



**Universidad**  
Zaragoza

## Trabajo Fin de Grado

Simulación del comportamiento mecánico de  
una célula ante distintas topologías mediante  
software de EF

*Simulation of the mechanical behaviour of a cell  
through different substrate topologies via FE  
software*

Autor

Diego Sainz de Mena

Directores

María José Gómez Benito

Óscar Pasetta Martínez

ESCUELA DE INGENIERÍA Y ARQUITECTURA  
CURSO 2017/2018



DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD

(Este documento debe acompañar al Trabajo Fin de Grado (TFG)/Trabajo Fin de Máster (TFM) cuando sea depositado para su evaluación).

D./D<sup>a</sup>. Diego Sainz de Mena

con nº de DNI 72895572Q en aplicación de lo dispuesto en el art.

14 (Derechos de autor) del Acuerdo de 11 de septiembre de 2014, del Consejo de Gobierno, por el que se aprueba el Reglamento de los TFG y TFM de la Universidad de Zaragoza,

Declaro que el presente Trabajo de Fin de (Grado/Máster) Grado \_\_\_\_\_, (Título del Trabajo)

Simulación del comportamiento mecánico de una célula ante distintas topologías mediante software de EF

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

es de mi autoría y es original, no habiéndose utilizado fuente sin ser citada debidamente.

Zaragoza, a 27 de junio de 2018 \_\_\_\_\_

Fdo: Diego Sainz de Mena

## Simulación del comportamiento mecánico de una célula ante distintas topologías mediante software de EF

### Resumen

La mecánica celular es un campo de estudio interdisciplinar que trata de entender cómo las células reaccionan ante distintos estímulos mecánicos. Dentro de esta área hay numerosos estudios que se han centrado en la influencia de las propiedades mecánicas de la célula y el sustrato en el que se encuentra. Sin embargo, no se ha estudiado cómo la célula interpreta la topografía de la matriz extracelular y cómo reacciona a nivel interno (en términos mecánicos) ante dicha geometría. En esta línea, un grupo de investigación de la Universidad de Maastricht llevó a cabo un experimento *in vitro* en el cual se estudiaba el comportamiento de células mesenquimales humanas (hMSCs) en función de la geometría del sustrato en el que se encontraban.

El objetivo de este trabajo es desarrollar un modelo computacional que simule el comportamiento celular ante distintas topografías, tal y como se realizó en la experimentación nombrada anteriormente, estudiando los cambios que se producen a nivel interno de la célula y contrastando los resultados con los de la experimentación *in vitro*.

Para ello se realizaron numerosas simulaciones (tanto en 2D como en 3D) con el fin de seleccionar el modelo más adecuado (distintos métodos de cálculo, técnicas de remallado, etc.) y, una vez elegido éste, fijar los parámetros para la simulación experimental (creación de sustratos, modelos de comportamiento de los materiales, etc).

Se simuló el contacto entre la célula y los sustratos mediante el método de los elementos finitos. También se simuló el contacto entre dicha célula y un sustrato plano, con el fin de comparar los resultados entre las simulaciones.

A la vista de los resultados obtenidos, se aprecian diferencias importantes tanto en el estado tensional como en el campo de deformaciones de las células cuando contactan con distintos sustratos. Estas diferencias sin duda pueden estar relacionadas con procesos biológicos como la diferenciación, migración, entre otros.



## Índice

Resumen .....	1
Índice.....	2
1. Introducción.....	3
1.1. Antecedentes.....	4
1.2. Objetivo y alcance .....	5
2. Materiales y métodos .....	7
2.1. Geometría y malla.....	9
2.1.1. Geometría .....	9
2.1.2. Materiales .....	12
2.1.3. Mallado.....	13
2.2. Condiciones de contorno y cargas .....	14
3. Resultados.....	18
3.1. Simulación en 2D.....	18
3.2. Simulación en 3D.....	20
3.2.1. Análisis de resultados .....	21
4. Conclusiones.....	33
4.1. Líneas futuras .....	34
5. Bibliografía .....	35



## 1. Introducción

La mecánica celular es un área altamente interdisciplinar que intenta entender cómo reaccionan las células ante estímulos mecánicos tales como la rigidez del sustrato en el que se encuentran (Sunyer et al., 2016) o las fuerzas a las que está sometido (Clause et al., 2010). En la última década, se han producido importantes progresos en esta área gracias al avance de las técnicas experimentales y computacionales, teniendo éstos un gran número de aplicaciones en las ciencias médicas y biológicas.

Dentro de este campo destaca la importancia de los biomateriales, usados en multitud de aplicaciones; entre las que se distinguen las prótesis, los implantes y la ingeniería de tejidos (Chan and Leong, 2008). Recientes estudios (Unadkat et al., 2011; Heydari et al., 2017) han demostrado que la reacción del cuerpo ante dichos elementos depende enormemente de la topología y material de la superficie de contacto entre el sustrato y las células.

Son varios los factores que afectan al comportamiento de la célula: estímulos químicos, eléctricos, mecánicos, etc. Éstos últimos han sido estudiados bajo un enfoque más centrado en las propiedades mecánicas (tanto de células como de sustratos) y en las variables mecánicas de las distintas partes de la célula, como la deformación del núcleo (Caille et al., 2002; Serrano et al., 2017). De especial interés es el estudio de estas variables en el núcleo ya que se cree que son estas las que rigen distintos procesos celulares como la diferenciación, proliferación y muerte celulares. De hecho, cambios en la forma del núcleo se han relacionado con modificaciones en el desarrollo, en la fisiología y en ciertos procesos patológicos (Dahl et al., 2009).

Sin embargo, la influencia de la geometría que está en contacto con la célula apenas se ha estudiado, siendo éste un campo con múltiples aplicaciones. Entender cómo afectan estas geometrías puede conducir al diseño de acabados superficiales de prótesis e implantes que permitan modificar funciones celulares como la diferenciación o la migración, lo cual representaría un gran avance para la ciencia biomédica (Barnhart et al., 2011). Establecer una relación entre la geometría en contacto con la célula y la forma en que esta célula reacciona ante dichos estímulos puede llevar a diseñar acabados superficiales que induzcan la diferenciación de las células en uno u otro tipo. Por ejemplo, diferenciación en células óseas para las prótesis e implantes (Ivanovski, S., 2010), o acabados que dificulten o impidan el cultivo de bacterias (Tripathy et al., 2017).

## 1.1. Antecedentes

En esta línea, existen algunas investigaciones sobre los efectos que se producen en la célula al estar ésta en contacto con sustratos con distintas geometrías. Especialmente, se ha estudiado cómo la interacción con distintas topografías influye en la morfología de la célula y, por consiguiente, en el comportamiento de la misma. (Hulsman et al., 2015; Unadkat et al., 2011).

Estas investigaciones se han basado en la experimentación de la interacción entre las células y una amplia biblioteca de superficies compuesta por diferentes geometrías, con el objetivo de identificar aquellas que afectan en mayor medida a las distintas funciones celulares. Los resultados de las simulaciones mostraron cómo la célula alteraba su comportamiento (velocidad de migración, adhesión, proliferación, etc.) en función del tipo de geometría con la que contactaba. (Carlier et al., 2017).

Debido al elevado coste (tanto de tiempo como de recursos) que supone la experimentación celular, añadido a la complejidad de ciertos procesos celulares, surge la necesidad de conseguir modelos teóricos que puedan predecir el comportamiento de la célula en función del entorno en que se encuentra. En esta línea, distintos trabajos han relacionado los estímulos mecánicos a los que se encuentra sometida la célula con el comportamiento de la misma. Desde la teoría inicial de Pauwels (1960), se han ido desarrollando nuevas teorías (Carter et al., 1988; Claes and Heigle, 1999), más complejas, que estudian cómo la distribución de deformaciones y tensiones en la célula modifican la diferenciación celular y otros procesos celulares (Prendergast and Huskies, 1997; García-Aznar et al., 2006; Gómez Benito et al., 2005). Estos trabajos centran la atención en la deformación de la célula y la matriz extracelular en la que se encuentra, haciendo hincapié en la deformación volumétrica y la asociada al cambio de forma (segundo invariante del tensor desviador de deformaciones).

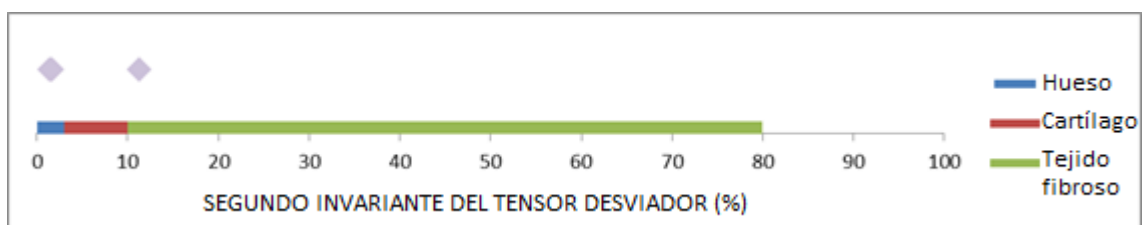


Figura 1. Diferenciación celular en función del segundo invariante del tensor de desviador de deformaciones en el núcleo (Gómez Benito et al., 2005).

Tal y como se observa en la Figura 1, los estudios más recientes han sido capaces de establecer un rango de deformaciones asociadas a la diferenciación en distintos tipos de células (óseas, cartilaginosa o células de tejido fibroso).



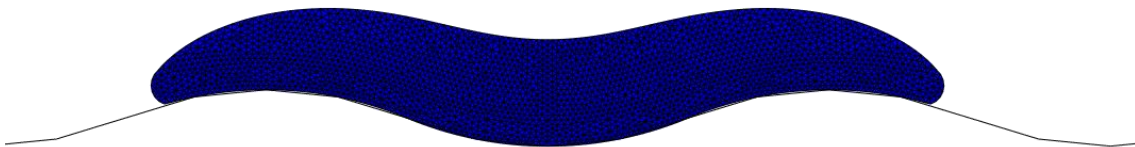
A pesar de que estas investigaciones y trabajos han conseguido notables avances, no se ha logrado entender por completo el proceso por el cual la célula reacciona de una forma u otra ante estos estímulos mecánicos. Aunque se han publicado modelos que pueden predecir en cierta forma el comportamiento de la célula en función de ciertas variables (Heydari et al., 2017; Hulsman et al., 2015), por lo que nosotros sabemos, no se ha estudiado la relación entre cómo la célula siente e interpreta la topología del sustrato en el que se encuentra y los fenómenos que ocurren a nivel interno de la célula.

## 1.2. Objetivo y alcance

Nuestro objetivo es, por tanto, entender cómo la topología del sustrato modifica la distribución de tensiones y deformaciones dentro de las distintas partes de la célula y a su vez cómo la célula modifica su respuesta activa ante el estado tensional provocado por esta geometría, para entender cuál es su papel en los distintos procesos celulares (proliferación, diferenciación, migración y muerte celular).

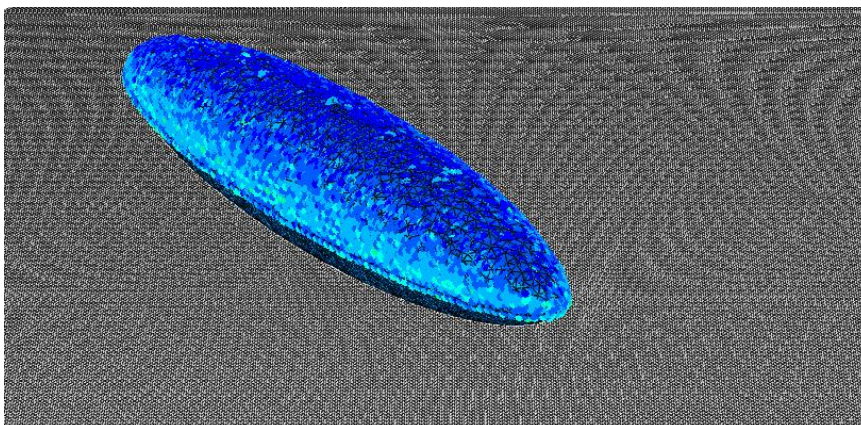
Para ello, se va a simular la interacción entre una célula y diferentes sustratos y estudiar los resultados desde un enfoque puramente mecánico, contrastando dichos resultados con experimentos *in vitro* (Carlier et al., 2017). Se pretende así relacionar las variables mecánicas obtenidas mediante las simulaciones con los comportamientos observados durante la experimentación, comprobando la validez del modelo computacional. Entender la respuesta celular ante distintas topologías puede ayudar en el diseño de implantes y en Ingeniería de Tejidos, ya que el modelo elaborado podrá dar un paso para predecir el comportamiento de las células ante distintos acabados superficiales de prótesis y geometrías de sustitutos de hueso o cartílago (scaffolds). Por otro lado, la posibilidad de disponer de un modelo *in silico* de la respuesta celular ante distintas topologías ayudará en diseño de nuevos experimentos *in vitro*, ya que será posible probar una gran cantidad de ellas antes de realizar los experimentos descartando los diseños menos adecuados y priorizando aquellos con resultados más prometedores.

