	0,003510239	1,81175E-07	16,804	0,16804	927500,4214
1-C	0,3224	1393	0,00003871	0,003510239	1,81175E-07	17,804	0,17804	982695,6381
2-A	0,378	2949	0,00003871	0,003510239	1,81175E-07	21,1	0,211	1164619,072
2-B	31,35	6742	0,00003871	0,003510239	1,81175E-07	15,38	0,1538	848902,4329
							Media	928867,9267

Figura 4.2 Resultados en Excel de cada análisis histológico sobre las poblaciones celulares para las regiones no ventriculares – interiores. El porcentaje de células refleja la cantidad de área ocupada por células cancerígenas para la sección seleccionada.

Se estima un valor medio de concentración celular en las zonas no ventriculares mas internas de 900.000 células/mm³.

Zonas no ventriculares – exteriores:

Error! Not a valid link.

Histología	Area Escalada (mm ²)	Celulas	Media Area Celular	Radio medio celular	Volumen medio celular	%Celulas	Volumen celular ocupado por mm ³	Celulas por mm ³
1-A	0,2728	1174	0,00003871	0,003510239	1,81175E-07	15,39	0,1539	849454,385
1-A	0,3844	1529	0,00003871	0,003510239	1,81175E-07	11,693	0,11693	645397,6689
1-B	0,3136	1370	0,00003871	0,003510239	1,81175E-07	14,565	0,14565	803918,3313
1-C	0,495	2324	0,00003871	0,003510239	1,81175E-07	15,134	0,15134	835324,4096
2-A	0,3332	2797	0,00003871	0,003510239	1,81175E-07	17,3	0,173	954877,2489
2-B	0,2805	1414	0,00003871	0,003510239	1,81175E-07	12,41	0,1241	684972,6393
2-B	0,252	1406	0,00003871	0,003510239	1,81175E-07	11,91	0,1191	657375,0309
							MEDIA	768490,2501

Figura 4.3 Resultados en Excel de cada análisis histológico sobre las poblaciones celulares para las regiones no ventriculares – exteriores.

Se estima análogamente un valor medio de concentración celular en las zonas no ventriculares más externas de 800.000 células/mm³.

Resultados de zonas ventriculares:

Las zonas ventriculares presentan las mayores concentraciones de células por milímetro cúbico. Aunque únicamente son observables desde una de las histologías proporcionadas.

Histología	Area Escalada (mm ²)	Celulas	Media Area Celular	Radio medio celular	Volumen medio celular	%Celulas	Volumen celular ocupado por mm ³	Celulas por mm ³
1-A	0,0676	845	0,00003871	0,003510239	1,81175E-07	25,433	0,25433	1403779,946
1-A	0,093	942	0,00003871	0,003510239	1,81175E-07	27,78	0,2778	1533323,12
1-A	0,082	913	0,00003871	0,003510239	1,81175E-07	28,3	0,283	1562024,633
							MEDIA	1498097,912

Figura 4.4. Resultados en Excel de cada análisis histológico sobre las poblaciones celulares para las regiones ventriculares.

En la Figura 4.4 se observan los resultados de las poblaciones celulares de las histologías en las regiones ventriculares estimando un valor medio de 1.500.000 células/mm³.

Son delimitados los valores de saturación (K), expuestos en el modelo matemático, a partir de estos valores medios.

Por lo tanto, las zonas ventriculares tienen un término de saturación igual a 800.000 células, mientras que las no ventriculares de 1.500.000 células respectivamente.

4.2. Resultados de las simulaciones por elementos finitos.

Dadas las asimetrías e irregularidades de la geometría para obtener la malla del modelo es necesario usar un tamaño de elemento relativamente bajo. La malla utilizada en este análisis (malla denominada como "base") resulta en un 0,3665% de elementos irregulares, mayoritariamente en las zonas de intersección entre las regiones anatómicas (Figura 4.5.).



Figura 4.5. En amarillo sobre el mallado del modelo, los elementos que tienen un factor de forma malo o que son relativamente pequeños o irregulares. Se localizan en las uniones e intersecciones de las regiones anatómicas (Dassault Systèmes Simulia Corp, 2014).

Con el modelo geométrico y la malla descrita se realiza el análisis de los resultados del proceso difusivo-reactivo por medio de elementos finitos en ABAQUS, en el cual se intenta, partiendo de las células en la región de inserción llegar a una distribución celular, después de 90 días, similar a la obtenida en las histologías de ratón.

Todos los modelos se simulan con las mismas condiciones iniciales (misma cantidad de células insertadas). Se ha variado en las distintas simulaciones las constantes de proliferación y difusión celular.

Se establecen coeficientes de difusión celular entre $0,01 \text{ mm}^2/\text{día}$ y $0,04 \text{ mm}^2/\text{día}$. Siendo estos órdenes de magnitud los más se ajustan a los resultados de laboratorio de velocidades de difusión de una célula de DIPG en ensayos de microfluídica (Juste-Lanas, Y. et al. 2022).

Los primeros modelos que presentan distribuciones celulares similares a las histologías tienen los siguientes parámetros:

- $0,04$ y $0,03 \text{ mm}^2/\text{día}$ como coeficientes de difusión para todo el modelo.
- $0,2 \text{ día}^{-1}$ de proliferación en todo el modelo.
- Los valores de saturación se han fijado según los resultados histológicos.
- Concentración de células inicial en la zona central de los ventrículos (zona de inserción), con un valor de $250.000 \text{ células}/\text{mm}^3$.

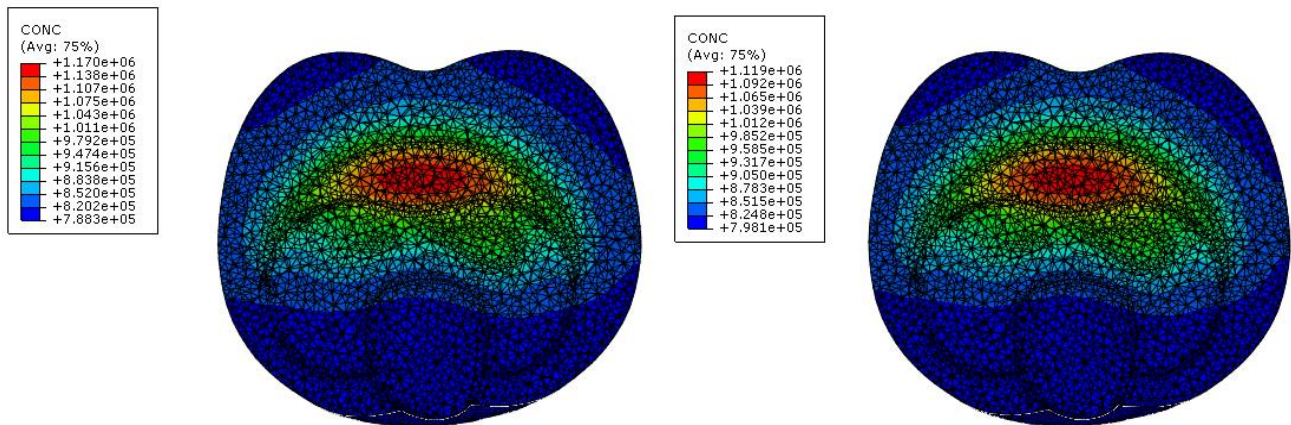


Figura 4.6. Distribución de células de DIPG en el cerebro del ratón tras 90 días de simulación. A la izquierda un corte coronal del modelo con coeficiente de difusión $0,03 \text{ mm}^2/\text{día}$, a la derecha un corte coronal del modelo con $0,04 \text{ mm}^2/\text{día}$. Lo que genera modelos similarmente aceptables, sin diferencias apreciables dentro de los grados de magnitud considerados (Dassault Systèmes Simulia Corp, 2014).

Con estos valores, las mayores concentraciones se observan en las zonas ventriculares. Además, las regiones no ventriculares presentan un valor de concentración próximo al de saturación (en azul oscuro las no ventriculares, cuya saturación es $800.000 \text{ células}/\text{mm}^3$ y en rojo las ventriculares, cuya saturación es $1.500.000 \text{ células}/\text{mm}^3$, Figura 4.6).

Sin embargo, el cambio de concentraciones entre estas dos regiones es relativamente progresivo, además de no alcanzar totalmente ese valor de saturación máxima para las zonas ventriculares ($1.500.000 \text{ células/mm}^3$, *Figura 4.6*).

Los resultados en las demás regiones anatómicas reflejan que tanto el término difusivo como el reactivo han sido suficientemente elevados para generar las concentraciones deseadas en la totalidad del modelo (reflejado en la *Figura 4.7*).

