
Ingeniería tisular del cartílago



El cartílago es un tejido denso y altamente hidratado que se encuentra en la parte final de los huesos largos. Este tejido se encarga de disminuir la fricción en la articulación durante el movimiento. Además ayuda a la distribución del peso entre huesos y soporta algunos de las tensiones asociadas al movimiento de la articulación. El material que pasa a formar parte del cartílago emerge desde una matriz extracelular (ECM) que es rica en agregados de colágeno tipo II y glicosaminoglicanos (GAG). Comprendiendo la regulación de la deposición y remodelación de la matriz extracelular en condiciones estacionarias y durante la creación de cartílago podemos desarrollar un modelo, [10], sobre el crecimiento de cartílago. En el desarrollo de este modelo matemático experimental podemos incluir los siguientes niveles: variación de glicosaminoglicanos, variación de colágeno o crecimiento del armazón sobre el que se desarrolla el cartílago (scaffold).

Las ecuaciones que definen el modelo es el sistema de ecuaciones diferenciales lineales,

$$\begin{cases} \frac{dx(t)}{dt} = x'(t) = k_1 g_{ss} - k_1 x(t) \\ \frac{dy(t)}{dt} = y'(t) = k_2 c_{ss} - k_2 y(t) \\ \frac{dz(t)}{dt} = z'(t) = -k_3 z(t) \end{cases}$$

donde

- $x(t)$ = cantidad de glicosaminoglicano en el tiempo t

- $y(t)$ = cantidad de colágeno en el tiempo t
- $z(t)$ = cantidad de scaffold en el tiempo t
- $k_i, i = 1, 2, 3$ son las constantes de síntesis de glicosaminoglicano, colágeno y de degradación del scaffold respectivamente. Sus valores son $k_1 = 0,053, k_2 = 0,529$ y $k_3 = 0,035$
- g_{ss} = constante estable de glicosaminoglicano. Su valor es $k_1 = 1,098$
- c_{ss} = constante estable de colágeno. Su valor es $k_1 = 1,17$

El sistema a estudiar viene dado por,

$$\begin{cases} x'(t) = 0,053 * 1,098 - 0,053x(t) \\ y'(t) = 0,529 * 1,17 - 0,529y(t) \\ z'(t) = -0,035z(t) \end{cases} \quad (1)$$

Una vez modelizada la situación, deseamos saber si partimos de una situación inicial de 18 miligramos de scaffold, ¿qué situación predice el modelo a largo plazo?.

Podemos abordar el problema de una manera directa ya que el sistema es fácilmente resoluble puesto que cada una de las ecuaciones diferenciales es del tipo de variables separadas,

$$x(t) = 1,098(1 - e^{-0,053t}), \quad y(t) = 1,17(1 - e^{-0,529t}), \quad z(t) = 18e^{-0,035t},$$

y a “largo plazo”,

$$(x(t), y(t), z(t)) \longrightarrow (1,098, 1,17, 0) \quad \text{cuando } t \rightarrow \infty,$$

la cantidad de scaffold desaparece y las cantidades de glicosaminoglicano y colágeno se estabilizan en 1,098 miligramos y 1,17 miligramos respectivamente, tal y como puede apreciarse en la Figura 2.25 (izquierda) correspondiente a la simulación del diagrama causal de la Figura 2.24.