En el plano computacional, esta simulación representa un gran reto, ya que las características geométricas del sustrato, unidas al comportamiento no lineal de la célula, hacen que sea complejo establecer el contacto entre ambas partes de forma estable y uniforme.



*Figura 2. Simulación en 2D de la interacción entre un sustrato ondulado y una célula..*

Para ello, se ha partido de simulaciones en 2D (Figura 2) con el objetivo de ajustar algunos parámetros (como el tipo de interacción: cohesiva, con fricción, etc.). En paralelo, se han probado distintas técnicas de cálculo y mallado en modelos simples en 3D (Figura 3): conversión de los elementos a partículas (SPH), remallado, estudios de sensibilidad de mallado, utilización de distintos tipos de malla (tetraédrica, hexaédrica), entre otros.



*Figura 3. Simulación del contacto de la célula con una superficie plana por medio de la conversión a partículas.*

## 2. Materiales y métodos

Para la simulación partimos de los experimentos desarrollados por el grupo de investigación de la Universidad de Maastricht, en los cuales se estudió el comportamiento de células mesenquimales humanas (hMSCs) al disponer las mismas en sustratos con distintas geometrías de acabado superficial (a escala micrométrica) (Unadkat et al., 2011).

Los experimentos constaban de un dispositivo de medición de alto rendimiento (TopoChip), en el cual se alojaba una amplia librería de geometrías distintas de sustratos (2176 sustratos), tal y como se representa en la Figura 4. Además de las geometrías de la librería, se añadieron varias celdas con superficie plana para controlar y comparar el comportamiento celular.

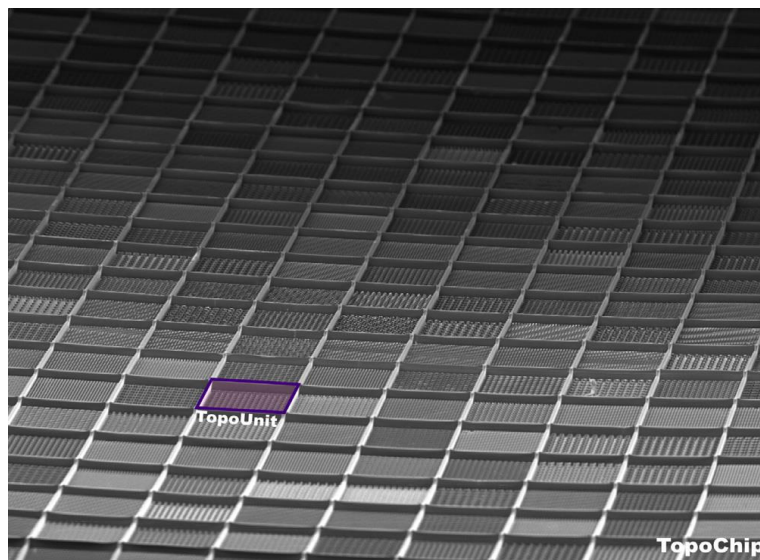


Figura 4. Dispositivo de medición (TopoChip) utilizado en la experimentación. Cada una de las celdas en las que se encuentra dividido (TopoUnit) corresponde a un sustrato distinto (Hulsman et al., 2015).

Las geometrías de los sustratos fueron creadas mediante una combinación aleatoria de figuras geométricas simples de distintos tamaños (Figura 5).

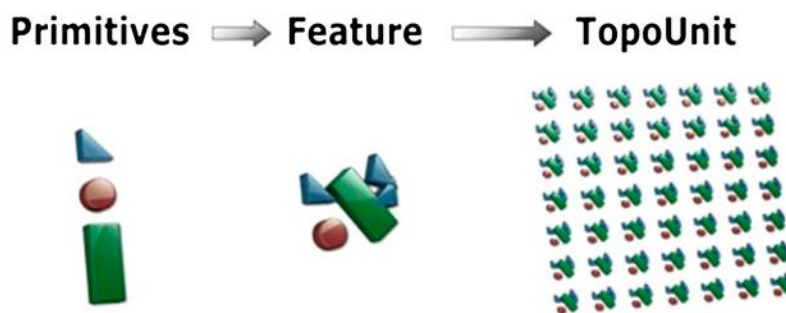


Figura 5. Proceso de generación de las geometrías de los sustratos (Hulsman et al., 2015).



Cada uno de los sustratos (TopoUnit) tiene unas dimensiones de  $280\ \mu\text{m} \times 280\ \mu\text{m}$ , con una altura de relieve de  $5\ \mu\text{m}$ .

Una vez diseñadas, las diferentes geometrías se construyeron mediante el estampado en caliente de una capa de ácido poliláctico sobre un molde de silicona que tenía la forma del negativo de la geometría a crear.

En cada TopoUnit se introdujeron las células mesenquimales con una concentración de 4000 células por  $\text{cm}^2$ . Tras esperar un tiempo a que el comportamiento de éstas se estabilizara, se enfocó el TopoChip con un microscopio de fluorescencia para inspeccionar visualmente las diferencias de comportamiento entre las células de las distintas celdas.

Al analizar el comportamiento de las células (Hulsman et al., 2015) en los sustratos se aplicaron técnicas de estadística para hallar la relación entre determinados patrones geométricos (distancia entre relieves, factor de forma de los relieves, etc.) y la respuesta celular ante esos estímulos (forma del núcleo, alineación de la célula, etc.). Este análisis perseguía obtener las geometrías concretas (*hits*) que estimulaban una respuesta determinada en la célula. Para ello, se ordenaron los sustratos en función de cómo afectaban a cada una de las variables celulares analizadas.

Así, se llegó a establecer ciertas relaciones entre algunas variables geométricas (factor de forma del núcleo) con características geométricas concretas del sustrato (espacio entre relieves confinado y elongado). A su vez, también se vio cómo ciertas variables (cantidad de ADN en la célula) no estaban influidas por la topografía del sustrato.

Siguiendo la línea de esta investigación, se realiza el análisis mediante software de elementos finitos del entorno de la simulación experimental, con el objetivo de contrastar los resultados *in-vitro* con los obtenidos mediante el análisis computacional.

La simulación consta de una célula (compuesta por citoplasma y núcleo) y cuatro sustratos con distintas geometrías superficiales. Se simula la interacción entre la célula y cada sustrato de forma independiente.

Los sustratos han sido creados en base a los modelos proporcionados por el grupo de investigación, respetando las dimensiones y forma de los mismos. Para ello se ha utilizado SOLIDWORKS (Dassault Systèmes, Francia), programa de CAD. Para la simulación del comportamiento de la célula se ha empleado el programa ABAQUS 6.14-1 (Simulia, E.E.U.U), herramienta de cálculo computacional basada en el método de elementos finitos (FEA).

## 2.1. Geometría y malla

### 2.1.1. Geometría

La geometría de la célula se ha creado a partir de las mediciones proporcionadas por los investigadores de la Universidad de Maastricht, tanto para células sobre superficie plana, como sobre superficie experimental. Dichas medidas son  $122\ \mu\text{m}$  de largo y  $8\ \mu\text{m}$  de ancho para las células sobre el sustrato experimental (Figura 6 a) y  $147\ \mu\text{m}$  de largo y  $22\ \mu\text{m}$  de ancho para las células sobre superficie plana (Figura 6 b).



Figura 6. Medición de las dimensiones de la célula sobre un sustrato experimental (a) y sobre sustrato plano (b). Ambas imágenes corresponden a una superficie de  $280\ \mu\text{m} \times 280\ \mu\text{m}$  (Hulsman et al., 2015).

Por su parte, las medidas del núcleo de la célula se han estimado en  $14\ \mu\text{m}$  de largo por  $7,5\ \mu\text{m}$  de anchura.

Así, la célula a simular presenta el aspecto que se observa en la Figura 7. El citoplasma se ha simulado como un semielipsoide con base plana, mientras que el núcleo tiene una forma elipsoidal perfecta. Las dimensiones son las que aparecen en la Figura 7, situándose el núcleo a  $2\ \mu\text{m}$  de distancia entre su centro y la base del citoplasma.

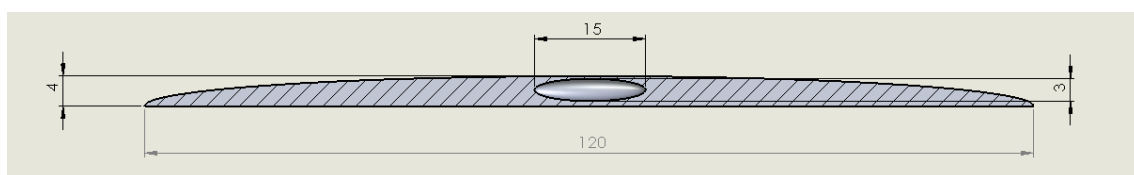


Figura 7. Croquis y dimensiones, en  $\mu\text{m}$ , de la célula utilizada en la simulación.

Partiendo de las medidas de los sustratos experimentales utilizados en la investigación, se han generado cuatro sustratos distintos para simular la interacción de la célula con los mismos.

Todos ellos comparten una base cuadrada plana de  $280\ \mu\text{m}$  de lado, con una altura de relieve de  $5\ \mu\text{m}$ . Las diferencias entre ellos estriban en la geometría en planta de dichos relieves, así como en la separación entre ellos.

#### Matriz 1

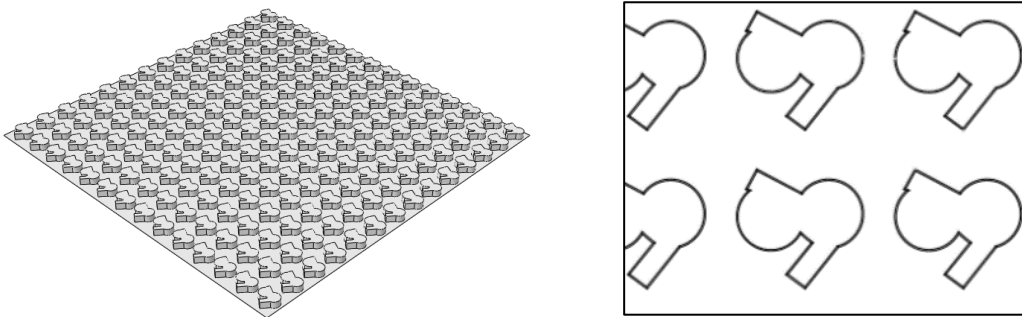


Figura 8. Matriz #1. Vista en perspectiva y en planta.

En esta matriz (Figura 8) el espacio entre relieves, donde se asentará la célula, es de unos  $5\ \mu\text{m}$  (en su parte más estrecha).

#### Matriz 2

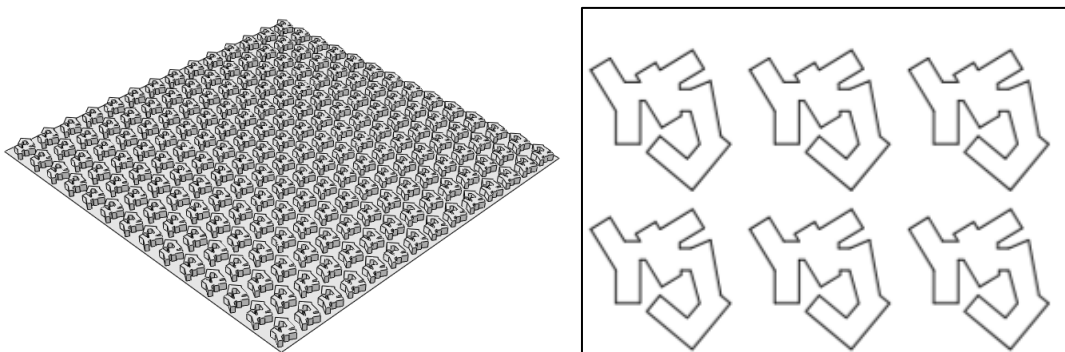


Figura 9. Matriz #2. Vista en perspectiva y en planta.

El espacio mínimo entre relieves en el caso de esta matriz (en la dirección de colocación de la célula) es de unos 2,5  $\mu\text{m}$  (Figura 9).

### Matriz 3

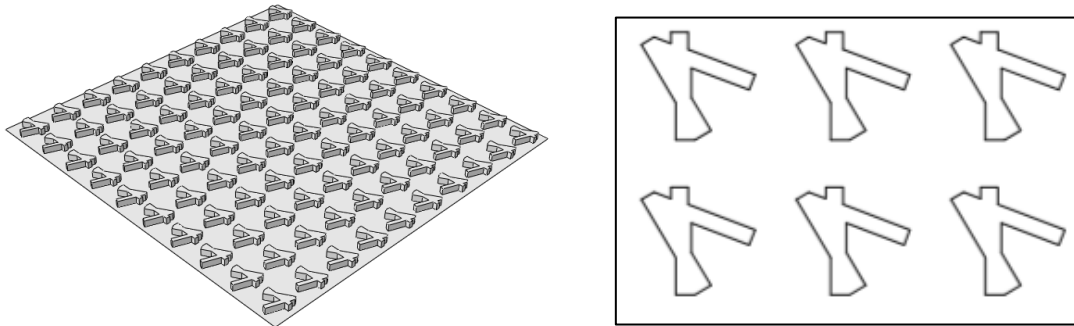


Figura 10. Matriz #3. Vista en perspectiva y en planta.

