

Desarrollo de un modelo computacional basado en agentes de interacción célula - sustrato para el estudio de la tensotaxis y durotaxis

Elena Sango González¹, Jacobo Ayensa-Jiménez¹, Manuel Doblaré¹

¹ Tissue Microenvironment Lab (TME Lab)
Instituto de Investigación en Ingeniería de Aragón (I3A)
Universidad de Zaragoza, Mariano Esquillor s/n, 50018, Zaragoza, Spain.
Tel. +34-976762707, e-mail: elenasangogonzalez@gmail.com

Resumen

Se ha demostrado que los aspectos mecánicos que involucran a diferentes componentes del microentorno tumoral (TME); juegan un papel relevante en el desarrollo del cáncer. En este trabajo se presenta un modelo mecanobiológico basado en agentes para la migración celular que incorpora las características mecánicas del entorno. Dicho modelo se ha validado y se ha utilizado para explorar cómo las propiedades mecánicas afectan al comportamiento celular.

Introducción

El cáncer es la principal causa de mortalidad a nivel mundial [1]. A pesar de que cada vez se conocen más los mecanismos responsables de la génesis y progresión de tumores, cada vez es más costoso conseguir llegar al mercado clínico con estrategias exitosas [2].

Por un lado, se desarrollan experimentos *in vivo* mediante experimentación animal o ensayos clínicos. Estos presentan ciertos inconvenientes como pueden ser el sufrimiento de los sujetos, la dificultad para aislar fenómenos específicos y los crecientes costes asociados a los mismos [2]. Por otro lado, se encuentran los experimentos *in vitro*, aquellos en los que se llevan a cabo experimentos en un entorno controlado y fuera del organismo vivo.

Como alternativa y como complemento a los métodos anteriores, surgen los modelos *in silico*. Estos permiten la simulación y reproducción de experimentos *in vivo* y *in vitro* mediante la utilización de modelos matemáticos, métodos numéricos y software computacional.

Se ha demostrado que los aspectos mecánicos que involucran a las células tumorales y al resto de componentes del TME, juegan un papel relevante en el desarrollo tumoral, en aspectos claves como la

metástasis [3,4], el desequilibrio homeostático [5,6] o las señalizaciones celulares [7].

De hecho, se ha visto que las células cancerosas son capaces de detectar las propiedades del TME y reaccionar ante ellas afectando a su migración y proliferación [8]. De la misma manera, las células también pueden actuar sobre el entorno, modificando así sus propiedades mecánicas [9].

En este trabajo se presenta un modelo para la migración celular en interacción con el entorno basado en la mecanosensibilidad, proceso por el cual las células responden a las propiedades mecánicas del mismo, de forma que se pueda utilizar en herramientas predictivas, particularmente de progresión tumoral. El modelo está basado en agentes y modela la migración celular introduciendo los mecanismos de durotaxis y tensotaxis, que se incorporan mediante un modelo mecanobiológico de interacción célula-sustrato.

Metodología

En primer lugar, se ha implementado un código de simulación mediante el programa Matlab que considera las células como agentes individuales y recrea el movimiento de las mismas, así como las interacciones de estas con la matriz extracelular.

A continuación, se han estudiado modelos de interacción célula-sustrato en la literatura desarrollados previamente por otros investigadores [10], incorporándolos al comportamiento de los agentes y validándolos en experimentos numéricos sencillos (Fig. 1).

Posteriormente, se ha estudiado el efecto de diferentes características del sustrato como la rigidez, que da lugar a la durotaxis, o la deformación, responsable de la tensotaxis, en la evolución de las poblaciones celulares.

Resultados

El modelo desarrollado proporciona una predicción cuantitativa de la migración celular producida por los mecanismos de durotaxis y tensotaxis. Tras realizar varios experimentos, el modelo reproduce la menor motilidad celular con el aumento de la rigidez del sustrato. Además, se ha comprobado que los gradientes de rigidez del sustrato influyen en la tasa y en la dirección de la migración celular, ilustrando por qué la rigidez del sustrato tiene impacto en la evolución tumoral.

Conclusiones

Los modelos *in silico* aportan un gran valor para el estudio de procesos biológicos, como lo es la evolución tumoral, en la que la influyen las propiedades de la matriz extracelular. Los resultados obtenidos permiten definir relaciones entre la rigidez de la ECM y la migración del tumor, permitiendo predecir a largo plazo la evolución del mismo teniendo en cuenta la interacción entre células y sustrato.

Como trabajo futuro, se propone la implementación del modelo en el paquete FEniCS basado en Python.