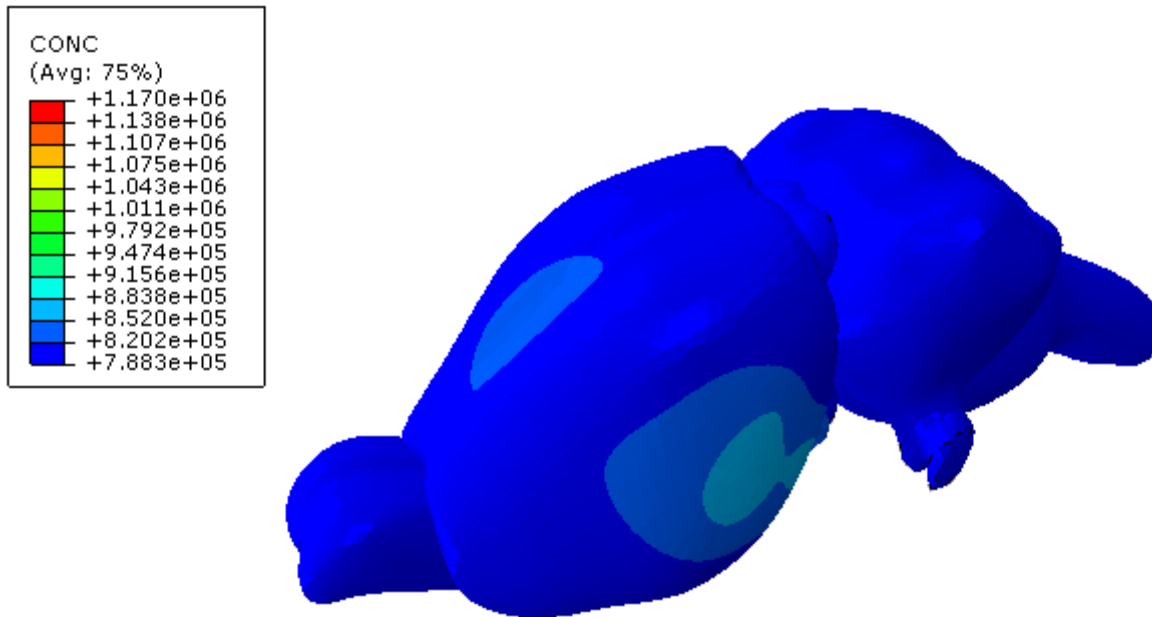


Figura 4.7. Distribución de células de DIPG en el cerebro del ratón tras 90 días de simulación. Vista del modelo que dispone de un coeficiente de difusión de $0,03 \text{ mm}^2/\text{día}$, donde se observa una concentración homogénea sobre toda la superficie del modelo. La cual se aproxima a la saturación mínima de las zonas no ventriculares más exteriores ($800.000 \text{ células/mm}^3$ en las histologías).

Con el objetivo de mejorar dichos resultados se plantea disminuir el coeficiente de difusión del modelo o aumentar la proliferación del término reactivo.

El decremento del coeficiente de difusión a $0,01$ y $0,02 \text{ mm}^2/\text{día}$ resulta en una distribución celular distinta a los resultados histológicos (*Figura 4.8*). Estos coeficientes son demasiado bajos para que las células difundan por todo el modelo. Sin embargo, las concentraciones máximas en las zonas ventriculares resultan en unos valores máximos más cercanos a los obtenidos en las histologías ($1.500.000 \text{ células/mm}^3$).

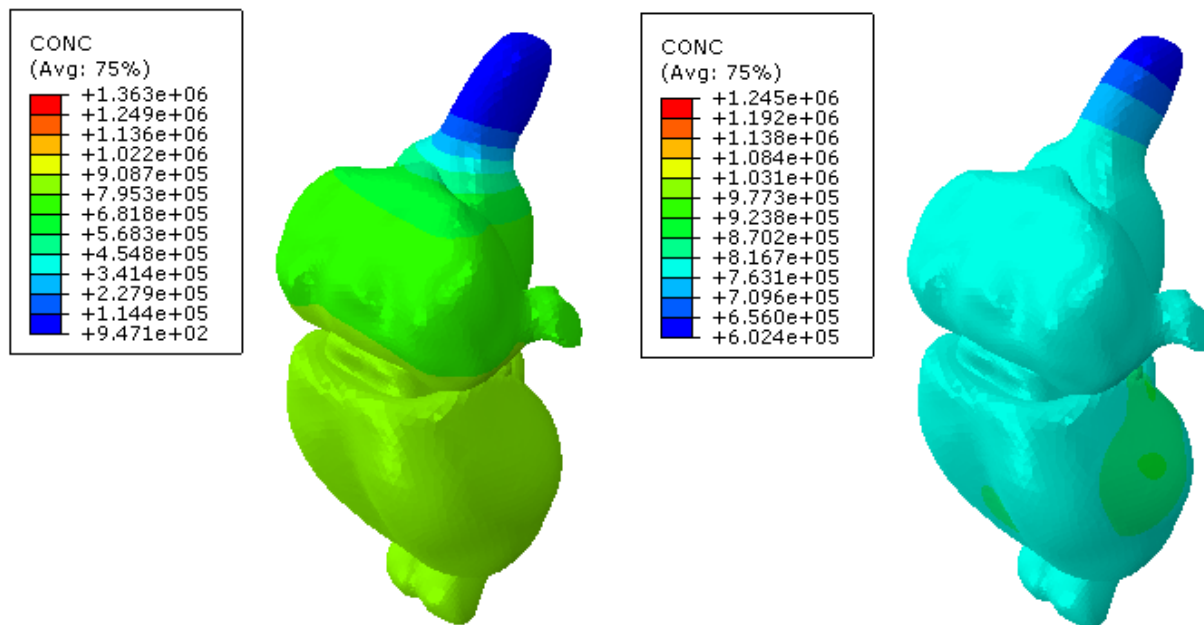


Figura 4.8. Distribución de células de DIPG en el cerebro del ratón tras 90 días de simulación. Resultados de la simulación con coeficientes de difusión de 0,01 mm²/día (izquierda) y 0,02 mm²/día (derecha). Es observable que dichos modelos no presentan una concentración mínima de 800.000 células/mm³, por lo que las condiciones establecidas no son suficientes para poblar todo el modelo según los resultados obtenidos de las histologías.

Al aumentarlos coeficientes de proliferación, se obtiene una pequeña mejora de los resultados. Aunque no demasiado significativa para incrementos de 0,1 y 0,2 día⁻¹ en la constante de proliferación. (Figura 4.9)

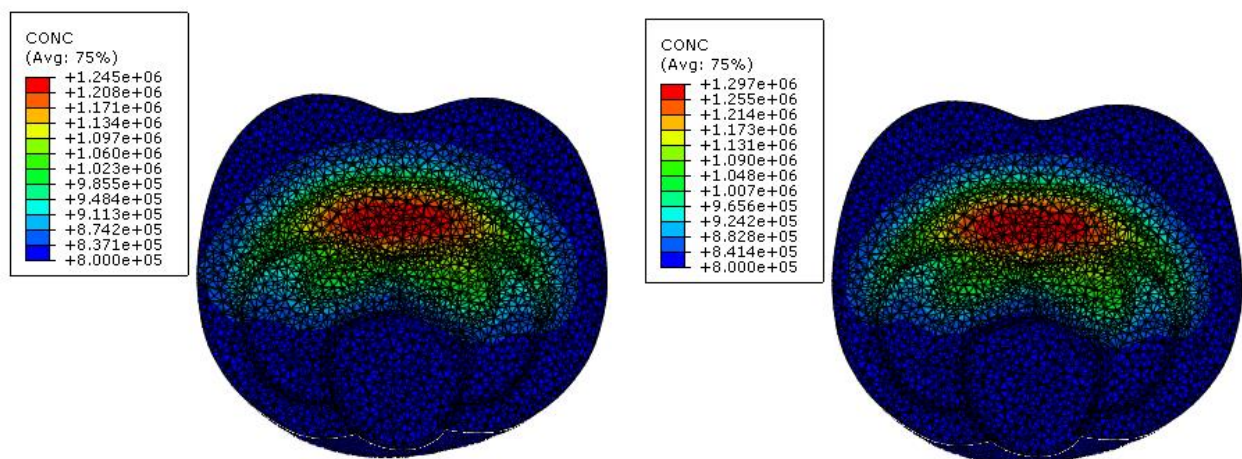


Figura 4.9. Distribución de células de DIPG en el cerebro del ratón tras 90 días de simulación. A la izquierda el modelo con un termino de proliferación de 0,3 día⁻¹ y a la derecha con 0,4 día⁻¹. El coeficiente de difusión se mantiene en 0,03 mm²/día. Ambos modelos mejoran tanto la concentración en las zonas ventriculares como en las no ventriculares, respecto al primer análisis expuesto.

Para mejorarlos resultados expuestos se simula el siguiente modelo:

- $0,025\text{mm}^2/\text{día}$ como coeficiente de difusión en las zonas no ventriculares. Menor a los anteriores, pero por encima del límite que permite que las concentraciones se propaguen correctamente.
- Coeficiente de difusión de $0,005\text{ mm}^2/\text{día}$ en las zonas ventriculares. Mucho menor al fijado en las zonas no ventriculares, para que las células no tengan tanta facilidad para moverse desde estas regiones fluidas.
- $0,2\text{ día}^{-1}$ de proliferación en todas las regiones no ventriculares, $0,4\text{ día}^{-1}$ en las ventriculares. Suponiendo que esta región fluida beneficia la proliferación celular.
- Los valores objetivo están fijados en los valores histológicos
- Concentración inicial de células en la zona central de los ventrículos de $250.000\text{ células}/\text{mm}^3$.

Estos parámetros mejoran en gran medida los resultados respecto a los anteriores. Sin embargo, ha sido necesario introducir nuevas hipótesis en el modelo. Por ejemplo, que las zonas ventriculares permiten una mayor proliferación o que las mismas disponen de una menor capacidad de difusión al tener diferentes propiedades mecánicas o biológicas (*Figura 4.10*).