Para la dirección de colocación de la célula el espacio mínimo entre relieves es de, aproximadamente, 8,6  $\mu\text{m}$  (Figura 10).

### Matriz 4

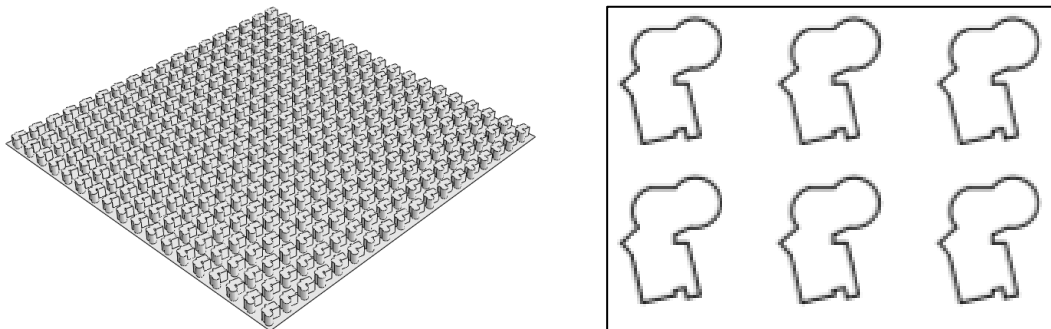


Figura 11. Matriz #4. Vista en perspectiva y en planta.

En el caso de esta matriz (Figura 11) el espacio mínimo entre relieves en la dirección de colocación de la célula es de unos 2,6  $\mu\text{m}$ .

### 2.1.2. Materiales

La célula se ha modelado como un material hiperelástico Neo-Hookeano (Serrano-Alcalde et al., 2017), distinguiendo dentro de ella el citoplasma y el núcleo, al tener éstos distintas propiedades. El comportamiento de dicho material viene dado por su función de densidad de energía de deformación:

$$\Psi = \frac{1}{D_1} (J - 1)^2 + C_1 (\tilde{I}_1 - 3) \quad \text{Ec. 1}$$

Siendo  $J$  el jacobiano del determinante del tensor gradiente de deformación y  $\tilde{I}_1$  el primer invariante de la parte desviadora (isocórica) del tensor de deformación de Cauchy por la izquierda. Donde el tensor de deformación de Cauchy y su parte desviadora se definen:

$$\begin{aligned} \mathbf{b} &= \mathbf{F}\mathbf{F}^T = J^{2/3}\tilde{\mathbf{b}} \\ \tilde{\mathbf{b}} &= J^{-2/3}\mathbf{b} \end{aligned} \quad \text{Ec. 2}$$

A su vez, los coeficientes  $C_1$  y  $D_1$  se relacionan con las propiedades del material elástico mediante:

$$C_1 = \frac{G}{2} \quad D_1 = \frac{2}{K} \quad \text{Ec. 3}$$

Con:

$$G = \frac{E}{2(1+\nu)} \quad K = \frac{E}{3(1-2\nu)}$$

Siendo  $E$  el módulo elástico y  $\nu$  el coeficiente de Poisson del material.

El citoplasma y el núcleo se han simulado como materiales distintos, ambos isotrópicos e hiperelásticos. El núcleo se ha considerado diez veces más rígido que el citoplasma, de acuerdo con los trabajos previos (Lammerding J., 2011.). Para definirlos, basta con los valores del módulo de elasticidad y del coeficiente de Poisson recogidos en la Tabla 1.

	Citoplasma	Núcleo
Módulo elástico (kPa)	1	10
Coefficiente De Poisson	0,4	0,4

Tabla 1. Propiedades de los materiales de la célula (Lammerding J., 2011; Serrano-Alcalde et al., 2017).

Los sustratos se han simulado como sólidos rígidos, ya que sus propiedades mecánicas son varios órdenes de magnitud superiores a las de la célula.



### 2.1.3. Mallado

La célula (tanto citoplasma como núcleo) ha sido mallada con elementos tetraédricos, al ser éstos los que mejor se adaptan a la geometría semielipsoidal de la misma.

Para determinar qué tipo de elemento utilizar (tetraedro lineal o cuadrático), se ha realizado un estudio de sensibilidad de mallado. En dicho estudio se simularon varias mallas con distintos sustratos, empleando los parámetros de mallado de la Tabla 2.

Al analizar los resultados, se comprobó que, si bien la malla cuadrática proporcionaba unos resultados algo mejores, el coste computacional asociado a dicha malla no compensaba la diferencia en los resultados. Así, la malla elegida es la compuesta por tetraedros lineales.

	Tipo de elemento	
	Lineales	Cuadráticos
Tamaño elemento	0,55 $\mu\text{m}$	0,8 $\mu\text{m}$
Número elementos	100.000	36.000
Número nodos	21.000	56.000

Tabla 2. Parámetros de mallado de la célula (el número de nodos y de elementos es aproximado, varía según el caso a simular).

Las dimensiones de la malla del sustrato son acordes a las del mallado de la célula: un tamaño aproximado de 0,55  $\mu\text{m}$  para el caso de discretización lineal de la célula y alrededor de 0,8  $\mu\text{m}$  en el caso de utilizar una malla cuadrática en ella. Dado que el sustrato posee un módulo elástico varios órdenes de magnitud superior al de la célula, éste se ha simulado mediante elementos rígidos bidimensionales, es decir, sin espesor.



## 2.2. Condiciones de contorno y cargas

A la hora de simular el contacto entre la célula y el sustrato, debido a la complejidad de la geometría y al comportamiento de la célula (no linealidades tanto en desplazamientos como en deformaciones), se ha empleado la hipótesis de grandes deformaciones.

Debido las grandes deformaciones, y, especialmente, a las dificultades que presenta el contacto entre la célula y la matriz, se ha calculado la simulación mediante ABAQUS/Explicit (cálculo explícito), ya que el cálculo mediante ABAQUS/Standard (cálculo implícito) presentaba problemas de convergencia. A la hora de discretizar los elementos de la simulación se ha tenido en cuenta el tipo de cálculo que se iba a realizar, ya que el cálculo explícito es más sensible a los cambios e irregularidades en la malla.

A partir de los resultados experimentales, se ha visto que la célula contacta con la base del sustrato, es decir, se sitúa entre los relieves de la matriz (Hulsman et al., 2015).

Para poder simular esta interacción contraemos la célula de tal forma que quepa entre los relieves del sustrato. Dado el paralelismo existente entre la contracción celular y la contracción térmica, se ha simulado la contracción celular mediante un coeficiente de expansión térmica (isótropo y constante en toda la célula) y un decremento de temperatura. La contracción experimentada por la célula en esta situación depende del sustrato en particular, al tener todos ellos distinta separación entre relieves. Los valores de contracción se encuentran entre el 55% (relieves más espaciados, correspondiente a las matrices #1 y #3) y el 75% (menor separación entre relieves, matrices #2 y #4).

Así, se parte de la célula con sus dimensiones iniciales, situada unos 2  $\mu\text{m}$  por encima de la cara superior del sustrato, de tal forma que no se establezca ningún tipo de contacto en este paso de la simulación (Figura 12), y se procede a contraerla hasta alcanzar las dimensiones requeridas. Este paso de carga se realiza tan sólo a efectos de establecer el contacto con el sustrato y el relieve del mismo.

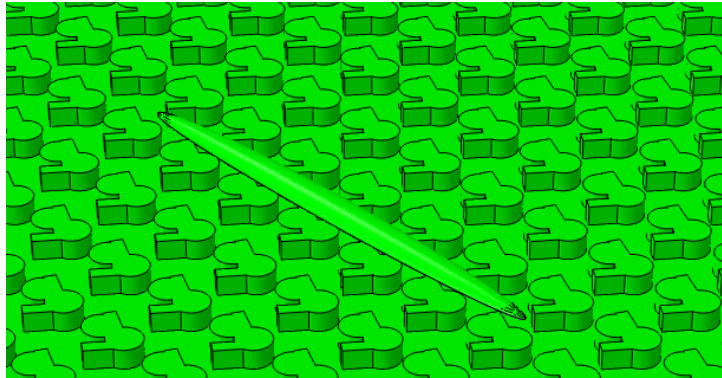


Figura 12. Situación de la célula al inicio de la simulación.

Una vez la célula se ha contraído lo suficiente (Figura 13) se introduce una fuerza volumétrica en todo el modelo que hace descender a la misma hasta establecer contacto con el sustrato. El valor de dicha fuerza en este caso es de  $0,015 \text{ pN}/\mu\text{m}^3$ .

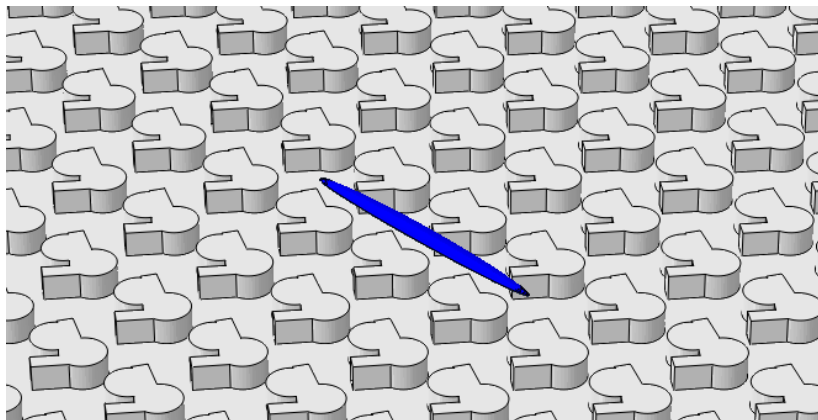


Figura 13. Célula contraída.

El valor de la fuerza volumétrica para conseguir el desplazamiento se ha obtenido a partir de sucesivas iteraciones. Se ha optado por una fuerza de menor magnitud para evitar, en la medida de lo posible, el efecto de las fuerzas de inercia asociadas, que ocasionaban problemas de contacto. A su vez, se ha prolongado la duración de este paso de cálculo hasta que dichas fuerzas inerciales han sido amortiguadas y la célula se ha asentado de forma estable en la base de la matriz.

El contacto entre ambas superficies se supone sin fricción para facilitar la adaptación de la célula, siendo el sustrato la superficie maestra y la célula, la esclava. Si bien es cierto que en los experimentos la célula presenta una cierta adhesión al sustrato, ante los problemas presentados al simular la interacción mediante un contacto cohesivo (Cóndor, M. and J. M. García-Aznar, 2017) se ha optado por

considerar un contacto sin fricción y sustituir esa adhesión por una fuerza volumétrica que mantenga el contacto entre la célula y la matriz durante la expansión de la célula.

Cuando el contacto entre ambos elementos es estable y uniforme a lo largo de su superficie (Figuras 14 y 15), se procede a expandir progresivamente la célula, estableciéndose ahora el contacto entre ésta y las paredes de los relieves. Esta es la parte en la que se modela el contacto observado durante la experimentación, al depender éste de la geometría de los relieves del sustrato.

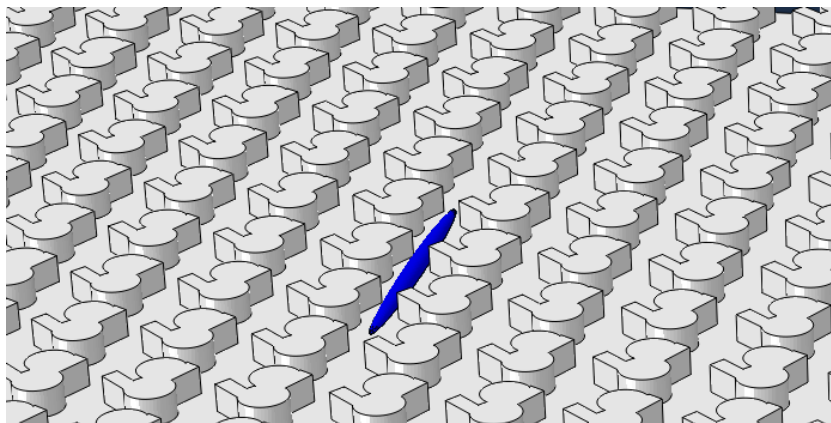


Figura 14. Contacto estable entre célula y sustrato, previo a la expansión.

Cabe destacar que, con el objetivo de asegurar un buen contacto con la base del sustrato, se ha aumentado el valor de la fuerza volumétrica (unos tres órdenes de magnitud mayor, alcanzando un valor de  $15 \text{ pN}/\mu\text{m}^3$ ), contrarrestando así la tendencia a separarse del sustrato que mostraba en las primeras simulaciones (Figura 16). Esta fuerza volumétrica se encuentra dentro del orden de magnitud de la fuerza que realmente sufre la célula por su propio peso, simulando en este paso de carga el estado real de contacto de la célula con el sustrato.