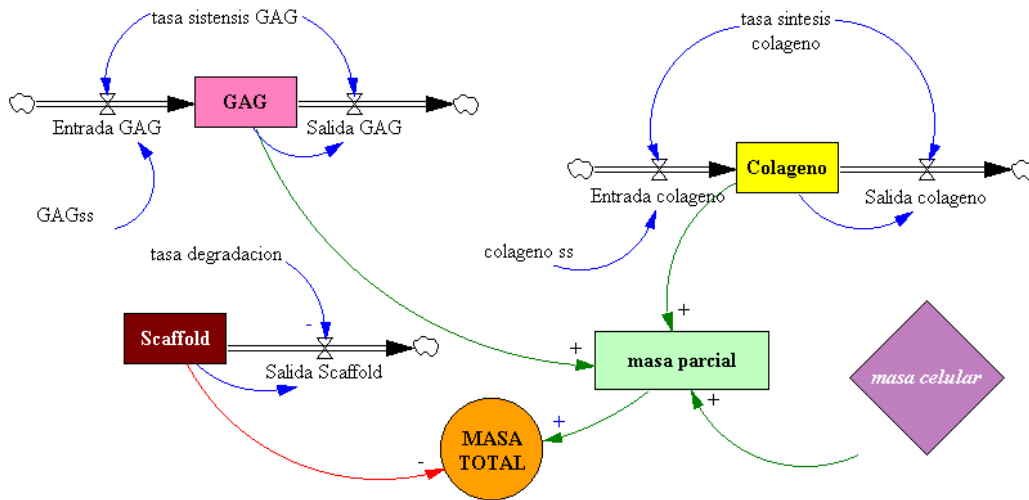


Figura 2.24. Diagrama causal de (1).

```

Colageno = INTEG(Entrada colageno - Salida colageno, 0)
Entrada colageno = colageno ss * tasa sintesis colageno
Salida colageno = Colageno * tasa sintesis colageno
tasa sintesis colageno = 0,0529
Scaffold = INTEG(-Salida scaffold, 18)
Salida scaffold = tasa degradacion * Scaffold
GAG = INTEG(Entrada GAG - Salida GAG, 0)
Entrada GAG = GAGss * tasa sintesis GAG
Salida GAG = GAG * tasa sintesis GAG
GAGss = 1,098;    colageno ss = 1,17;    masa celular = 0,21
tasa degradacion = 0,035
tasa sintesis GAG = 0,0053
masa parcial = Colageno + GAG + masa celular
MASA TOTAL = masa parcial + Scaffold

```

Si suponemos que la masa parcial es de 0.21 miligramos, en este caso es evidente que la masa total a “largo plazo” tenderá a 2,478 miligramos (Figura 2.25 derecha).

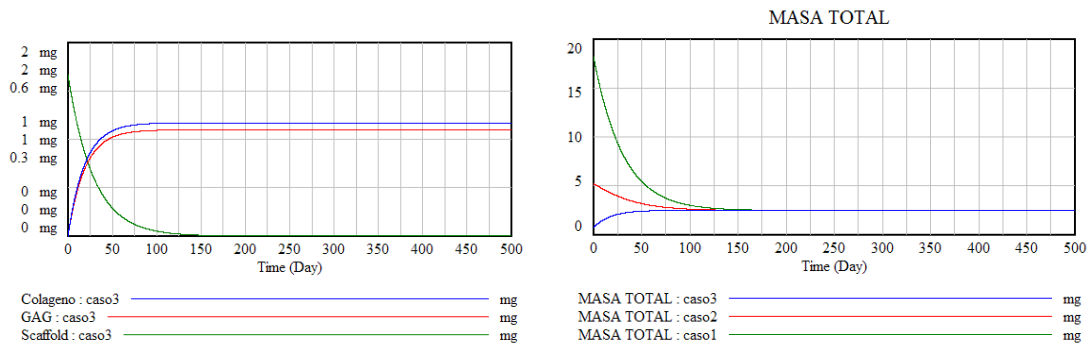


Figura 2.25. Resultado simulación de (1).

Bibliografía

- [1] ALLMAN E.S.; RHODES J.A. *Mathematical Models in Biology. An Introduction*. Cambridge University Press, (2004)
- [2] ARANA J. Seminario impartido en Palencia el 5 de abril de 2001.
- [3] BATSCHELET E.; BRAND L.; STEINER A. *On the Kinetics of lead in the human body*. Journal of Mathematical Biology 15-23, (1979).
- [4] BORRELLI R.; COLEMAN C.S. *Ecuaciones diferenciales. Una perspectiva de modelización*. Oxford University Express, Mexico, (2002).
- [5] BRITTON N.F. *Essential Mathematical Biology*. Springer-Verlag, London, (2003).
- [6] CAUGHLEY G. *Mortality patterns in mammals*. Ecology, **47**, 906-918, (1966).
- [7] CAUGHLEY G.; GUNN A. *Conservation Biology in Theory and Practice*. Blackwell Science, Massachusetts, 147-149, (1996).
- [8] CONEJERO C.M.; MARTÍNEZ FUNES J.; NAVAS J.; ESTEBAN F.J. *Aplicación de la Geometría fractal a la Ecología de Paisajes*. Departamentos de Matemática y Biología Experimental, Universidad de Jaén, (2005).
- [9] DE L HAZA I.; COBO-MOLINOS J.; GARRIDO-GARCÍA M. NAVAS J.; RUEDA P.; TORRES C.; CARÚZ A.; ESTEBAN F.J. *Fractal dimension of U373 astrocytoma cells in DMEM or RPMI cultures*. HarFA -Harmonic and Fractal Image Analysis 94-96, (2005). [http : //www.fch.vutbr.cz/lectures/imagesci/download_ejournal/221.Haza.pdf](http://www.fch.vutbr.cz/lectures/imagesci/download_ejournal/221.Haza.pdf)
- [10] ESTEBAN F.J.; NAVAS J.; JIMÉNEZ J.P.; QUESADA J.M.; GOÑI J.; VÉLEZ DE MENDIZÁBAL N.; VILLOSLADA P. *System Dynamics as a tool in Stem Cells/Tissue Engineering*. Histology and Histopathology, Suppl. 1, 150-151, (2005).
- [11] ESTEBAN F.J.; NAVAS J.; QUESADA J.M. *Aplicaciones bioinformáticas en la docencia de Modelos Matemáticos en Biología*. II Reunión de la Red de Bioninformática de Andalucía. Baeza, ESPAÑA.