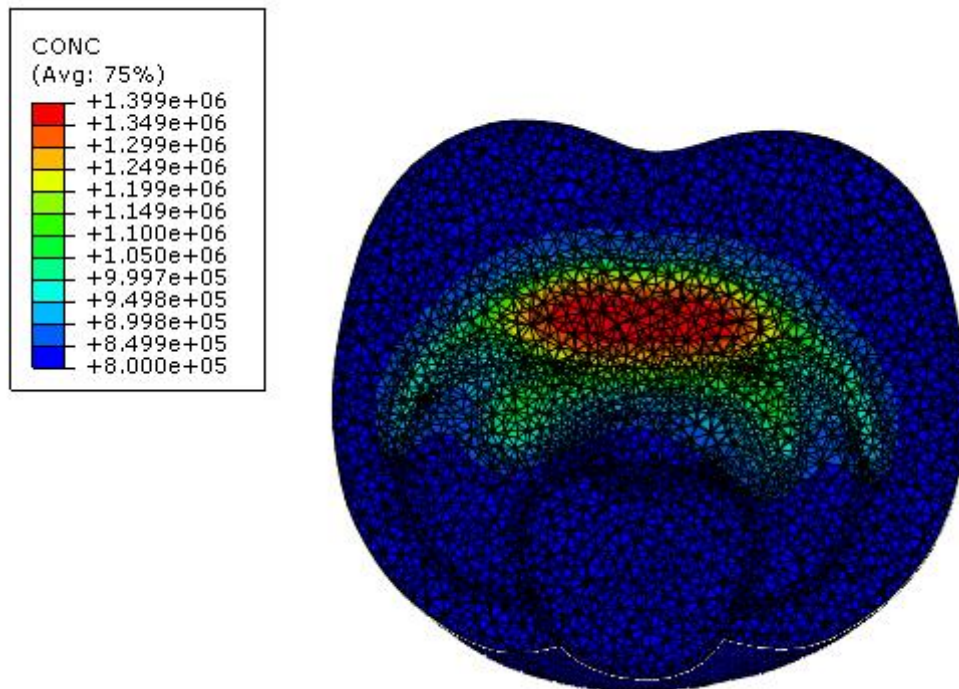


Figura 4.10. Distribución de células de DIPG en el cerebro del ratón tras 90 días de simulación. Corte coronal del segundo modelo planteado, los cuales muestran las concentraciones celulares (células/mm³).

En la *Figura 4.10* se observa como las zonas ventriculares (en rojo y verde) alcanzan casi el valor de concentración observado en las histologías ($1.500.000\text{ células}/\text{mm}^3$), se observa un claro cambio de concentración respecto a las zonas no ventriculares (en azul).

Asimismo, este gradiente de color se ve claramente reducido respecto a la *Figura 4.6*, lo que se traduce en que dicha variación de concentraciones es mucho más brusca y rápida (*reflejado dicho cambio brusco de concentraciones en la figura 5.1.*).

Además, las zonas no ventriculares más exteriores presentan un valor de concentración conforme a las histologías. Mejora los resultados anteriormente mostrados.

Finalmente, si se bajan los coeficientes de difusión del modelo o si se incrementan los de proliferación, mejoran considerablemente dichos resultados (*Figura 4.11.*).

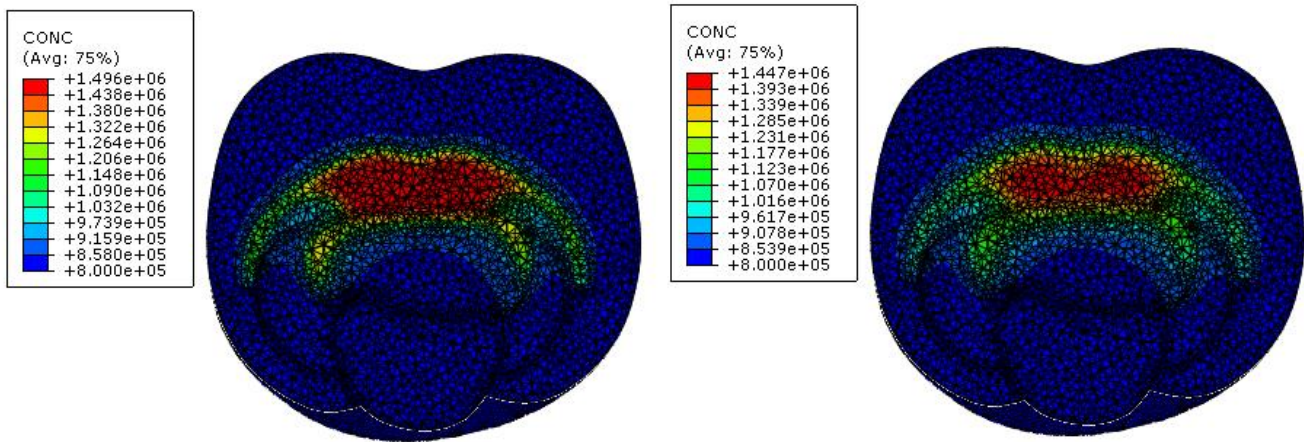


Figura 4.11. Distribución de células de DIPG en el cerebro del ratón tras 90 días de simulación.

A la derecha, $0,025\text{mm}^2/\text{día}$ en las zonas no ventriculares y $0,005\text{mm}^2/\text{día}$ en las ventriculares. Junto con una proliferación de $0,3\text{ día}^{-1}$ en todas las regiones no ventriculares y $0,6\text{ día}^{-1}$ en las ventriculares. A la izquierda $0,015\text{mm}^2/\text{día}$ en las zonas no ventriculares y $0,001\text{mm}^2/\text{día}$ en las ventriculares. Junto con una proliferación de $0,2\text{ día}^{-1}$ en todas las regiones no ventriculares y $0,4\text{ día}^{-1}$ en las ventriculares.

5. Discusión y conclusiones.

En este TFG se ha propuesto e implementado un modelo que reproduce la evolución de las células de DIPG en el cerebro del ratón de una forma cualitativa según los datos histológicos. Gracias a las simulaciones se ha visto una baja migración de las células en las zonas ventriculares, y una mayor proliferación en las mismas.

Los resultados histológicos indican que todas las regiones anatómicas analizadas presentan concentraciones mínimas de alrededor de $700.000 \text{ células/mm}^3$ - $800.000 \text{ células/mm}^3$. Por este motivo se conoce que las células inicialmente insertadas en el cerebro del ratón han proliferado y difundido por todo el cerebro. Las regiones ventriculares presentan diferentes concentraciones que las no ventriculares. Aproximadamente entre una vez y media y dos veces superiores, indicando un comportamiento distinto de las células en ambas regiones (*Figura 5.1.*)

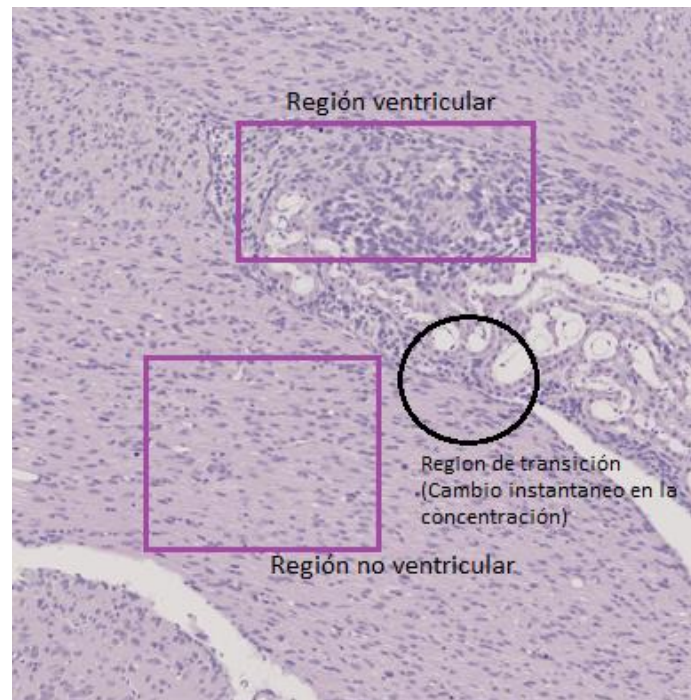


Figura 5.1. Esquema simplificado sobre una de las histologías, donde se observa el cambio de concentración entre las dos regiones anatómicas. Siendo mucho mayor en las zonas ventriculares que en las no ventriculares (recuadros morados). Las regiones huecas son regiones donde se encuentra líquido ceforraquídeo.

Por otro lado, observando los efectos de las distintas variables sobre el comportamiento del modelo. Se puede concluir una serie de ideas.

El coeficiente de difusión es el parámetro que más influye en los resultados del modelo, ya que define la migración de las células y su capacidad de expandirse a otras regiones cerebrales. Una alta difusividad implica una alta velocidad de dispersión de las células sobre el volumen cerebral, mientras que un valor bajo del coeficiente difusivo resulta en un retraso en la invasión del cerebro por parte de estas células.

Tras un análisis de sensibilidad del coeficiente de difusión del modelo, se ha observado que con valores menores a $0,01\text{mm}^2/\text{día}$ las células no invaden todo el cerebro del ratón, a diferencia de lo que ocurre en los resultados experimentales. Las zonas más lejanas al punto de inserción presentan valores muy bajos de concentración. Sin embargo, los valores altos del coeficiente de difusión no resultan en distribuciones realistas de células. Unos valores superiores a $0,04\text{ mm}^2/\text{día}$ implican una propagación muy elevada de las células, por lo que no se generan zonas con distintas concentraciones (el modelo tiende a homogeneizarse en una concentración media). Lo que no concuerda con los resultados histológicos expuestos (Figura 5.1).

Los valores de difusión entre $0,02$ y $0,03\text{ mm}^2/\text{día}$ son suficientes para propagar las células de DIPG en el cerebro del ratón y resultan en una distribución de células realista. Estos valores se encuentran dentro de los obtenidos en los ensayos de microfluídica (Juste-Lanas, Y. et al. 2022).