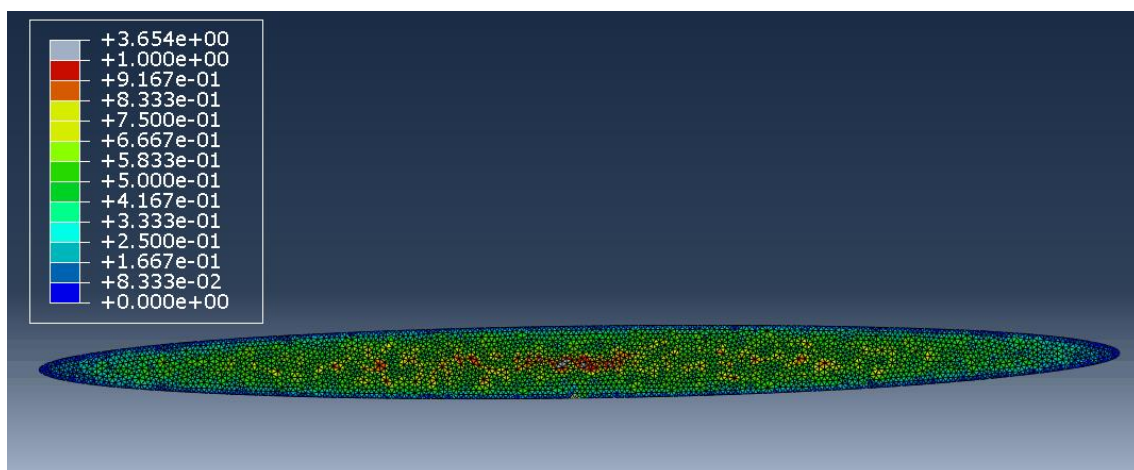


Figura 15. Distribución de la presión de contacto, en Pa, a lo largo de la base de la célula. (Matriz #1).

Así, este valor de la fuerza volumétrica pretende simular las condiciones reales de la experimentación *in vitro* (peso propio de la célula).

Durante toda la simulación, el sustrato se fija para impedir su movimiento.

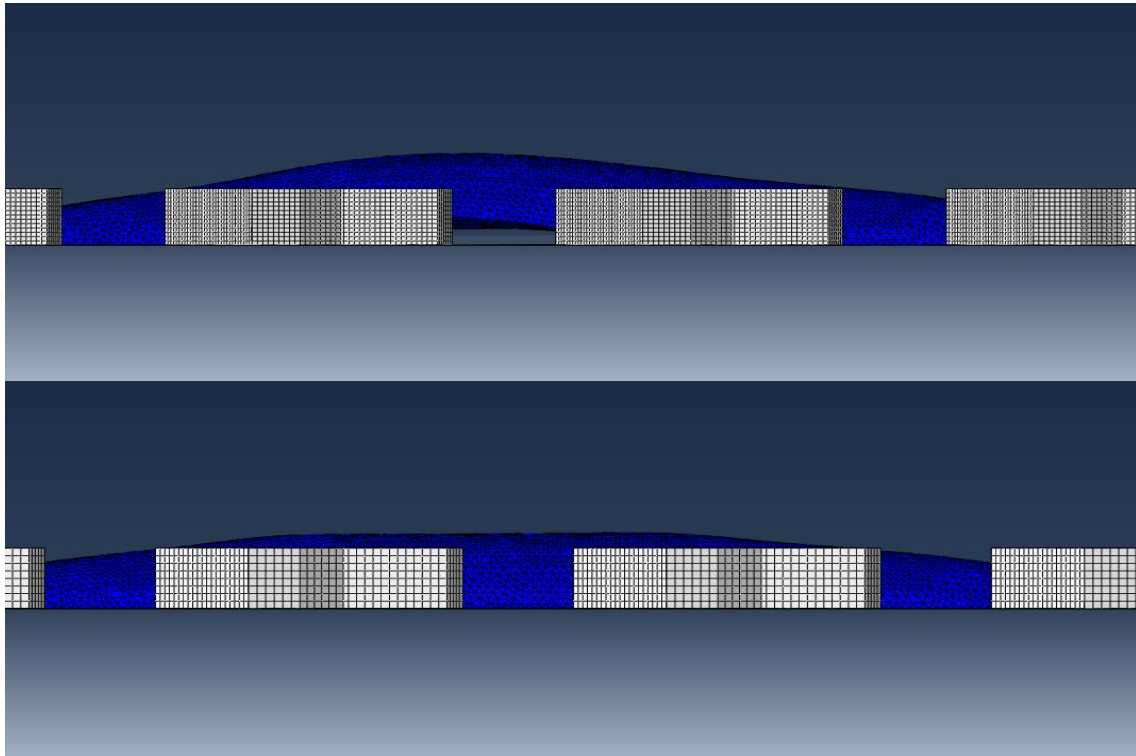


Figura 16. Influencia de la fuerza volumétrica en el contacto: arriba, una fuerza de  $1,5 \text{ pN}/\mu\text{m}^3$ ; abajo, una fuerza de  $15 \text{ pN}/\mu\text{m}^3$ .

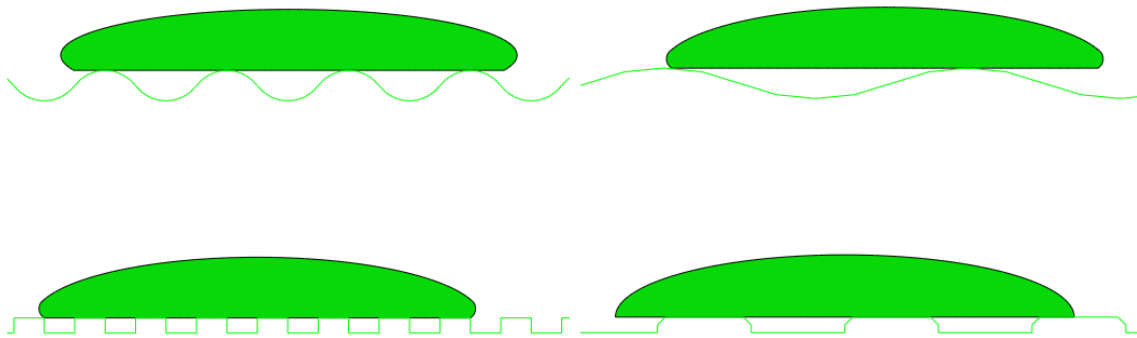
Hay que tener en cuenta que en las simulaciones llevadas a cabo únicamente se ha estudiado la interacción de la célula en una dirección (la más desfavorable, con menor espacio entre relieves), quedando por estudiar el comportamiento de la célula en contacto con los relieves situados en la dirección perpendicular a la estudiada.

### 3. Resultados

#### 3.1. Simulación en 2D

Para poder ajustar el tipo de interacción entre la célula y el sustrato, además de los parámetros del contacto, se comenzó con la simulación en 2D de una célula semielipsoidal en contacto con sustratos con distintos tipos de geometría (Figura 17). Asimismo, se probó con diferentes tipos de contacto: contacto con fricción, contacto cohesivo y contacto sin fricción; siendo este último el elegido, al presentar menos problemas para las simulaciones y obtener resultados satisfactorios desde el punto de vista biológico.

En estas primeras simulaciones se modeló la célula sin núcleo; es decir, se consideró el núcleo con las mismas propiedades que el citoplasma. Dado que el objetivo de estas simulaciones era conseguir unos valores iniciales para modelar el contacto entre matriz y célula, esta aproximación demostró ser suficientemente precisa. Como ya se ha mencionado anteriormente, en los cálculos se empleó la hipótesis de grandes deformaciones (NLGEOM: ON, en ABAQUS). No obstante, al tratarse de geometrías más sencillas y que, por tanto, presentaban menos problemas de contacto, se realizaron las simulaciones en ABAQUS/Standard (cálculo implícito).



*Figura 17. Geometrías de los sustratos utilizados en las simulaciones en 2D.*

En la Figura 18 se presentan los resultados de las simulaciones de contacto en 2D entre la célula y los sustratos de la Figura 17.

Cabe destacar que el modelo de contacto cohesivo, a pesar de ser el más aproximado a la simulación experimental, se descartó por los problemas de convergencia que se observaron (Figura 19). Se simuló la elongación de la célula con contacto cohesivo con el sustrato. Durante esta simulación se observó que la célula cambiaba considerablemente su configuración mientras se adaptaba al sustrato, no

pudiéndose lograr así la convergencia. Sólo se consiguieron buenos resultados cuando la célula no variaba tan apenas su posición inicial. Sin embargo, nuestro objetivo es ver el efecto que sobre la célula tiene adaptarse a la topología del sustrato, proceso en el que la célula sufre importantes cambios de configuración.

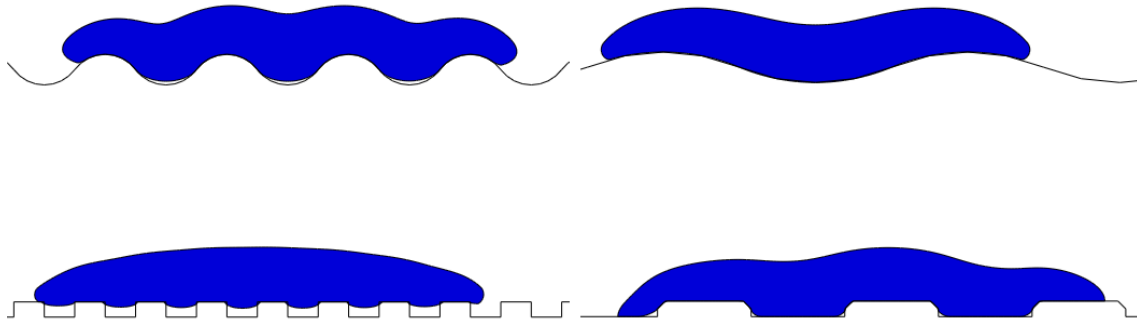


Figura 18. Resultados de la simulación de la interacción entre la célula en 2D y los sustratos creados arbitrariamente.

El contacto cohesivo ha sido usado anteriormente para simular el contacto entre célula y sustrato, pero cuando la superficie de contacto apenas variaba (Cóndor, M. and J. M. García-Aznar, 2017). La notable diferencia de geometría entre ambos casos hace que sea complicado aplicar este tipo de contacto.

LE, Max. In-Plane Principal  
(Avg: 75%)

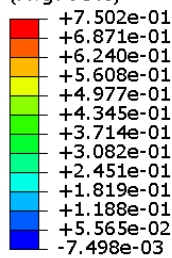


Figura 19. Simulación del contacto cohesivo sobre un sustrato ondulado (campo de deformaciones máximas en el plano).

Por otra parte, las simulaciones del contacto sin fricción con los cuatro sustratos de la Figura 17 sirvieron para ajustar los valores de la fuerza volumétrica, utilizados como valores de partida en las posteriores simulaciones en 3D. Esta fuerza volumétrica se estimó en unos  $15 \text{ pN}/\mu\text{m}^3$ .

### 3.2. Simulación en 3D

En primer lugar, se comenzó simulando el contacto entre una célula, ahora ya con núcleo, sobre un sustrato liso (Figura 20). En este caso partimos de la geometría de una célula en suspensión, esférica, de diámetro  $30\ \mu\text{m}$ .

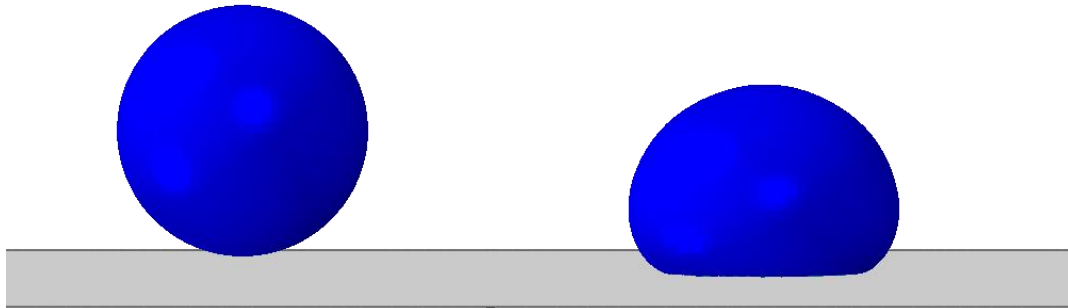


Figura 20. Simulación del contacto entre una célula esférica y un sustrato plano. Configuración indeformada (izquierda) y deformada (derecha).

Así, se comprobaron y ajustaron los valores de los parámetros de contacto obtenidos mediante las simulaciones en 2D.

En la Figura 21 se presenta la distribución de la presión de contacto en la base de la célula. Como se ve, se ha logrado un contacto uniforme en toda la superficie con presiones en torno a  $500\ \text{Pa}$  en la parte central de la base de la célula.