- [12] FOLLARI, R. *Interdisciplinaridad, espacio ideológico*. Simposio sobre Alternativas Universitarias, UAM-Azcapotzalco, México, (1980).
- [13] FONTDEVILA, A. M. *Introducción a la genética de poblaciones*. Síntesis, Madrid 112-117,(1999).
- [14] FORESTER, J.W. *Principles of Systems*. SMIT Press, Cambridge, M.A.(1968).
- [15] GALACH, M. *Dynamics of the tumor-immune system competition. The effect of time delay*, Int. J. Appl. Math. Comput. Sci.,Vol. 13, n^o 3, 395-406, (2003).
- [16] GARCÍA CASTRO A.; GARRIDO PALOMERA E., ENDRINO M.I.; NAVAS J.; ESTEBAN F.J. *Dimensión Fractal de Imágenes MRI-T2 en la enfermedad de Alzheimer*. Departamentos de Matemáticas y Biología Experimental, Universidad de Jaén, (2005).
- [17] HANNON B.; RUTH M. *Modeling Dynamic Biological Systems*. Systems Springer, New York 82-86, (1997).
- [18] HANNON B.; RUTH M. *Modeling Dynamic Biological Systems*. Systems Springer, New York 65-68, (1997).
- [19] HARTLOVE J.; SHAFFER D.; RAGAN S. *Glucose-Insuline Model*. The Maryland Virtual High School of Science and Mathematics, (2001).
- [20] HORN H.S. *The ecology of secondary succession*. Annual Review of Ecology and Systematics 5:25-37, (1974).
- [21] LEMAIRE V.; TOBIN F.L.; GRELLER L.D.; CHO C.R.; SUVA L.J. *Modeling the interactions between osteoblast and osteoclast activities in bone remodeling*, Journal of Theoretical Biology, 229, 293-309, (2004).
- [22] LI B.L. *Ecological Modelling*, 132, 33-50, (2000).
- [23] MANDELBROT B. *The Fractal Geometry of Nature*, Eds. W.H.Freeman and Company, New York, (1983).
- [24] MARTÍN-GARCÍA J. *Teoría y Ejercicios Prácticos de Dinámica de Sistemas*, Barcelona, (2003).
- [25] NOWAK M.A.; MAY R.M. *Virus Dynamics*, Oxford University Press, New York 16-26, (2000).
- [26] MARUSIC M., BAJZER Z., FREYER J.P.; VUC-PAVLOVIC, S. *Analysis of growth of multicellular tumour spheroids by mathematical models*. Cell, Prolif., **27**, 73-94, (1994).

- [27] NAVAS J.; QUESADA J.M.; GOÑI J.; VÉLEZ DE MENDIZÁBAL N.; VILLOSLADA P.; ESTEBAN F.J. *Glioma-Immune evasion: a system dynamics approach*. proceedings of the II International Conference on Computational Bioengineering, 699-710, Rodrigues et al. (Eds.), IST Press, ISBN: 972-8469-37-3, (2005).
- [28] ORTEGA H. *Un modelo logístico para el crecimiento tumoral en presencia de células asesinas*. Revista Mexicana de Ingeniería Biomédica, volumen **XX**, nº 3, 61-67, (1999).
- [29] RIOS, S. *Modelización*, Alianza Universidad, Madrid, (1995).
- [30] SERRANO C.; RODRÍGUEZ I.; MARTOS D.; NAVAS J.; ESTEBAN F.J. *Geometría Fractal de la Sustancia Blanca Cerebral durante el desarrollo de Esclerosis Múltiple*. Departamentos de Matemáticas y Biología Experimental, Universidad de Jaén, (2005).
- [31] WARTON D.A.; GRAHAM W. *An approach to the teaching of host-parasite population modelling*. International Journal for Parasitology vol. 19; 451-45, (1989).
- [32] WERNER P.A.; CASWELL H. *Population growth rates and age vs. stage distribution models for teasel (*Dipsacus sylvestris*) Huds.* Ecology 58: 1103-1111, (1977).