Otros parámetros que afecta a los resultados del modelo son los parámetros del término de saturación. Cuando se elimina el término reactivo, las concentraciones crecen exponencialmente. Por lo que deben existir mecanismos biológicos que regulan la cantidad de células cancerígenas o puede ser consecuencia de una limitación espacial.

Por otra parte, el término reactivo se limita no solo por estos valores de saturación. La constante de proliferación afecta a la cantidad de células que se multiplican tras cada iteración. Los valores estudiados están comprendidos entre 0 día^{-1} y $0,4\text{ día}^{-1}$.

Tras un análisis de sensibilidad del coeficiente de proliferación del modelo, se ha observado que valores inferiores a $0,1\text{ día}^{-1}$ no permiten alcanzar las concentraciones estimadas de las histologías. Es necesario al menos un coeficiente de proliferación del $0,2\text{ día}^{-1}$ para poder tener unos resultados concordantes con las histologías.

En último lugar, se plantea que el modelo desarrollado y el obtenido de los resultados histológicos convergen cuando las zonas ventriculares presentan una difusividad relativamente baja, una proliferación superior en las zonas no ventriculares o una combinación de ambos parámetros. Pudiendo llegar a tener unas condiciones análogas entre ambos modelos con valores que se encuentran dentro de los intervalos establecidos inicialmente.

Por lo tanto, y como conclusión general del proyecto, en este trabajo se ha desarrollado una geometría tridimensional que representa el cerebro del ratón partiendo de datos de atlas anatómicos, en el que se ha implementado un nuevo modelo que reproduce la evolución de células de DIPG desde la inserción dentro del cerebro del ratón hasta su sacrificio. Los resultados obtenidos concuerdan con los resultados histológicos en el momento del sacrificio del animal, noventa días después de la inserción de las células cancerígenas en el mismo. Aunque los resultados quedan limitados a un análisis cualitativo de los mismos, dado el bajo número de datos disponible, este trabajo puede ser la base para futuros trabajos en los que se analice con mayor detalle la influencia de otros parámetros en la evolución del DIPG. Como por ejemplo la muerte celular, el cual iría asociado a la parte reactiva de la ecuación. Esto no se ha considerado en este TFG debido a la falta de datos sobre la supervivencia de las células del DIPG en el cerebro.

6. Bibliografía

- Área de Epidemiología Ambiental y Cáncer, Centro Nacional de Epidemiología, & Instituto de Salud Carlos III. (s. f.). *La situación del cáncer en España*. 2000. ISBN: 84-7670-673-1.
- MINISTERIO DE SANIDAD Y CONSUMO, CENTRO DE PUBLICACIONES.
- <https://www.sanidad.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfNoTransmisibles/docs/situacionCancer.pdf>
- Puente, J. & de Velasco, G. *¿Qué es el cáncer y cómo se desarrolla?* Sociedad Española de Oncología Médica. 2019. <https://seom.org/informacion-sobre-el-cancer/que-es-el-cancer-y-como-se-desarrolla>
- Castañeda, Carlos A. Casavilca, Sandro. Orrego, Enrique, et al. *Glioblastoma: Análisis molecular y sus implicancias clínicas*. 2015. Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Publica. http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-46342015000200017
- Fassil B. Mesfin & Mohammed A. Al-Dhahir. *Gliomas*. MU School of Medicine. 2022. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441874/>
- Lopes MBS. *The 2017 World Health Organization classification of tumors of the pituitary gland: a summary*. 2017 Acta Neuropathol. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28821944/>
- Srikanthan, D., Taccone, M.S., Van Ommeren, R. et al. *Diffuse intrinsic pontine glioma: current insights and future directions*. Chin Neurosurg J, 2021. <https://doi.org/10.1186/s41016-020-00218-w>
- Kluiver T. A., Alieva M., van Vuurden D. G. et al. *Invaders Exposed: Understanding and Targeting Tumor Cell Invasion in Diffuse Intrinsic Pontine Glioma*. Frontiers in Oncology. 2020. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fonc.2020.00092>

- Zhu, Xiaoting, Margot A. Lazow, Austin Schafer, et al. “*A Pilot Radiogenomic Study of DIPG Reveals Distinct Subgroups with Unique Clinical Trajectories and Therapeutic Targets.*” *Acta Neuropathologica Communications*. 2021. 9 (1). doi:10.1186/s40478-020-01107-0
- Calmon, Raphaël, Volodia Dangouloff-Ros, Pascale Varlet, et al. “*Radiogenomics of Diffuse Intrinsic Pontine Gliomas (DIPGs): Correlation of Histological and Biological Characteristics with Multimodal MRI Features.*”. 2021. *European Radiology* 31 (12): 8913–24. doi:10.1007/s00330-021-07991-x.
- Chen J, Lin Z, Barrett L, Dai L, Qin Z. *Identification of new therapeutic targets and natural compounds against diffuse intrinsic pontine glioma (DIPG).* 2020;99. *Bioorganic Chemistry*. doi:10.1016/j.bioorg.2020.103847
- Suresh, Mukunthu & Venkatesan, Perumal. *Comparison of artificial neural network with regression models for prediction of survival after surgery in cancer patients.* *International Journal of Information Science and Computer Mathematics*. 2010. https://www.researchgate.net/publication/297007367_COMPARISON_OF_ARTIFICIAL_NEURAL_NETWORK_WITH_REGRESSION_MODELS_FOR_PREDICTION_OF_SURVIVAL_AFTER_SURGERY_IN_CANCER_PATIENTS
- Puskas, M., & Andras Drexler, D. *Parameter identification of a tumor model using artificial neural networks.* 2021. *IEEE 19th World Symposium on Applied Machine Intelligence and Informatics (SAMI), Applied Machine Intelligence and Informatics (SAMI), 2021 IEEE 19th World Symposium On*, 000443–000448. <https://doi.org/10.1109/SAMI50585.2021.9378639>
- Krejci P, Rocca E, Sprekels J. *Analysis of a tumor model as a multicomponent deformable porous medium. Interfaces and Free Boundaries.* 2022. doi:10.4171/IFB/472
- Lapuebla Ferri A. *Biomecánica de la mama : aplicación del método de los elementos finitos a la localización de tumores en mamografías y a la simulación de mamoplastias de aumento.* 2013. <https://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&AuthType=sso&db=edsdnp&AN=edsdnp.84582TES&lang=es&site=eds-live&scope=site>

- Villard P-F, Beuve M, Shariat B, Baudet V, Jaillet F. *Simulation of lung behaviour with finite elements: influence of bio-mechanical parameters*. 2005. Third International Conference on Medical Information Visualisation--BioMedical Visualisation, Medical Information Visualisation - Biomedical Visualisation, (MediVis 2005) Proceedings Third International Conference on, Medical information visualisation. January 2005:9-14. doi:10.1109/MEDIVIS.2005.15
- Blender Artist: vikrampalsingh17 *Cerebro de ratón 3D modelo 3d*. ID: 1348769. 2018
<https://www.turbosquid.com/es/3d-models/3d-mouse-brain-model-1348769>
- Pijuan Jordi, Barceló Carla, Moreno David F., et al. *In vitro Cell Migration, Invasion, and Adhesion Assays: From Cell Imaging to Data Analysis*. 2019. Frontiers in Cell and Developmental Biology. DOI=10.3389/fcell.2019.00107
<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcell.2019.00107>
- Juste-Lanas, Y., Guerrero, P. E., Camacho-Gómez, D., Hervás-Raluy, S., García-Aznar, J. M., and Gomez-Benito, M. J. "Confined Cell Migration and Asymmetric Hydraulic Environments to Evaluate the Metastatic Potential of Cancer Cells." (February 15, 2022). ASME. J Biomech Eng. July 2022; 144(7): 074502. <https://doi.org/10.1115/1.4053143>
- N. Milivojević et al., *A Microfluidic Platform as An In Vitro Model for Biomedical Experimentation –A Cell Migration Study*. 2021. IEEE 21st International Conference on Bioinformatics and Bioengineering (BIBE), 2021, pp. 1-6, doi:10.1109/BIBE52308.2021.9635498.
<https://ieeexplore-ieee-org.cuarzo.unizar.es:9443/document/9635498>
- Community BO. Blender - a 3D modelling and rendering package. Stichting Blender Foundation, Amsterdam; 2018. Available from: <http://www.blender.org>
- Rasband, W.S., ImageJ, U. S. National Institutes of Health, Bethesda, Maryland, USA,
<https://imagej.nih.gov/ij/>, 1997.
- Gabriel J. DeSalvo and John A. Swanson. ANSYS Engineering Analysis System User's Manual. Houston, Pa. Swanson Analysis Systems, 1985.

Ansys® Mechanical, Release 19 R2, Canonsburg, Pensilvania, Estados Unidos. 2019.

<https://www.ansys.com/>

Ansys® SpaceClaim, Release 19 R2, Canonsburg, Pensilvania, Estados Unidos. 2019.

<https://www.ansys.com/>

Ansys® Research Mechanical, Release 18.1, *Help System, Mass diffusion Analysis Guide*, ANSYS, Inc. 2019.

<https://www.ansys.com/>

Smith M. ABAQUS/Standard User's Manual, Version 6.9. Providence, RI: Dassault Systèmes Simulia Corp, 2009.

<http://130.149.89.49:2080/v6.14/>

Dassault Systèmes Simulia Corp. ABAQUS CAE, Version 6.14.-1, ABAQUS Inc., 2009.

<https://www.3ds.com/products-services/simulia/products/abaqus/abaquscae/>

Tatu Ylönen. SSH: Secure Shell (SSH). SSH Communications Security. 1995

<https://docs.ropensci.org/ssh/> (website),

Johnson GA, Badea A, Brandenburg J, et al. "Waxholm space: an image-based reference for coordinating mouse brain research." 2010. Neuroimage 53(2):365-72. [doi 10.1016/j.neuroimage.2010.06.067] <https://scalablebrainatlas.incf.org/mouse/WHS12>

Allen Institute for Brain Science . *Allen Reference Atlas – Mouse Brain* [brain atlas]. 2011.