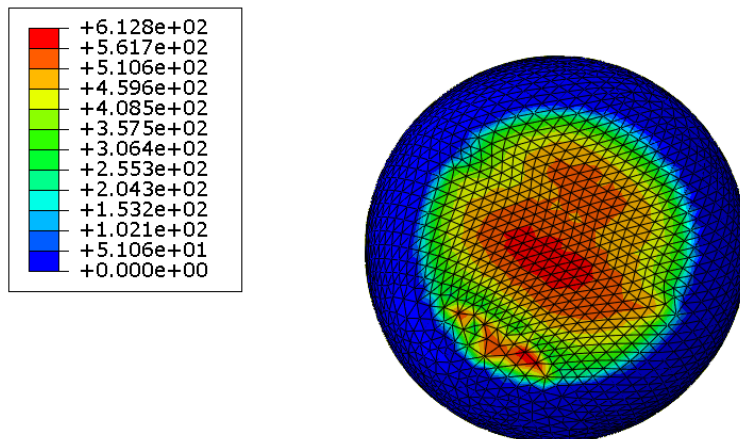


Figura 21. Distribución de la presión de contacto, en Pa, en la base de la célula esférica en contacto con el sustrato plano.

A partir de los valores obtenidos de la simulación del contacto entre la célula esférica y el sustrato plano, se simuló el contacto entre una célula semielipsoidal (sin núcleo) y los sustratos experimentales.

Las primeras simulaciones se realizaron en ABAQUS/Standard (cálculo implícito). En estas simulaciones se probaron distintas funciones: remallado, conversión a partículas (SPH), distintos tipos de malla, etc. Sin embargo, ante los problemas de convergencia que presentaba el contacto, se comenzó a simular en ABAQUS/Explicit (cálculo explícito).

Una vez logrado el contacto entre la célula semielipsoidal y los sustratos (Figura 22) se añadió el núcleo y se afinaron las mallas, con el objetivo de obtener resultados válidos para comparar con los de la simulación experimental.

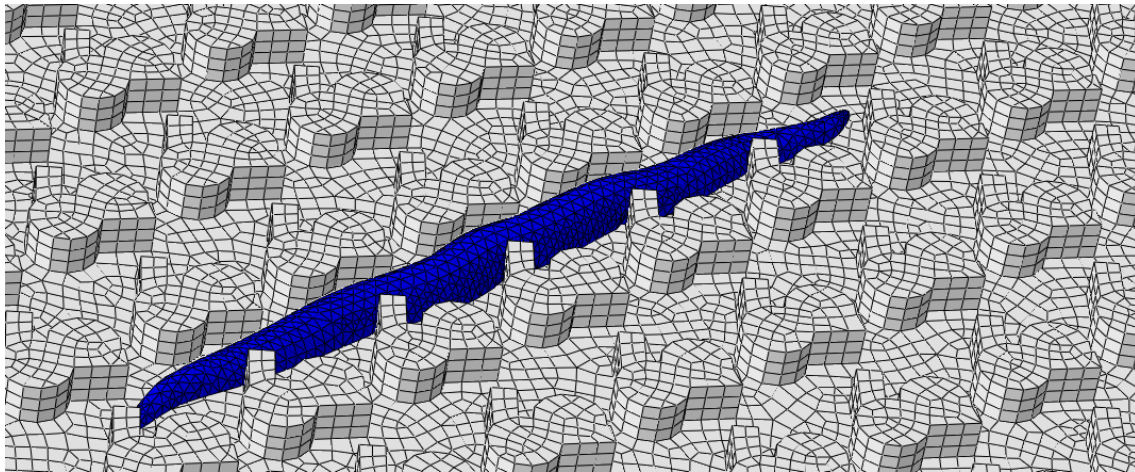


Figura 22. Simulación del contacto entre célula y sustrato mediante ABAQUS/Explicit.

### 3.2.1. Análisis de resultados

Vamos a estudiar distintas variables mecánicas tanto en el citoplasma como en el núcleo. De especial interés es el estudio de estas solicitaciones en el núcleo ya que se cree que son estas las que rigen distintos procesos celulares como la diferenciación, proliferación y muerte celulares. De hecho cambios en la forma del núcleo se han relacionado con modificaciones en el desarrollo, en la fisiología y en ciertos procesos patológicos (Dahl et al., 2009).

Dado que de las cuatro simulaciones sólo una alcanzó la convergencia completa (matriz #3), será en ésta en la que se centre el estudio de las variables mecánicas, comparando los resultados de la simulación con el comportamiento de la célula en contacto con un sustrato plano.

Los resultados de las demás simulaciones, al no alcanzar la convergencia completa, sólo podrán ser analizados y comparados en términos cualitativos, al estar influidos por la contracción impuesta en el cálculo.

Dentro de las simulaciones que no han alcanzado la convergencia completa, debido a la importante diferencia del tamaño del espacio entre relieves entre unos sustratos y otros, se van a analizar los resultados distinguiendo las matrices en función de esta

variable. Así, la matriz #1, que cuenta con un espacio entre relieves superior a las otras dos ( $5\ \mu\text{m}$ ), alcanzó un 75% de expansión. Las matrices #2 y #4, con un espacio entre relieves más reducido ( $2,5\ \mu\text{m}$  y  $2,6\ \mu\text{m}$ , respectivamente), alcanzaron alrededor del 25% de expansión.

### Matriz #3

En la Figura 23 se presenta el aspecto de la deformada al final de la simulación para la matriz #3. Como se ve, la célula se ha adaptado a la geometría de los relieves, adaptando su forma.

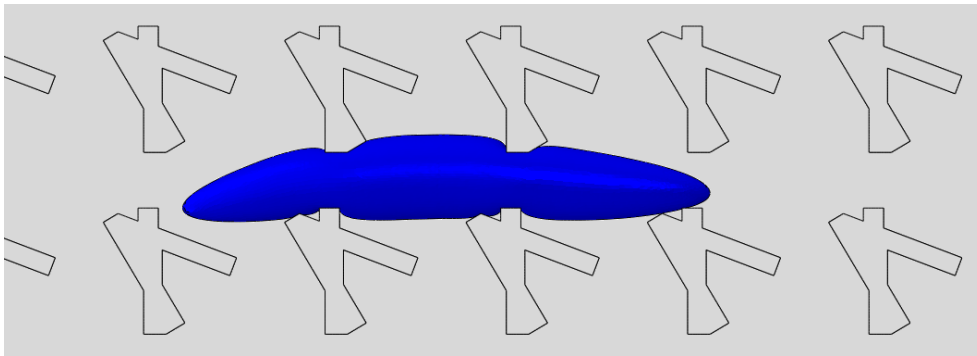


Figura 23. Deformada de la célula en contacto con la matriz #3.

La distribución de presiones de contacto mostrada en la Figura 24 indica que, de igual forma que en el caso de la simulación de la célula esférica sobre sustrato plano, el contacto es uniforme a lo largo de la base de la célula.

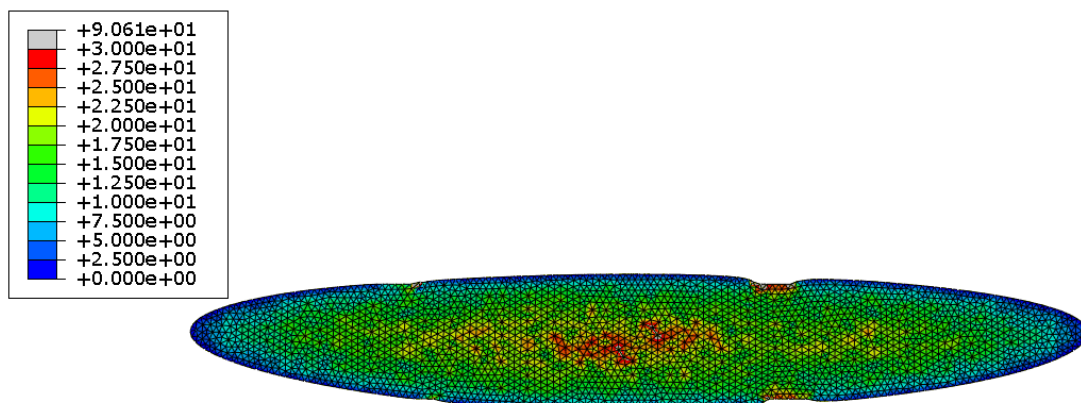


Figura 24. Distribución de la presión de contacto, en Pa, en la base de la célula en la simulación de la matriz #3.

La presión en la mayor parte de la base se sitúa en torno a los 15Pa, se observa una pequeña concentración de tensiones en la parte central de la célula con tensiones de unos 30 Pa. Sin embargo, las mayores concentraciones de tensión se producen en la parte lateral de la célula, en la zona de contacto con las paredes laterales de los relieves del sustrato.

A continuación se presentan las distribuciones de tensiones principales máxima y mínima en la célula.

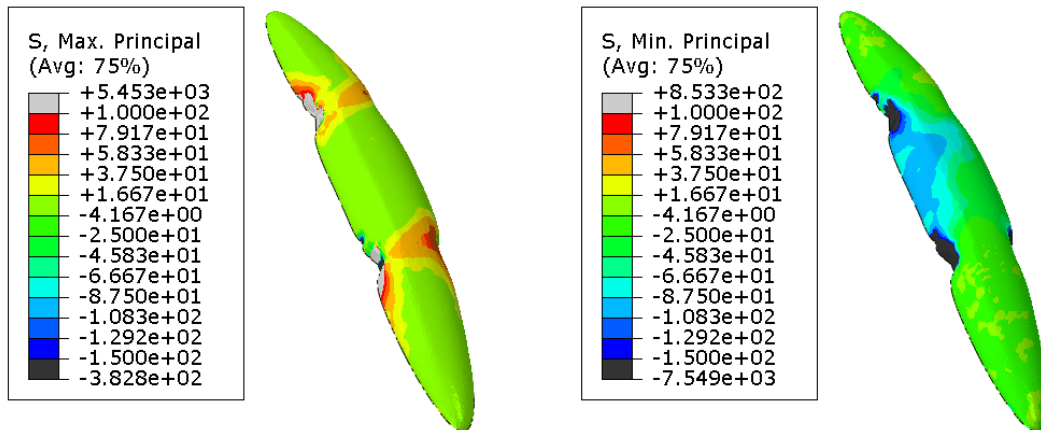


Figura 25. Distribución, en Pa, de la tensión principal máxima (izquierda) y la tensión principal mínima (derecha) en el citoplasma de la célula en contacto con la matriz #3.

Al analizar la distribución de las tensiones principales en el citoplasma (Figura 25) se observa que la tensión principal máxima toma un valor de unos -20 Pa en la mayor parte del mismo, alcanzándose los valores máximos en las zonas de contacto con la superficie lateral de los relieves del sustrato, donde toma valores positivos. La tensión principal mínima toma un valor muy similar en gran parte del citoplasma. Los valores máximos (más negativos) de la tensión principal mínima se ubican también en la zona de contacto con los relieves del sustrato. Estos valores de tensiones principales indican que el citoplasma se encuentra sometido a un estado de compresión en su mayor parte.

Como se aprecia en la Figura 26, la tensión principal mínima es notablemente inferior en el núcleo. Esto indica que el núcleo se encuentra en un estado de mayor compresión que el citoplasma.

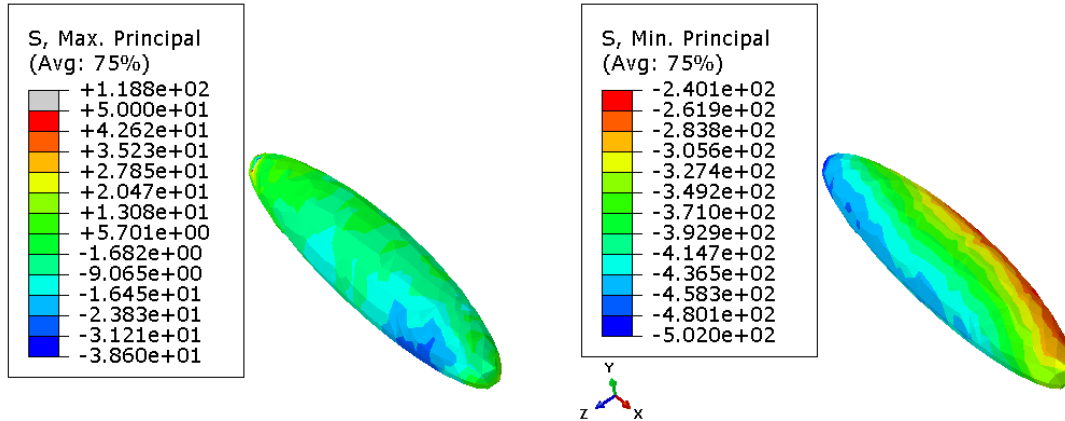


Figura 26. Distribución, en Pa, de la tensión principal máxima (izquierda) y la tensión principal mínima (derecha) en el núcleo de la célula en contacto con la matriz #3.

En la Figura 27 se muestra una vista de la distribución de la tensión principal máxima en las zonas en contacto con la superficie lateral del relieve.