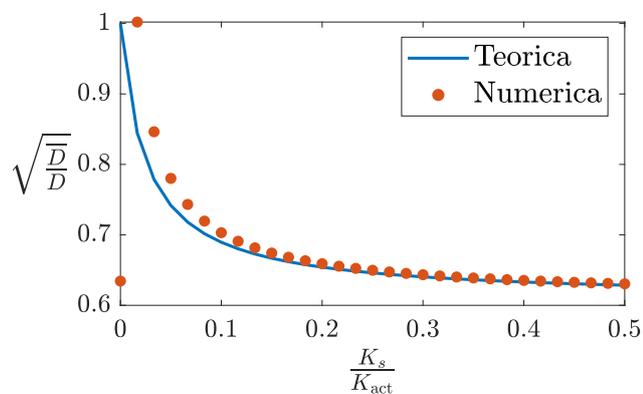


Figura 1 Representación de la raíz cuadrada del coeficiente de difusión efectivo normalizado en función de la rigidez normalizada del sustrato en ausencia de fuerzas exteriores. Expresión teórica vs. Valores obtenidos numéricamente.

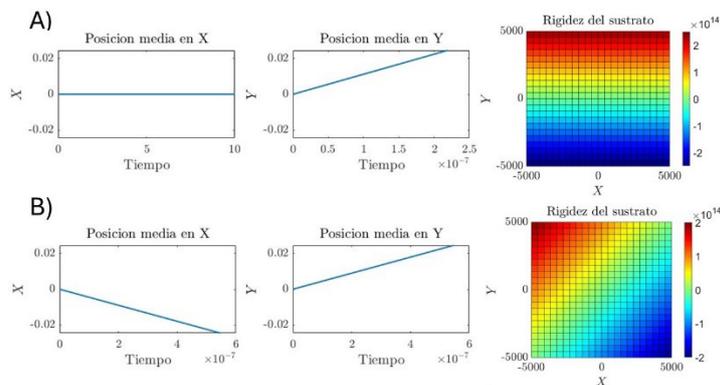


Figura 2 Evolución de la posición promedio para varias condiciones de rigidez del sustrato.

REFERENCIAS

- [1]. Instituto Nacional del Cáncer. R. (Septiembre 2024). <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/naturaleza/estadisticas>
- [2]. MAK, I. W., EVANIEW, N., & GHERT, M. (2014). Lost in translation: animal models and clinical trials in cancer treatment. *American journal of translational research*, 6(2), 114.
- [3]. LYNCH, M. E., NEU, C. P., SEELBINDER, B., & MCCREERY, K. P. (2020). The role of mechanobiology in cancer metastasis. In *Mechanobiology* (pp. 65-78). Elsevier.
- [4]. MAKALE, M. (2007). Cellular mechanobiology and cancer metastasis. *Birth Defects Research Part C: Embryo Today: Reviews*, 81(4), 329-343.
- [5]. HERNÁNDEZ-CÁCERES, M. P., MUNOZ, L., PRADENAS, J. M., PENA, F., LAGOS, P., ACEITON, P., ... & BERTOCCHI, C. (2021). Mechanobiology of autophagy: the unexplored side of cancer. *Frontiers in Oncology*, 11, 632956.
- [6]. ZUELA-SOPILNIAK, N., & LAMMERDING, J. (2022). Can't handle the stress? Mechanobiology and disease. *Trends in molecular medicine*, 28(9), 710-725.
- [7]. XIE, N., XIAO, C., SHU, Q., CHENG, B., WANG, Z., XUE, R., ... & XU, F. (2023). Cell response to mechanical microenvironment cues via Rho signaling: From mechanobiology to mechanomedicine. *Acta Biomaterialia*, 159, 1-20.
- [8]. CAVO, M., FATO, M., PEÑUELA, L., BELTRAME, F., RAITERI, R., & SCAGLIONE, S. (2016). Microenvironment complexity and matrix stiffness regulate breast cancer cell activity in a 3D in vitro model. *Scientific reports*, 6(1), 1-13.
- [9]. EMON, B., BAUER, J., JAIN, Y., JUNG, B., & SAIF, T. (2018). Biophysics of tumor microenvironment and cancer metastasis-a mini review. *Computational and structural biotechnology journal*, 16, 279-287.
- [10]. MOREO, PEDRO & PÉREZ, M.A. & GARCIA AZNAR, JOSE MANUEL & DOBLARÉ, MANUEL. (2007). Modelling the mechanical behavior of living bony interfaces. *Computer Methods in Applied Mechanics and Engineering*. 196. 3300-3314. 10.1016/j.cma.2007.03.020.