<https://atlas.brainmap.org/>

Allen Institute for Brain Science. *Brain Explorer 2, P56 Developing Mouse Atlas*. 2011.

<https://mouse.brain-map.org/static/brainexplorer>

Autodesk, INC. *Netfabb*. 2019. Available from:

<https://www.autodesk.es/>

7. Anexos

7.1. Regiones anatómicas

A continuación se describen las regiones anatómicas incorporadas en el modelo geométrico del cerebro del ratón:

Grupo anatómico: troncoencéfalo.

El troncoencéfalo es la parte posterior del cerebro, conectando tanto su núcleo y las regiones posteriores con la medula espinal. Este grupo anatómico está compuesto por el rombencéfalo, por el cerebelo y el mesencéfalo. El rombencéfalo se subdivide en la medula espinal, bulbo raquídeo y el puente.

Medula espinal y bulbo raquídeo:

Tomado como punto de partida durante el modelado, es la región encargada de transmitir toda la información e impulsos al sistema nervioso. Geométricamente es la región inferior y menos gruesa del rombencefalo (hindbrain).

Puente (Figura 7.1):

El puente es una parte del encéfalo por donde pasan las fibras nerviosas que vienen desde la médula espinal y el cerebelo. También es donde se encuentran los núcleos de varios nervios craneales, los cuales inervan cabeza y cuello. Este conecta el rombencéfalo con el mesencéfalo. Geométricamente es la parte más gruesa de este grupo anatómico.

El puente es donde normalmente se origina el glioma propio del DIPG.

Mesencéfalo:

Es la región anatómica encargada de conectar el troncoencéfalo con todo el cerebro anterior. Pertenecen a esta región algunas estructuras anatómicas importantes como el cólico inferior y superior.

Cerebelo:

El cerebelo es una región del encéfalo cuya función principal es integrar las vías sensitivas y las vías motoras. Este conecta tanto con el mesencéfalo, como con el rombencéfalo para la formación del grupo anatómico descrito.

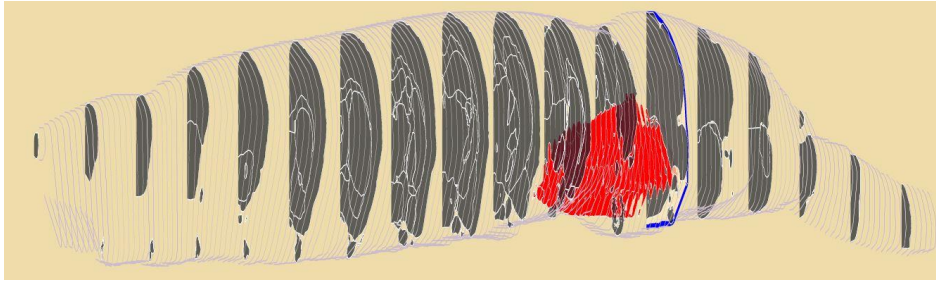


Figura 7.1. Pons o puente observado desde una reconstrucción gráfica formada por cortes coronales (Johnson et al, 2010).

Grupo anatómico: “forebrain” – cerebro anterior y regiones pertenecientes al núcleo cerebral:

Englobará la parte más compleja del diseño del modelo, incluyendo todas las regiones ventriculares, así como algunos de los grupos cerebrales que más importancia tienen en funcionamiento natural del órgano.

Diencefalo:

La región que contiene el tálamo, el cual interviene en la regulación de los sentidos. Geométricamente conecta con el mesencéfalo, con el hipotálamo y es cubierto totalmente por el palio.

Hipotálamo:

El hipotálamo es el área del cerebro que controla la temperatura del cuerpo, el hambre y la sed. Conectando con el tálamo y localizándose en la región más inferior de este grupo anatómico. En el modelado de esta región también se incluyen los grupos ópticos.

Subpalio:

El subpalio está formado por el estriado, el globo pálido, la zona innominada, y el septum ventral, además de algunas porciones de la amígdala. Es una de las regiones encargadas de conectar el palio con el núcleo central del cerebro.

El palio es la región telencefálica, dorsal al subpalio, que en mamíferos se corresponde en su mayor parte con las áreas corticales. Mientras el hipocampo, que geométricamente conecta con el palio en todo su recorrido, tiene papeles importantes en el control de la memoria y la navegación.

Geométricamente es el grupo más grande y cubre gran parte de toda la estructura interna del cerebro (Figura 7.2.).

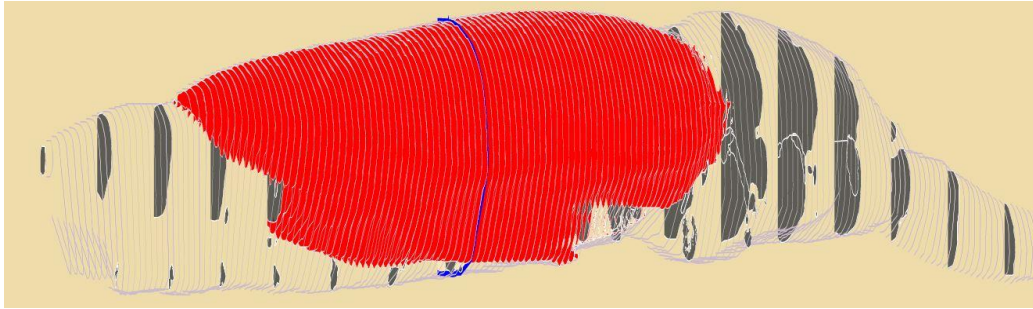


Figura 7.2. Palio observado desde una reconstrucción gráfica formada por cortes coronales (Johnson et al. 2010).

Glándulas olfatorias:

Es la región encargada de regular el sistema olfatorio del animal. Siendo su geometría bastante característica en el modelado del cerebro, al ser los dos apéndices que sobresalen frontalmente.

Grupo anatómico: regiones ventriculares.

Las regiones ventriculares son espacios o intersticios por los que los fluidos cerebrales se mueven.

Cuerpo calloso (Figura 7.3.):

Se puede definir como un haz de fibras nerviosas que sirven como vía de comunicación entre el palio y la región interna del cerebro.

Ventrículos laterales (Figura 7.3.):

Otra de las zonas ventriculares más grandes del cerebro, de suma importancia al ser uno de los puntos de inserción de las células cancerígenas. Geométricamente se localizan paralelamente al cuerpo calloso, generando unas oquedades simétricas en las regiones lateralmente inferiores al mismo. Su modelado se realizará agrupándolo con el del cuerpo calloso.

Cápsula interna:

La cápsula interna es una estructura del cerebro compuesta por fibras con mielina, por la que pasan las proyecciones nerviosas que van desde la corteza hacia la médula y otras estructuras subcorticales.

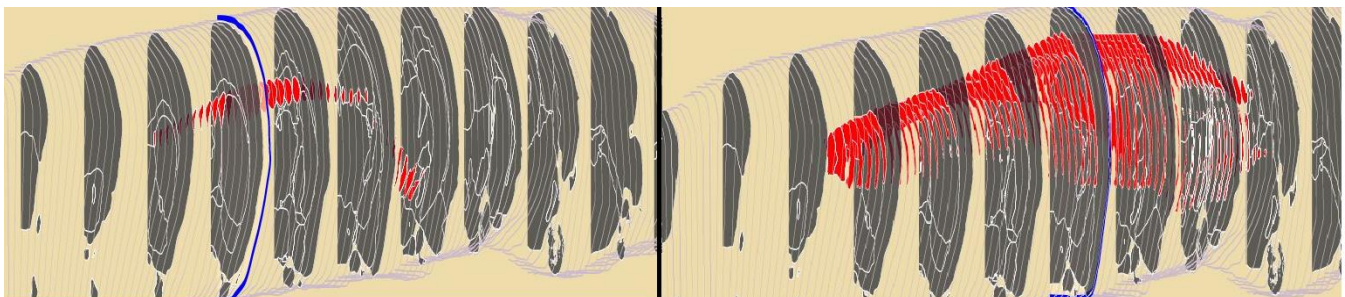


Figura 7.3. A la izquierda, los ventrículos laterales, a la derecha el cuerpo calloso. Sendas regiones observadas desde una reconstrucción gráfica formada por cortes coronales (Johnson et al, 2010).

7.2. Comparación del modelo anatómico en Blender con la bibliografía disponible

En este anexo se compara cualitativamente el modelo realizado con la anatomía del cerebro del ratón. Utilizando software de representación 3D de un cerebro de ratón, perteneciente al instituto de Allen, basado en un escaneado y en la agrupación de histologías coronales (Allen Institute for Brain Science: Brain Explorer 2, 2011).

Región troncoencefálica

La región troncoencefálica representa la parte posterior de cerebro y engloba varias secciones anatómicas. La comparativa representada en la *Figura 7.4* presenta grupalmente estas regiones, tanto en Blender como en Brain Explorer. (Figura 7.4.)