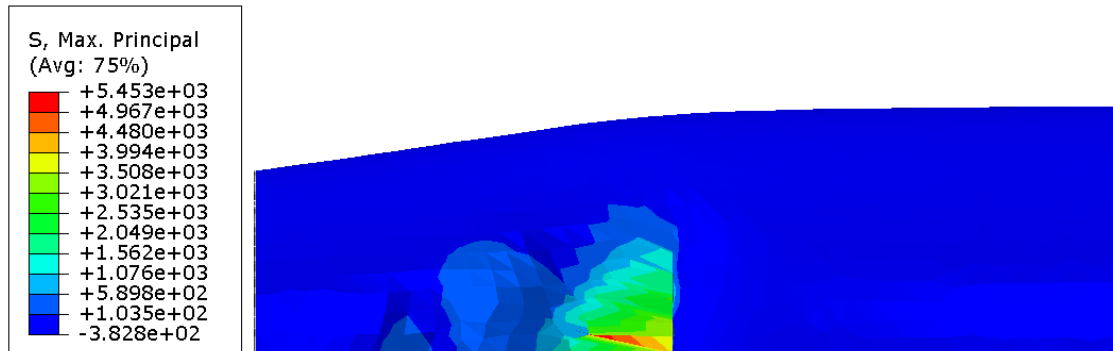


Figura 27. Distribución de la tensión principal máxima, en Pa, en una de las zonas de la célula en contacto con la superficie lateral del relieve de la matriz #3.

Como se ve, hay una concentración de tensiones en la zona en contacto con la arista viva del sustrato, alcanzándose ahí los valores máximos.

Una vez analizada la distribución de tensiones, pasamos ahora a analizar las deformaciones, centrandose especialmente el estudio en las deformaciones del núcleo.

En la Figura 28 se representan las deformaciones principales máxima y mínima en el núcleo de la célula.

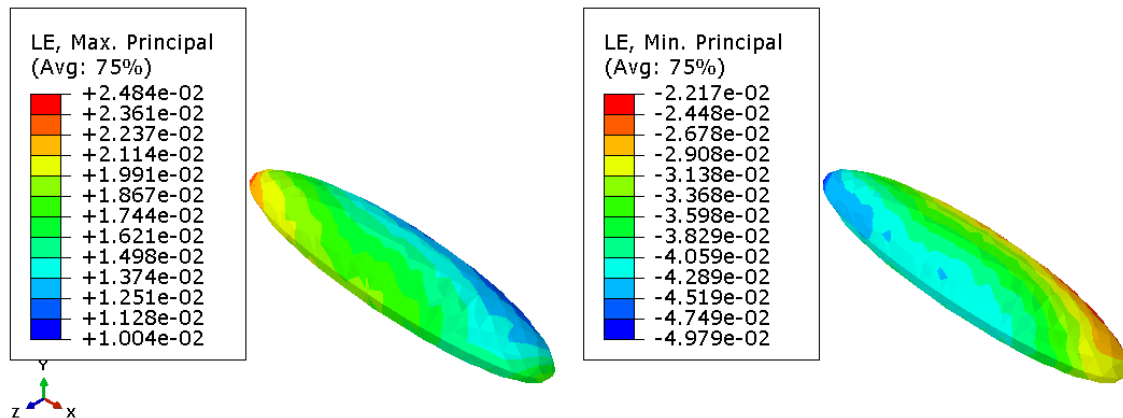


Figura 28. Distribución de deformaciones principales máximas (izquierda) y mínimas (derecha) en el núcleo de la célula en contacto con la matriz #3.

La deformación máxima principal en el núcleo toma valores entre 0,01 y 0,025, situándose el mínimo en la zona trasera y el máximo en uno de los extremos. La deformación mínima principal, por su parte, varía entre -0,022 y -0,05, con el máximo y el mínimo (en valor absoluto) localizados en las mismas zonas que la deformación máxima.

En la Figura 29 se observan las distribuciones del segundo invariante del tensor desviador (relacionado con el cambio de forma del núcleo) y de la deformación volumétrica en el núcleo.

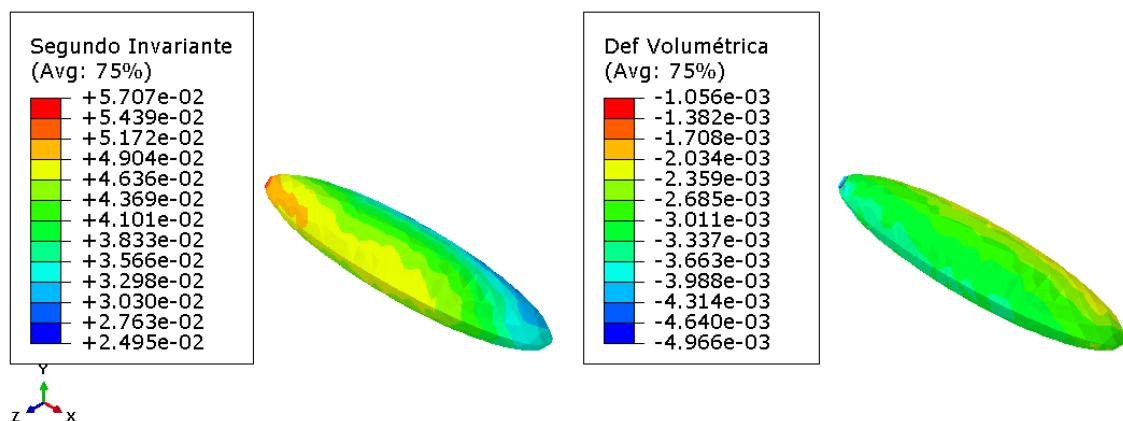


Figura 29. Segundo invariante (izquierda) y deformación volumétrica (derecha) en el núcleo de la célula en contacto con la matriz #3.

En el núcleo, el segundo invariante del tensor desviador de deformaciones toma valores máximos de 0,05 en la parte trasera, estando la mayor parte del núcleo en 0,04. La deformación volumétrica es negativa en todo el núcleo, alcanzándose

valores máximos de  $-0,005$  en el mismo lugar donde se localizan los valores máximos del segundo invariante del tensor desviador de deformaciones.

Analizando el valor del segundo invariante del tensor desviador en el núcleo vemos que, de acuerdo a algunas teorías más recientes (Gómez Benito et al., 2005), esta célula podría sufrir una osificación intramembranosa.

La deformación volumétrica, por su parte, toma valores negativos en todo el núcleo, lo cual indica una contracción volumétrica, como ya se había visto en la Figura 25.

Para tener una perspectiva un poco más amplia de cómo ha afectado el sustrato al comportamiento de la matriz, se presentan a continuación los resultados de la simulación del contacto de esta célula con un sustrato plano.

### Sustrato plano

En primer lugar, se va a comparar las presiones de contacto en ambos casos. En la Figura 30 se representa la distribución de esta variable en la simulación del contacto entre la célula y el sustrato plano.

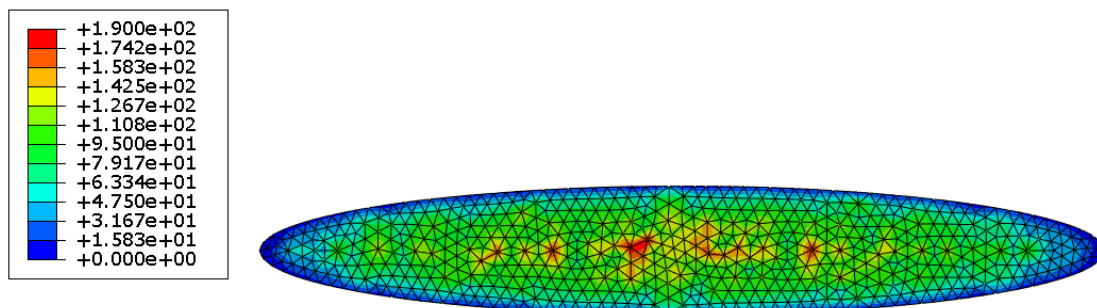


Figura 30. Distribución de la presión de contacto, en Pa, en la base de la célula en la simulación del sustrato plano.

Comparando estos resultados con los expuestos en la Figura 24, vemos que la presión es superior (alrededor de un orden de magnitud) en el caso del sustrato plano. Esto es debido a que la célula sólo contacta con la base, mientras que en el sustrato con relieve gran parte de la presión de contacto se produce en los laterales. No obstante, en ambos casos la distribución es uniforme (salvo los valores máximos, correspondientes a nodos centrales).

A continuación, pasamos a comparar la distribución de las tensiones principales en la célula.

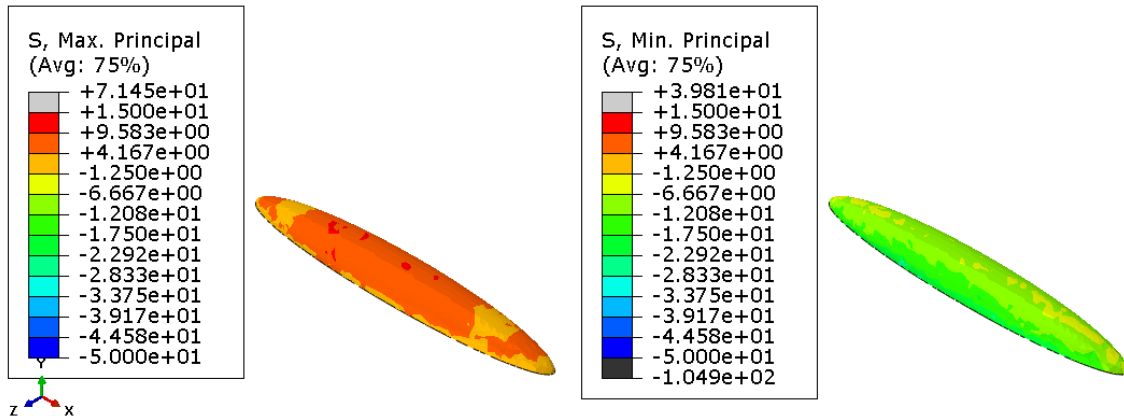


Figura 31. Distribución, en Pa, de la tensión principal máxima (izquierda) y la tensión principal mínima (derecha) en el citoplasma de la célula en contacto con el sustrato plano.

En el caso de las tensiones principales máximas en el citoplasma, en la Figura 31, se aprecia cómo éstas son mayores a lo largo de la célula cuando ésta contacta con el sustrato plano. Las tensiones principales mínimas, por su parte, alcanzan valores muy similares en ambas simulaciones.

Al comparar las tensiones principales máximas en el núcleo (Figura 32), vemos que, mientras que en la simulación con la matriz #3 se alcanzaron valores negativos, en la simulación con el sustrato plano las tensiones son positivas en todo el núcleo, alcanzando valores superiores en su mayor parte.

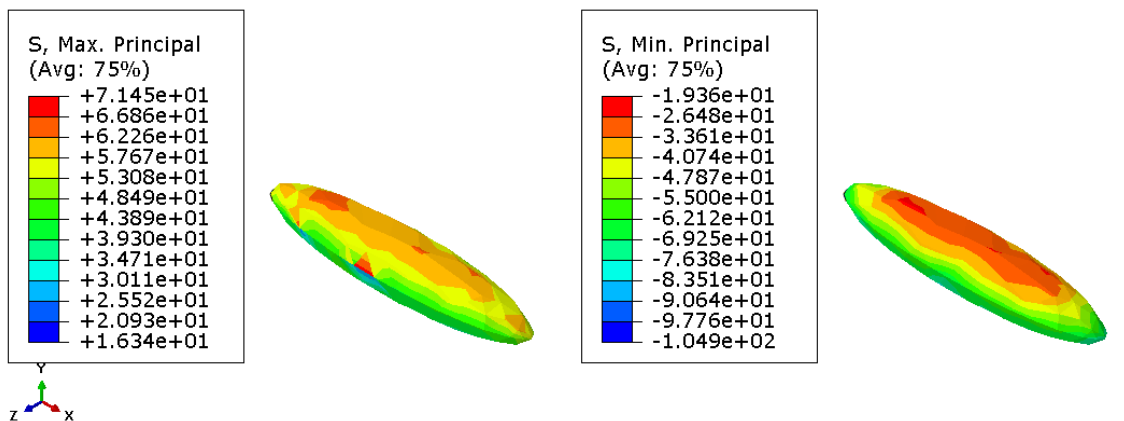


Figura 32. Distribución, en Pa, de la tensión principal máxima (izquierda) y la tensión principal mínima (derecha) en el núcleo de la célula en contacto con el sustrato plano.

La distribución de las tensiones mínimas, por su parte, alcanza valores superiores (en torno a un orden de magnitud) en la simulación con la matriz #3. Por tanto, el núcleo está sometido a un mayor estado de compresión en el caso del sustrato con relieve.

De forma similar al caso anterior, una vez analizadas las tensiones pasamos a analizar las deformaciones en el núcleo.

Como se ve en la Figura 33, las deformaciones principales máximas en el núcleo son menores (sobre un orden de magnitud) que las del caso anterior, igual que las deformaciones mínimas.