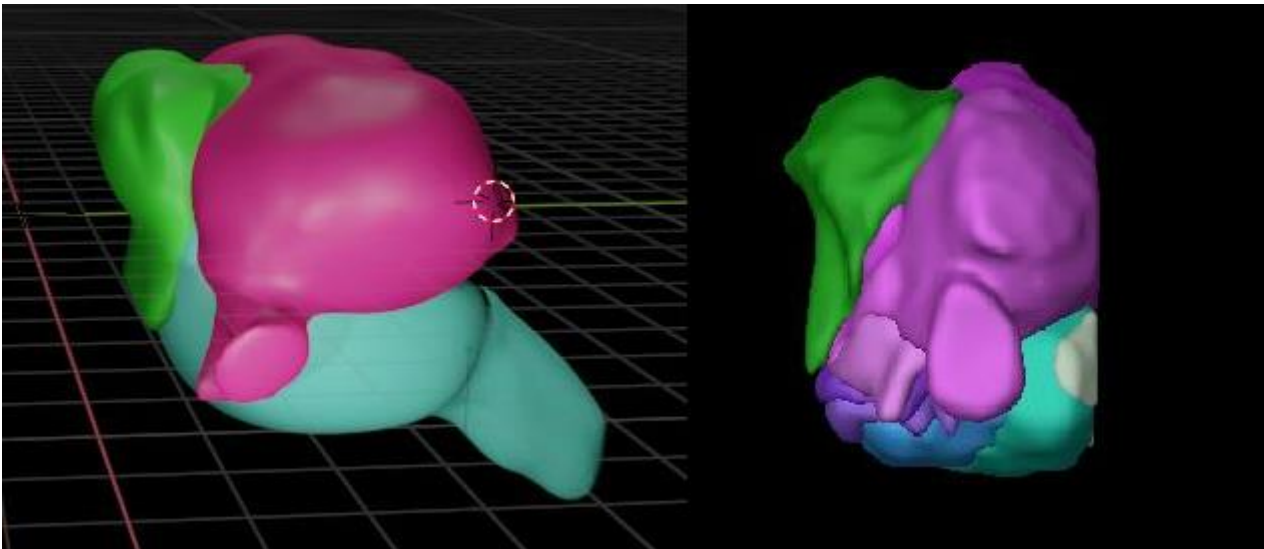


Figura 7.4. A la izquierda el modelo troncoencefálico de Blender, a la derecha las mismas regiones seleccionadas en Brain Explorer 2 (Allen Institute for Brain Science. 2011 & Community BO. Blender, 2014).

De la comparación cualitativa expuesta se concluye que la disposición de todas las regiones anatómicas es correcta. Por lo tanto, dentro de los niveles de exactitud geométrica requeridos para el proyecto, se considera el modelado como apto y concorde a las referencias bibliográficas (Allen Institute for Brain Science. 2011 & *Johnson et al*, 2010).

Región frontal/ núcleo anterior del cerebro

De igual forma que el anterior apartado se presenta su comparativa con el escáner 3D de Brain Explorer 2 para observar las similitudes y diferencias de los dos modelos: *Figura 7.5*.

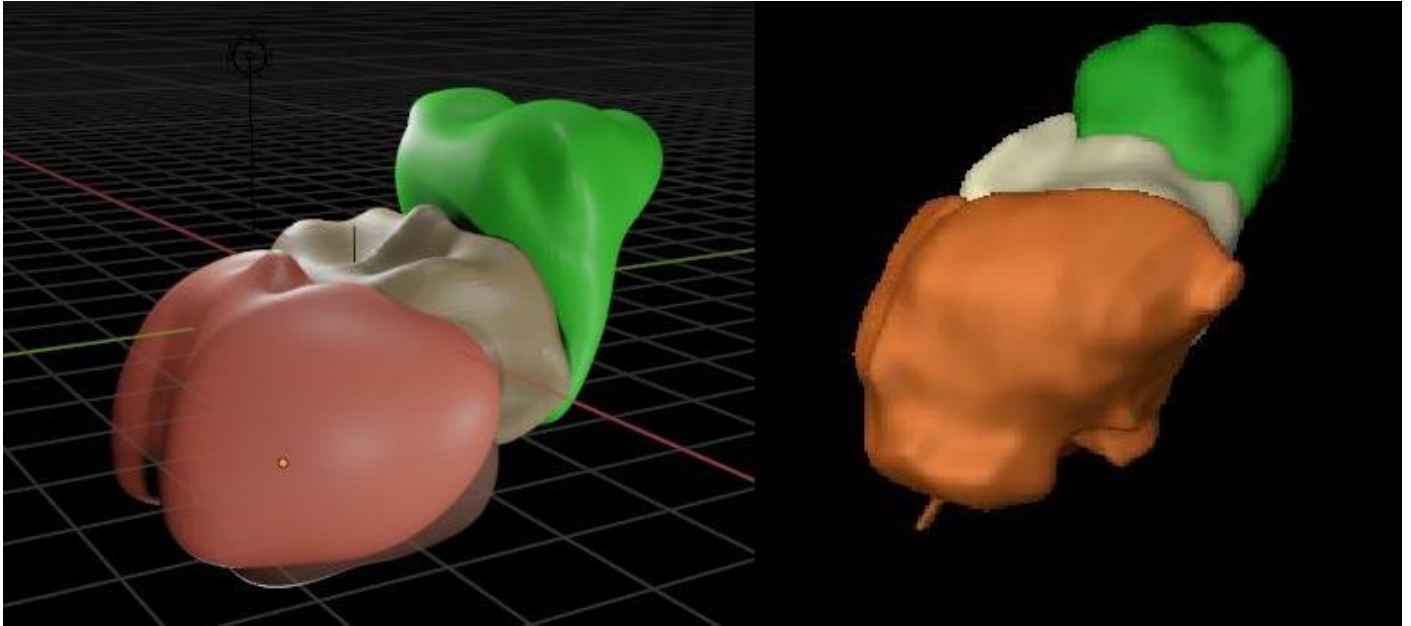


Figura 7.5. A la izquierda el modelo troncoencefálico de Blender, a la derecha las mismas regiones seccionadas sagitalmente en Brain Explorer 2 (Allen Institute for Brain Science. 2011 & Community BO, Blender. 2014).

De la comparación cualitativa expuesta se concluye análogamente que la disposición de todas las regiones anatómicas es correcta. Por lo tanto, dentro de los niveles de exactitud geométrica requeridos para el proyecto, se considera el modelado como apto y concorde a las referencias bibliográficas (Allen Institute for Brain Science. 2011 & Johnson *et al*, 2010).

Detalles ventriculares

Las regiones ventriculares están formadas por el cuerpo calloso, a las capsulas internas y a los ventrículos laterales. En la *Figura 7.6*. Se muestra un detalle de esta anatomía desde SpaceClaim.

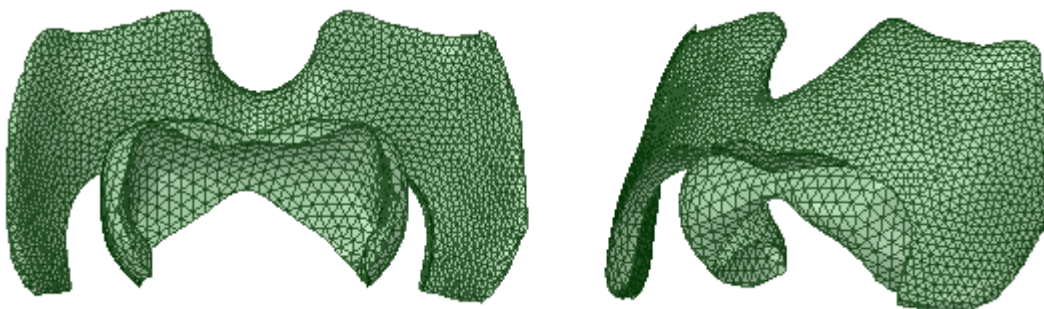


Figura 7.6. Regiones ventriculares desde SpaceClaim. Esta geometría está correctamente importada y pre-procesada según los Anexos 7.3, 7.4 y 7.5 (Ansys® SpaceClaim, 2019). Estas zonas son modeladas como un sólido mas para poder manipular su comportamiento y propiedades, aun teniendo en cuenta su naturaleza fluida ya mencionada.

Modelo completo

Finalmente se incluye una comparativa entre un corte sagital del modelo de Brain Explorer y otro desde el modelo CAD de Ansys ya ensamblado: *Figura 7.7.* y *Figura 7.8.*

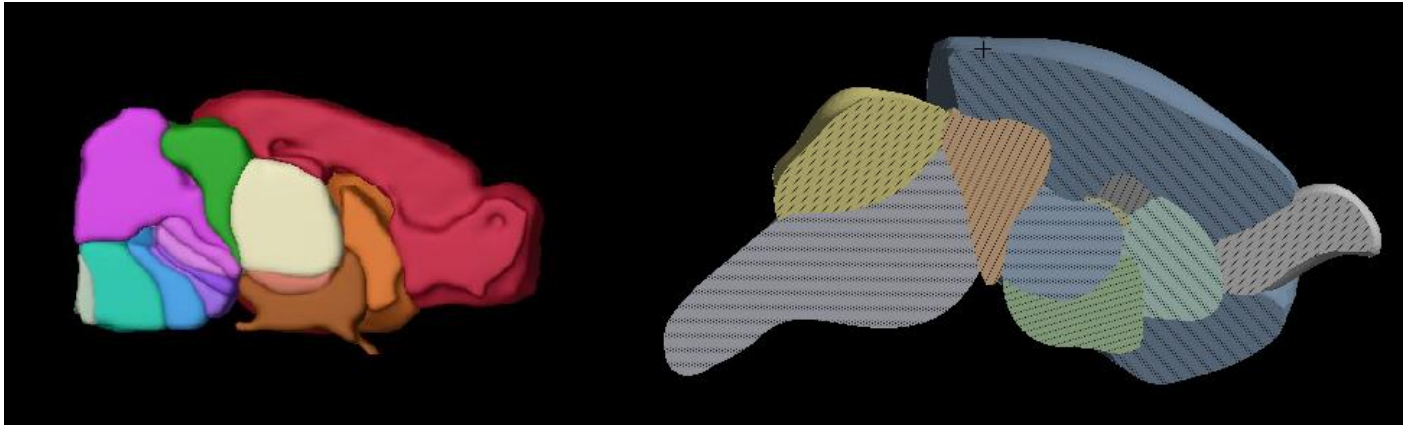


Figura 7.7. A la izquierda el corte sagital del modelo desde Brain explorer y a la derecha el corte desde SpaceClaim. Las regiones huecas de Brain Explorer representan las cavidades ventriculares modeladas (Allen Institute for Brain Science. 2011 & Ansys® SpaceClaim, 2019).