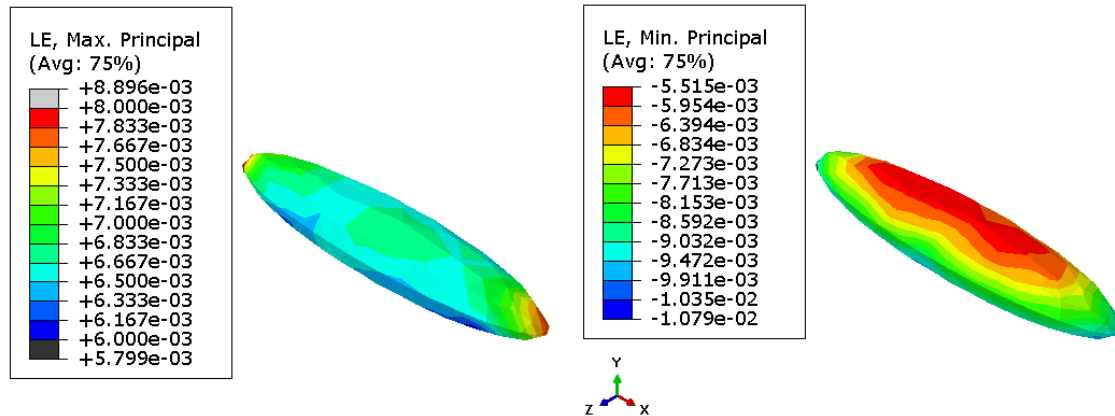


Figura 33. Distribución de deformaciones principales máxima (izquierda) y mínima (derecha) en el núcleo de la célula en contacto con el sustrato plano.

En la Figura 34 se detalla la deformación volumétrica y la asociada al cambio de forma (segundo invariante del tensor desviador de deformaciones) del núcleo de la célula en contacto con el sustrato plano.

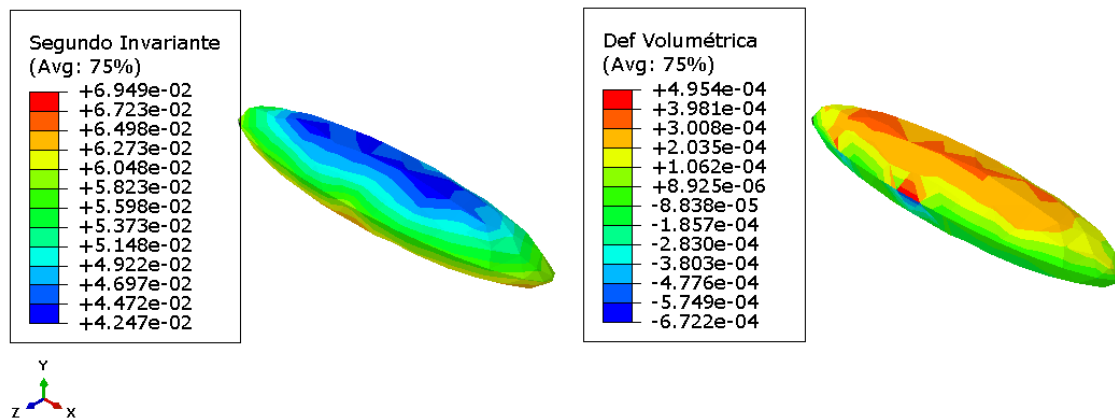


Figura 34. Segundo invariante (izquierda) y deformación volumétrica (derecha) en el núcleo de la célula en contacto con el sustrato plano.

En comparación con las variables obtenidas en la simulación del contacto con la matriz #3, vemos que el núcleo en este caso se deforma en menor medida (deformación volumétrica un orden de magnitud inferior). Además, mientras que la deformación volumétrica era negativa en todo el núcleo en la simulación anterior, en ésta toma valores positivos en, aproximadamente, la mitad del núcleo. En cuanto al segundo invariante del tensor desviador de deformaciones, en la simulación del contacto con el sustrato plano alcanza valores superiores en todo el núcleo,

situándose en torno al 5%. Esta diferencia podría implicar una diferenciación en una célula cartilaginosa.

Por último, se presentan los resultados de las simulaciones del resto de matrices. Como ya se ha mencionado, estas simulaciones no han alcanzado la convergencia, luego los resultados están sesgados por las condiciones impuestas en el modelo (contracción celular).

#### Matriz #1

Esta simulación, al contar con un mayor espacio entre relieves en la matriz (5  $\mu\text{m}$ ), ha alcanzado una expansión del 75%. El aspecto de la deformada de la célula es el que se aprecia en la Figura 35.

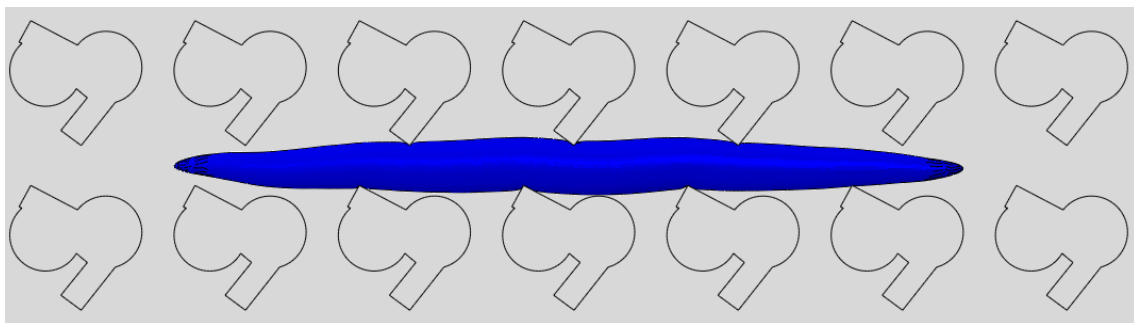


Figura 35. Deformada de la célula en contacto con la matriz #1.

Como se ve, hay una notable diferencia de adaptación a la geometría del sustrato en comparación con la simulación anterior. No obstante, la distribución de la presión de contacto en la base de la célula es uniforme a lo largo de ella (Figura 36), tomando valores entre 10 y 15 Pa en la mayor parte de la superficie.

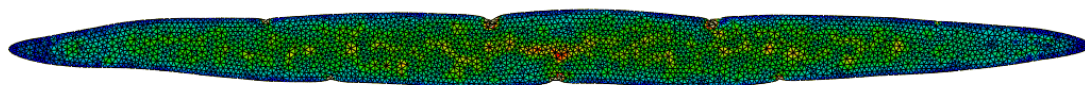
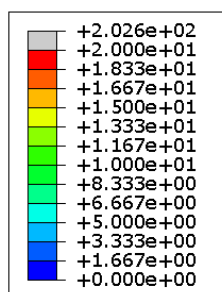


Figura 36. Distribución de la presión de contacto, en Pa, en la base de la célula en la simulación de la matriz #1.

Tal y como ocurría en el caso anterior, hay una importante concentración de tensiones en la zona en contacto con las aristas vivas (Figura 37). Es ahí donde se alcanza el valor crítico del ratio de deformación de los elementos que no permite la convergencia.

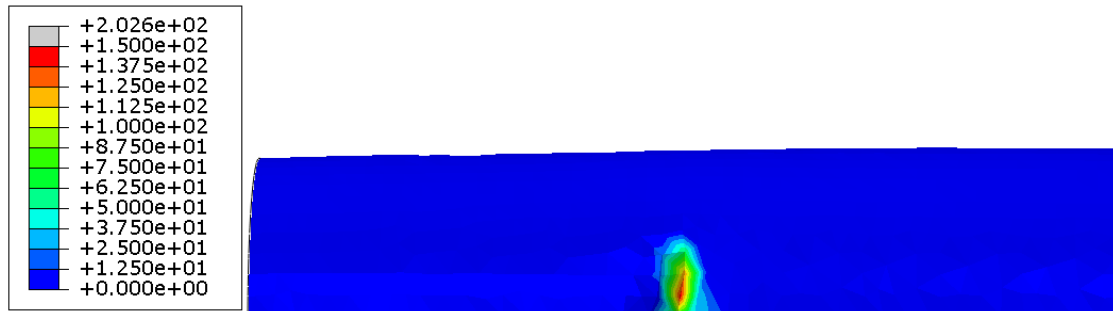


Figura 37. Distribución de la presión de contacto, en Pa, en una de las zonas de la célula en contacto con la superficie lateral del relieve de la matriz #1.

#### Matriz #2

Al contrario que en el apartado anterior, el espacio entre relieves de esta matriz es mucho menor ( $2,5 \mu\text{m}$ ). Así, sólo se ha conseguido un 29% de expansión (Figura 38), con lo que la célula se encuentra muy contraída.

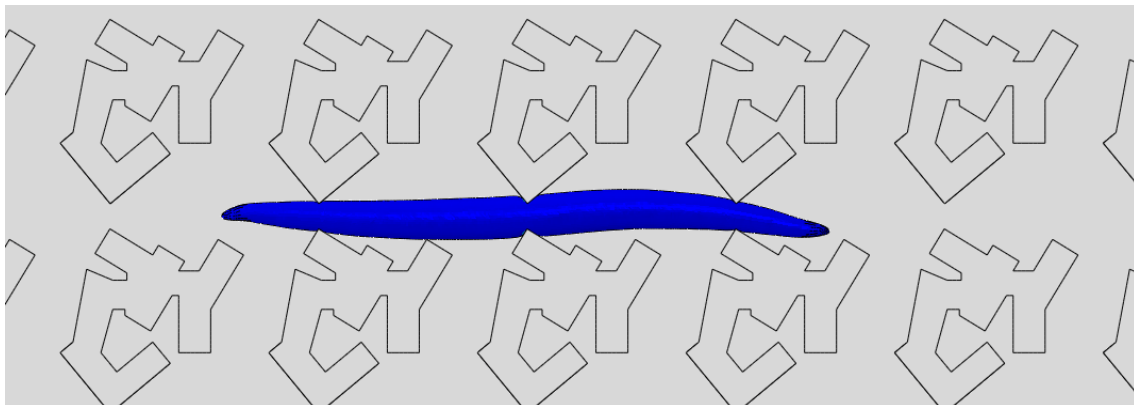


Figura 38. Deformada de la célula en contacto con la matriz #2.

De igual forma que en los otros casos, el contacto entre la célula y el sustrato es bueno, habiendo uniformidad en la distribución de presiones (Figura 39). En este caso, al haber habido menor expansión, el valor de la presión de contacto es menor, situándose alrededor de 5 Pa.

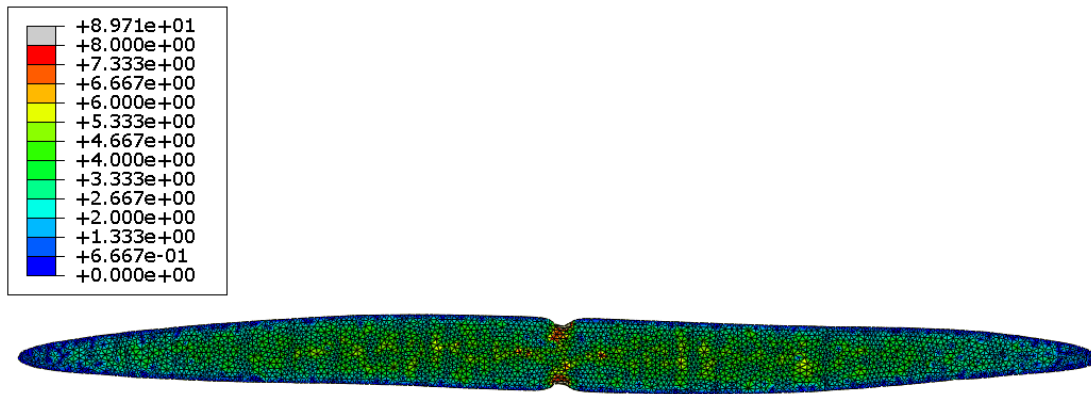


Figura 39. Distribución de la presión de contacto, en Pa, en la base de la célula en la simulación de la matriz #2.

De forma similar al caso anterior, los elementos en contacto con las aristas vivas (que además se ubican en la zona de menor espacio entre relieves) son aquellos que generan el fallo en el cálculo que impide continuar la expansión.

#### Matriz #4

Por último, se analiza la simulación del contacto entre la célula y la matriz #4. En este caso, que cuenta también con un espacio entre relieves reducido ( $2,6 \mu\text{m}$ ), se ha alcanzado únicamente un 21% de expansión, por lo que la célula apenas se ha adaptado a la topografía del sustrato (Figura 40).

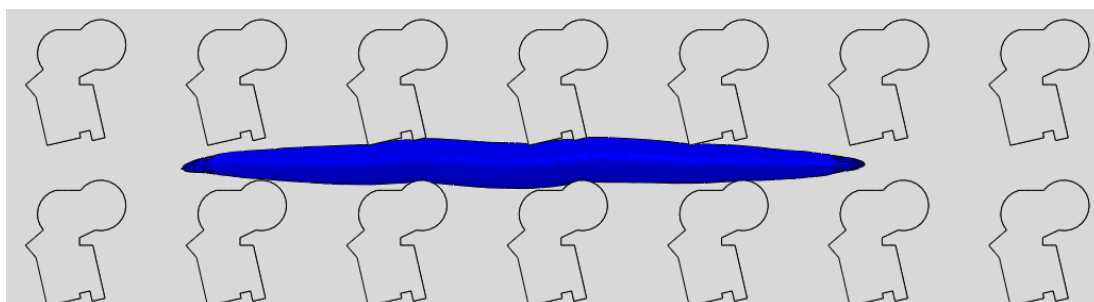


Figura 40. Deformada de la célula en contacto con la matriz #4.