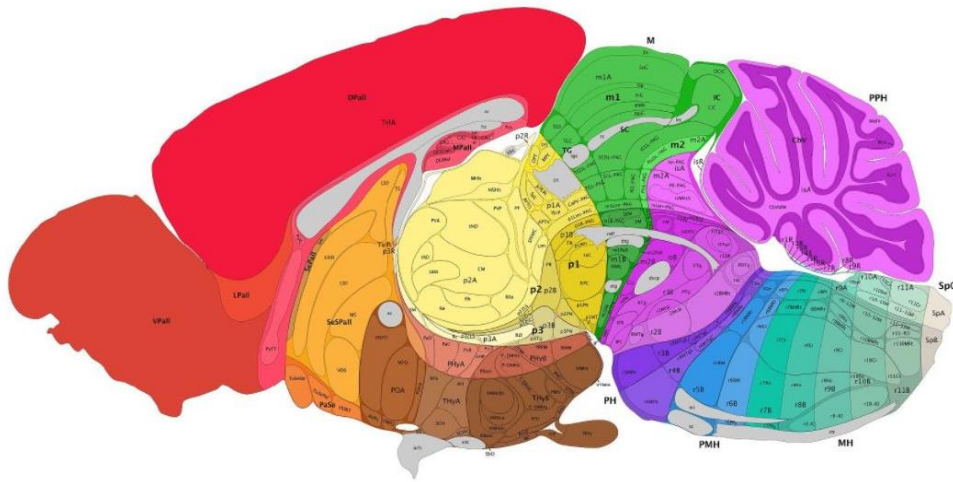


Figura 7.8. Corte sagital del Atlas creado por Allen Institute. Donde se aprecia la semejanza con los dos modelos 3D presentados (Image credit: Allen Institute for Brain Science, 2011).

Como conclusión general sobre todas las comparativas expuestas, el modelo se ajusta correctamente a las bases anatómicas propuestas como base del proyecto. Asimismo, para los niveles de exactitud necesarios del proyecto son validas las aproximaciones y las simplificaciones de forma realizadas, ya que no afectan al desarrollo de los resultados.

7.3. Pre-procesado de la geometría en Netfabb (de Autodesk)

La exportación de la geometría poligonal desde Blender a Ansys, se realiza mediante el formato ".stl". Este formato de transferencia de datos, aproxima la geometría tridimensional del modelo con triángulos, variando su tamaño y forma dependiendo de la resolución y complejidad del mismo (*Figura 7.9*).

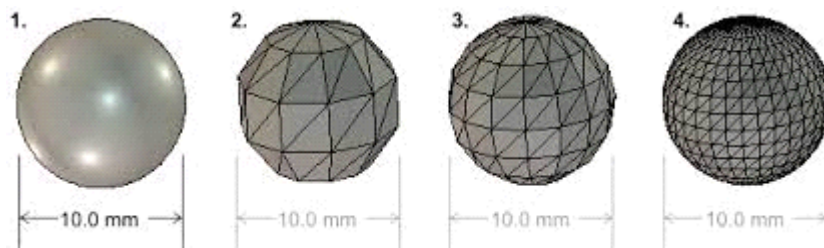


Figura 7.9. Esquema de cómo la cantidad de triángulos en el formato ".stl" afectan a la resolución del modelo.

Sin embargo la generación de estos modelos implica un alto porcentaje de fallos durante su importación. Es por tanto, necesario post-procesar estos archivos mediante programas de corrección o mediante funciones dentro de Ansys.

El programa de corrección que es utilizado en el proyecto se denomina "Netfabb" de "Autodesk". La conocida plataforma motor de "AutoCad" (Autodesk, 2019).

Las operaciones base de corrección implicarán un rastreo y detección de errores en todas las secciones del modelo, así como un re-mallado si es necesario.

Siendo algunos de los errores más comunes los agujeros entre nodos o las caras duplicadas. Los cuales si no fueran detectados y corregidos, generarían graves errores en su importación a Ansys.

La parte del modelo que ha necesitado una mayor corrección es la zona ventricular lateral y el cuerpo calloso (*Figura 7.10*). Cuyo proceso de desarrollo y simetrización ha generado una oquedad en la mitad del modelo (señalada en amarillo para la *Figura 7.10*).

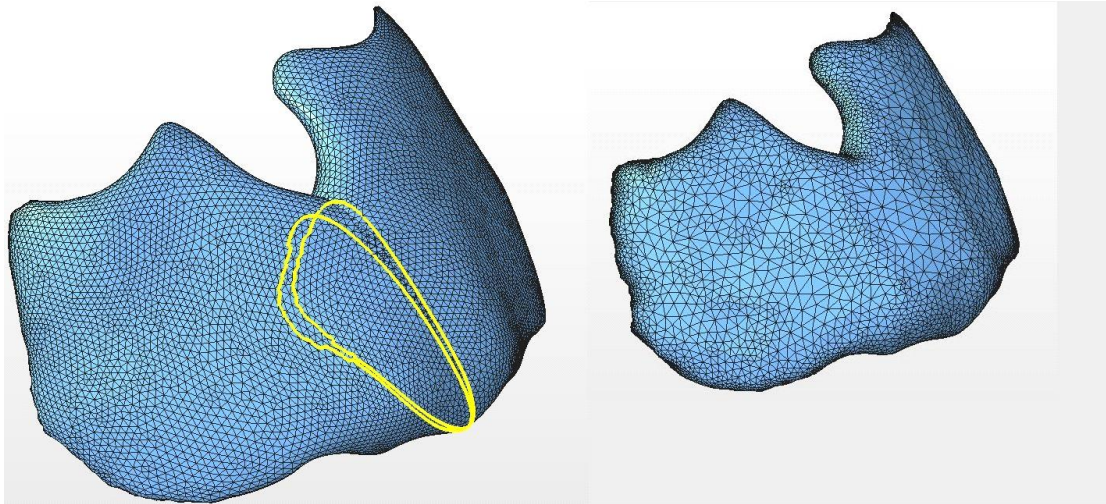


Figura 7.10. Ejemplo de corrección de geometría y remallado adaptativo de polígonos, según la curvatura de la geometría, en Netfabb para la región ventricular (Autodesk, 2019).

Es por ello que las opciones adaptativas de re-mallado permiten generar una malla correcta y limpia, evitando complicaciones en la parte de importación y lectura a SpaceClaim.

7.4. Corrección del formato .stl en Ansys, mediante "shrinkwrap"

La herramienta o función de SpaceClaim, "Shrinkwrap" nos permite realizar una limpieza en la geometría poligonal de los modelos. Este proceso es completamente regulable, pudiendo ajustar el tamaño de cara deseado. Si la geometría es relativamente compleja, se modelara con un tamaño de cara menor.

Esta corrección de la geometría condiciona la estructura del mallado realizado en Ansys. Por lo que es indispensable que el tamaño de cara sea menor que el de elemento.

En las Figuras 7.11 y 7.12 se compara la geometría de una región anatómica en formato ".stl" y la corregida en SpaceClaim mediante este comando (Ansys® SpaceClaim, 2019).

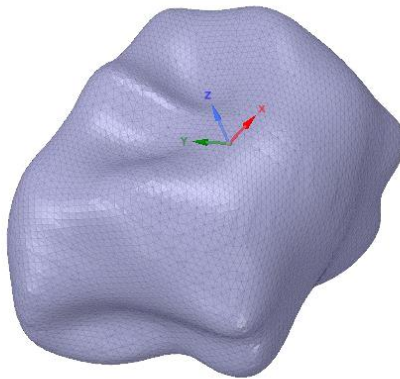


Figura 7.11. Modelado ".stl" exportado desde Blender a SpaceClaim (Ansys® SpaceClaim, 2019).

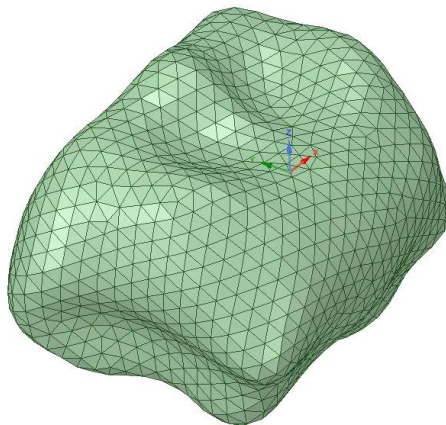


Figura 7.12. Modelado 3D del diencéfalo tras aplicar el comando. Donde además de simplificar el modelo, se reduce el peso computacional del mismo. Lo que beneficia enormemente a la eficiencia con la que se puede trabajar con el archivo (Ansys® SpaceClaim, 2019).

7.5. Detalles de escalado

El proceso de escalado es por el cual el modelo inicial de Blender será redimensionado a las longitudes reales del cerebro.

El objetivo de escala definido anteriormente es de dotar al modelo con una longitud aproximada de 1,2-1,5 cm y de una anchura relativa entre cinco y ocho milímetros, al igual que la *Figura 7.13*.

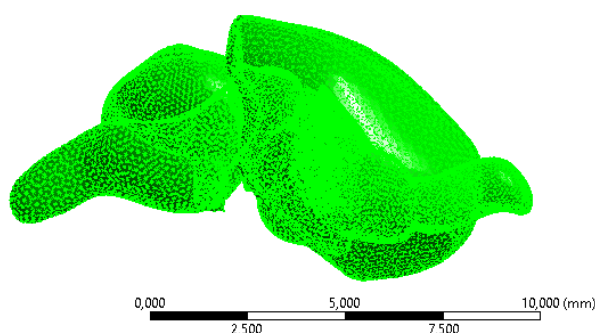


Figura 7.13. Ejemplo de la escala del modelo en el visualizador gráfico de Mechanical, Ansys (Ansys® Mechanical, 2019).

Tras la importación unitaria de cada región anatómica y tras operar la limpieza y refinado de mallado expuestos en los *Anexos 7.3* y *7.4*, se procede a utilizar el comando “pull” de “SpaceClaim” para escalar estas secciones individualmente.

El escalado resulta en dividir el modelo original entre 20, esto se debe a que el modelo de “Blender” tiene una longitud total de 264 mm, junto a unos 141 mm de ancho y alto.

Por tanto el proceso de escalado resulta en las medidas expuestas en la *Figura 7.14*:

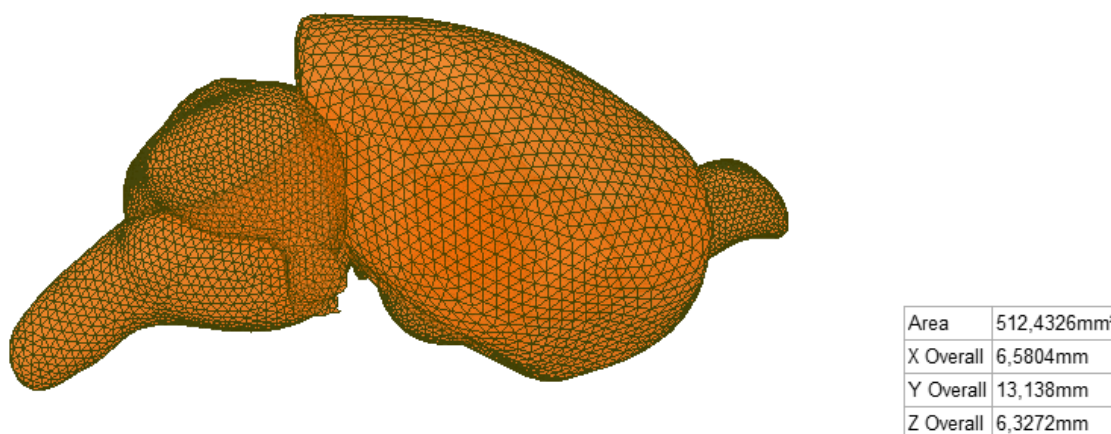


Figura 7.14. Medidas sobre los ejes absolutos del modelo tras su escalado y ensamblaje en Ansys (Ansys® SpaceClaim, 2019).

7.6. Unión booleana de las distintas regiones anatómicas.

Una operación booleana es un proceso de creación o edición que mediante una operación matemática combinación dos o más sólidos. Dichos objetos pueden restarse, unirse o intersectarse para formar uno nuevo (*Figura 7.15.*). Este concepto aplicado al proyecto resulta en una útil herramienta de ensamblaje, ya que permite unir las diferentes regiones anatómicas como un mismo sólido.

El proceso de ensamblaje comienza por la importación de cada región anatómica tras los procedimientos explicados en los *Anexos 7.3, 7.4 y 7.5.*

Tras importar cada región anatómica una a una, se establece la unión entre dos regiones. Por lo que se crea un volumen de intersección, el cual es sustraído de una de las dos regiones.

Uno de los puntos por los que es necesaria esta metodología de unión es para evitar que se genere una superficie de contacto entre dos regiones, ya que esto implicaría que no se cumpliría la condición establecida de nodos coincidentes para su posterior mallado.

Es importante un correcto posicionamiento de la geometría tras su importación y pre-procesado. Esto se debe a que si dos regiones acaban relativamente cerca una de otra, sin llegar a intersectar, el programa detectará, por defecto, una superficie de contacto y generará unas condiciones de mallado erróneas.

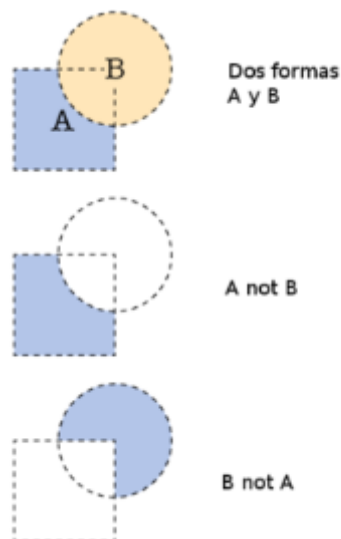


Figura 7.15. Los dos tipos de operaciones booleanas usados durante el ensamblaje de la geometría.

7.7. Análisis de sensibilidad de malla.

El objetivo principal de este anexo es de comprobar la sensibilidad del mallado respecto al estudio propuesto.

Planteamiento de experimentos

El experimento base para comprobar la sensibilidad de la malla se define como la realización del mismo análisis con las mismas características iniciales, pero con dos mallados diferentes. Siendo uno de ellos mucho más denso que el otro.

De esta forma se puede comparar los resultados entre las 2 mallas planteadas. Siendo estas últimas definidas en mayor detalle en métodos y materiales:

Malla base:

-Número de elementos = 673861

-Nodos = 126.756

Malla fina:

-Número de elementos = 10526278

-Nodos = 1.824.446

La tipología y condiciones iniciales serán aleatorias y sin motivo de generar resultados relevantes, únicamente colocando una concentración inicial en un extremo del modelo. Se utiliza una carga nodal única, con una concentración de 250.000 células/mm³.

Resultados obtenidos:

Una vez finalizados ambos análisis y reproducidos en ABAQUS para un periodo de 90 días. Se obtiene la distribución de células de la *Figura 7.16*.

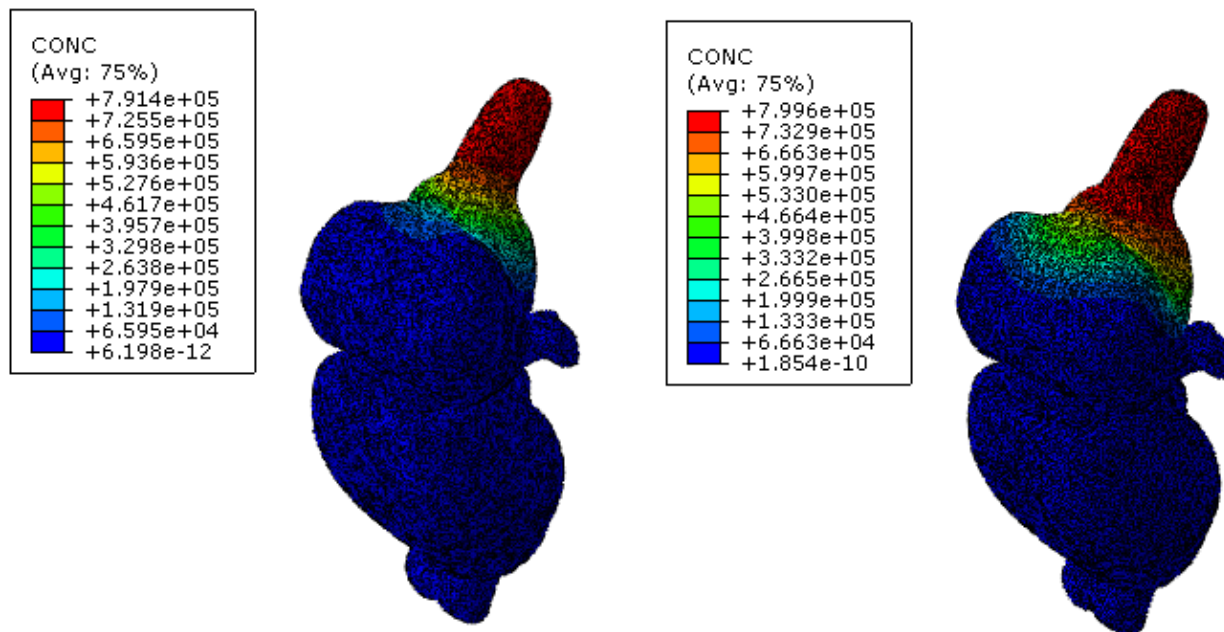


Figura 7.16. Distribución de células de DIPG en el cerebro del ratón tras 90 días de simulación. Comparativa entre los dos análisis presentados para el estudio de sensibilidad de malla, (izquierda) malla fina y (derecha) malla base (Dassault Systèmes Simulia Corp, 2014).

En los resultados se observa que el cambio de malla genera variaciones para ambos análisis como era de esperar. Sin embargo dentro de los órdenes de magnitud considerados, estas variaciones son pequeñas.

Por lo tanto se concluye que con el refinamiento del mallado, no se generan cambios drásticos sobre el resultado. Si tenemos en cuenta el tiempo de procesamiento de la malla más grande, que fue de 6 días. No es eficiente la implementación de una malla mucho más fina. Desde el punto de vista cualitativo del proyecto y optando por un mejor rendimiento para los ensayos, se utilizará la malla de 673.861 elementos, también denotada como malla base.