De nuevo, a pesar de la mala adaptación de la célula a la geometría del sustrato, el contacto entre la base de ésta y la matriz ha sido bueno, tal y como se ve en la Figura 41. Los valores de la presión de contacto son muy similares a los del caso anterior, en torno a 5 Pa.

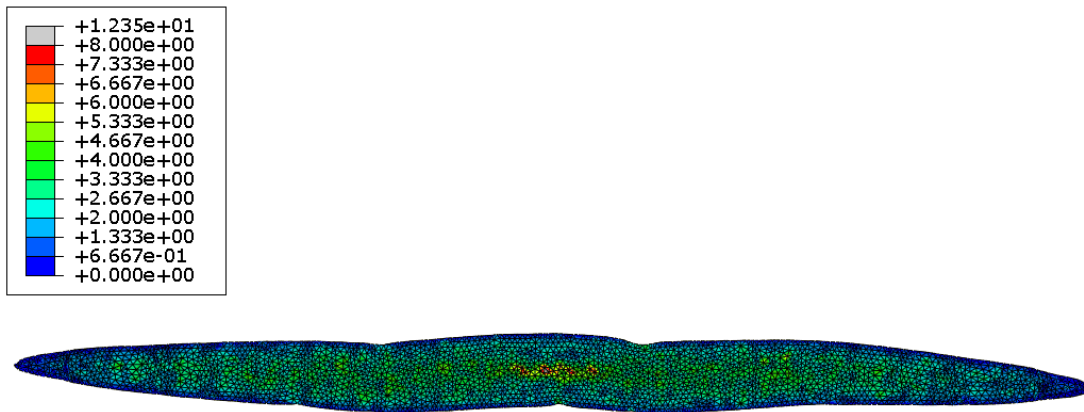


Figura 41. Distribución de la presión de contacto, en Pa, en la base de la célula en la simulación de la matriz #4.

El límite de cálculo se alcanza, de igual manera que en los casos anteriores, en las zonas de la célula en contacto con las aristas vivas de la matriz.

Al comparar los valores de la presión de contacto entre las distintas simulaciones hay que tener en cuenta que la fuerza volumétrica se ha aplicado linealmente en función del tiempo. Esto es, no se aplica el valor total de la fuerza hasta el final del paso de cálculo, con lo que cuanto antes diverge una simulación, menor es la fuerza volumétrica aplicada. Así se explica el decremento en el valor de la presión de contacto conforme se reduce el valor de expansión alcanzado (Figuras 24, 36, 39 y 41).



## 4. Conclusiones

Tras simular los distintos casos de contacto entre célula y sustrato (habiendo probado distintos modelos de simulación: técnicas de remallado, contacto cohesivo, conversión a partículas, distintos tipos de malla, etc.) y analizar los resultados de dichas simulaciones se ha visto que, si bien hay diferencias entre el contacto con los distintos sustratos, estas diferencias pueden ser debidas más a las limitaciones del método de los elementos finitos para simulaciones con grandes cambios de geometría y contactos con superficies no lisas, en lugar de a las diferencias geométricas entre los mismos. Esto sucede en las simulaciones con las matrices #1, #2 y #4. Es importante destacar que, por lo que nosotros sabemos, no hay estudios previos que hayan simulado la adaptación de sólidos a geometría de topografía similar a la de los sustratos aquí simulados, por lo que no se ha podido utilizar ninguna referencia anterior como punto de partida.

Por tanto, aunque durante la experimentación se estableció una relación entre la distancia entre relieves y el guiado de las células (Hulsman et al., 2015), en las simulaciones llevadas a cabo no se pudo comprobar esta relación, al dificultar el cálculo la reducción del espacio entre relieves. De igual forma, durante el análisis de los resultados *in vitro* se comprobó que las aristas vivas no influían de forma significativa en el comportamiento de la célula. Sin embargo, en las simulaciones estas aristas suponían un gran problema para el cálculo, alcanzándose el límite de cálculo en los elementos de la célula en contacto con ellas.

A pesar de los obstáculos encontrados, se han podido analizar y comparar los resultados del contacto de la célula con un sustrato experimental (matriz #3) y uno plano, apreciándose cambios sustanciales entre uno y otro caso. Tras haber estudiado ambos casos, se ha visto que la célula sufre una mayor compresión al interactuar con la matriz experimental. Al analizar la deformación que sufre el núcleo se aprecian notables diferencias: mientras que la célula en contacto con la matriz #3 podría sufrir una osificación intramembranosa, las deformaciones que experimenta el núcleo de la célula que contacta con el sustrato plano pueden indicar una diferenciación en célula cartilaginosa (García-Aznar et al., 2006). También se ha visto que la presión de contacto es notablemente superior en las caras laterales de los relieves que en la base del sustrato experimental, lo cual implica que es la geometría del relieve la que influye en el comportamiento de la célula, siendo muy distinto éste en comparación con la interacción con el sustrato plano.

Teniendo en cuenta todo lo anteriormente expuesto, y después de las distintas alternativas estudiadas, se puede concluir que se ha llegado casi al límite de cálculo del método de los elementos finitos, no siendo posible obtener resultados significativamente mejores con este método. La complejidad de las geometrías de



los sustratos unida a la dificultad para modelar el comportamiento celular constituyen un gran reto computacional que las limitaciones del cálculo por elementos finitos no permiten salvar.

Hay que mencionar, no obstante, que, mientras la célula *in vitro* cuenta con mecanismos (adaptación del citoesqueleto, por ejemplo) que permiten relajar las tensiones originadas durante el contacto, en el modelo *in silico* creado en este trabajo no se ha modelado ese comportamiento. Esto implica que se ha simulado el comportamiento celular en el caso más desfavorable, al no haber posibilidad de relajar las tensiones ni de remodelación del citoesqueleto.

#### 4.1. Líneas futuras

Como alternativa a los elementos finitos, se puede modelar la célula como un fluido, pero en este caso no es posible analizar el estado tensional de la célula, sólo su cambio de configuración. Por lo que nosotros sabemos, salvo algunos estudios (Luo et al., 2017; Farhat et al., 2015) que han simulado el comportamiento de una gota de agua al caer sobre un sustrato con distintas geometrías (*spreading*), no hay estudios previos que hayan modelado el comportamiento de la célula en sustratos de distinta topología. Además, esta aproximación restringe en gran medida los resultados que se pueden obtener, ya que el cálculo mediante aproximación a un fluido permite la obtención de las velocidades y desplazamientos de las partículas que lo forman, pero no proporciona los valores de tensiones y deformaciones en las mismas, siendo estas variables de vital importancia en el análisis del comportamiento celular, al estar relacionadas con distintos procesos celulares como la diferenciación, proliferación y muerte celulares; pudiendo este estado tensional de la célula ser sentido por la misma por medio de algún mecanismo mecanosensor de la misma. Por ejemplo, cambios en la forma del núcleo se han relacionado con modificaciones en el desarrollo, en la fisiología y en ciertos procesos patológicos (Dahl et al., 2009). Entendiendo el comportamiento celular ante distintas geometrías se puede desarrollar un modelo computacional que permita estimar los cambios que se producirán en la célula en función del sustrato que se utilice, reduciendo así los costes y el número de experimentaciones *in vitro*.

Por tanto, una vez alcanzados los límites del cálculo por elementos finitos y, después de valorar distintas alternativas de simulación, se ha visto que la conversión a partículas (SPH) se destaca como la opción más viable para continuar la investigación desarrollada en este trabajo, al no generar un modelo tan limitado (en cuanto a deformaciones se trata) como el de elementos finitos, proporcionando, sin embargo, las variables mecánicas necesarias para el análisis de los resultados que la simulación mediante el modelo de fluido no proporciona.



## 5. Bibliografía

Barnhart, E. L., Lee, K., Keren, K., Mogilner, A., Theriot, J. A. (2011). "An Adhesion-Dependent Switch between Mechanisms That Determine Motile Cell Shape." *PLoS Biology* **9**(5).

Caille, N., Thoumine O., Tardy Y., Meister J. J. (2002). "Contribution of the nucleus to the mechanical properties of endothelial cells." *Journal of biomechanics* **35**(2): p. 177-187.

Carlier, A., Vasilevich, A. S., Beijer, N., de Boer, J. (2017). "Image-based computational modelling of cell-topography induced migration." 23rd Congress of the European Society of Biomechanics.

Carter, D. R., P. R. Blenman and G. S. Beaupré (1988). "Correlations between mechanical stress history and tissue differentiation in initial fracture healing." *Journal of Orthopaedic Research* **6**(5): p. 736-748.

Chan, B. P., Leong, K. W. (2008). "Scaffolding in tissue engineering: general approaches and tissue-specific considerations". *European Spine Journal* **17**(Suppl 4): p. S467-S479.

Claes, L. E. and C. A. Heigele (1999). "Magnitudes of local stress and strain along bony surfaces predict the course and type of fracture healing." *Journal of Biomechanics* **32**(3): p. 255-266.

Clause, K. C., L. J. Liu and K. Tobita (2010). "Directed stem cell differentiation: the role of physical forces." *Cell communication & adhesion* **17**(2): p. 48-54.

Cóndor, M. and J. M. García-Aznar (2017). "A phenomenological cohesive model for the macroscopic simulation of cell-matrix adhesions." *Biomechanics and Modeling in Mechanobiology* **16**(4): p. 1207-1224.

Dahl, K. N., Ribeiro, A. J. S., Lammerding, J. (2008) "Nuclear shape, mechanics, and mechanotransduction." *Circulation research* **102**(11): p. 1307-1318.

Farhat, N., Alen, S. K., Rahman, Md. A. (2015). "Numerical study of the wetting and mobility of liquid droplets on horizontal and inclined flat and microgrooved surfaces". *Procedia Engineering* **105**: p. 576-585.

García-Aznar, J. M., J. H. Kuiper, M. J. Gómez-Benito, M. Doblaré and J. B. Richardson (2007). "Computational simulation of fracture healing: Influence of interfracture movement on the callus growth." *Journal of Biomechanics* **40**(7): p. 1467-1476.

Gómez-Benito, M. J., J. M. García-Aznar, J. H. Kuiper and M. Doblaré (2005). "Influence of fracture gap size on the pattern of long bone healing: a computational study." *Journal of Theoretical Biology* **235**(1): p. 105-119.

Heydari, T., M. Heidari, O. Mashinchian, M. Wojcik, K. Xu, M. J. Dalby, M. Mahmoudi and M. R. Ejtehadi (2017). "Development of a Virtual Cell Model to Predict Cell Response to Substrate Topography." *ACS Nano*.

Hulsman, M., Hulshof, F., Unadkat, H., Papenburg, B. J., Stamatialis, D.F., Truckenmüller R., van Blitterswijk, C., de Boer, J., Reinders, M. J. T. (2015). "Analysis of high-throughput screening reveals the effect of surface topographies on cellular morphology." *Acta Biomaterialia* **15**: p. 29-38.

Ivanovski, S. (2010). "Osseointegration – the influence of implant surface." *Annals of the Royal Australasian College of Dental Surgeons* **20**: p. 82-85.

Lammerding J. (2011) "Mechanics of the Nucleus." *Comprehensive Physiology* **1**(2): p. 783-807.



Luo, L., Wang, X., Cai, X. (2017). "An efficient finite element method for simulation of droplet spreading on a topologically rough surface." *Journal of Computational Physics* **349**: p. 233-252.

Prendergast, P. J., R. Huiskes and K. Søballe (1997). "Biophysical stimuli on cells during tissue differentiation at implant interfaces." *Journal of Biomechanics* **30**(6): p. 539-548.

Serrano-Alcalde, F., J. M. García-Aznar and M. J. Gómez-Benito (2017). "The role of nuclear mechanics in cell deformation under creeping flows." *Journal of Theoretical Biology* **432**: p. 25-32.

Sunyer, R., V. Conte, J. Escribano, A. Elosegui-Artola, A. Labernadie, L. Valon, D. Navajas, J. M. García-Aznar, J. J. Muñoz, P. Roca-Cusachs and X. Trepat (2016). "Collective cell durotaxis emerges from long-range intercellular force transmission." *Science* **353**(6304): p. 1157-1161.

Tripathy, A., Sen, P., Su, B., Briscoe, W. H. (2017). "Natural and bioinspired nanostructured bactericidal surfaces". *Advances in Colloid and Interface Science* **248**: p. 85-104.

Unadkat, H. V., M. Hulsman, K. Cornelissen, B. J. Papenburg, R. K. Truckenmüller, A. E. Carpenter, M. Wessling, G. F. Post, M. Uetz, M. J. T. Reinders, D. Stamatialis, C. A. van Blitterswijk and J. de Boer (2011). "An algorithm-based topographical biomaterials library to instruct cell fate." *Proceedings of the National Academy of Sciences* **108**(40): 16565-16570.