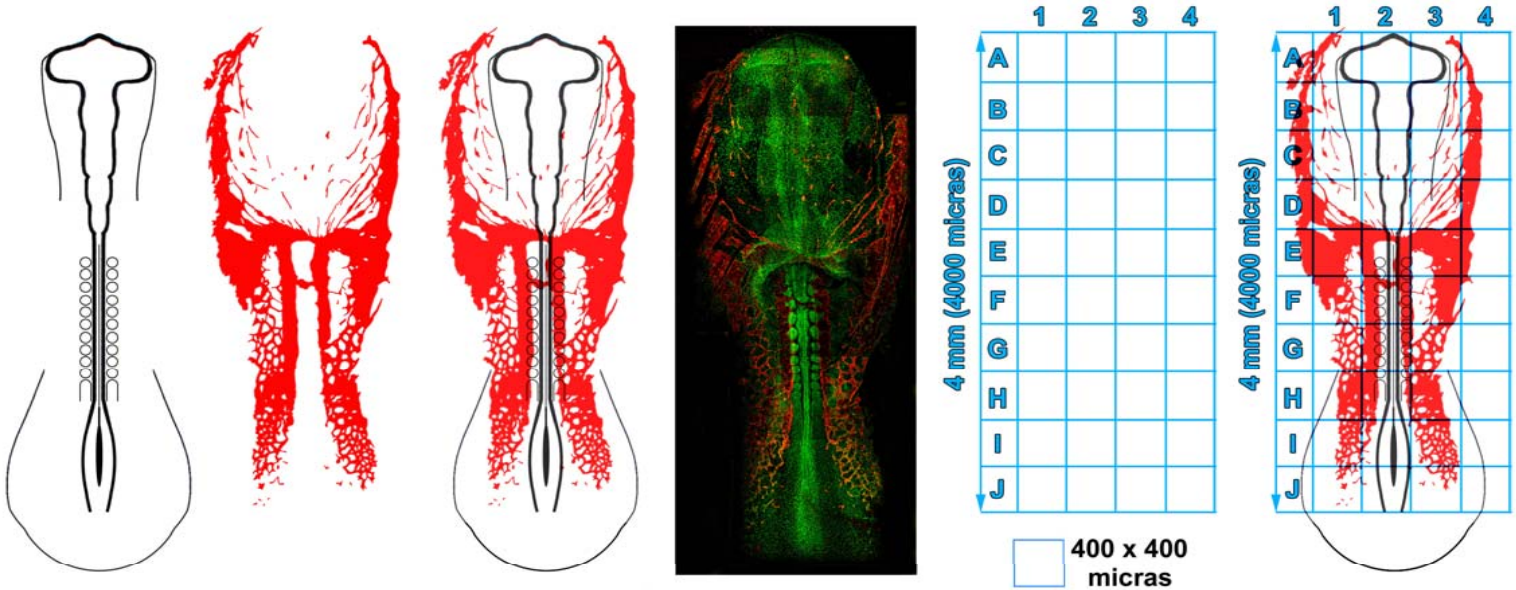
Modelos de formación de redes vasculares



Alvaro Köhn Luque - alvarokohn@mat.ucm.es
Modelos Matemáticos en Ciencias de la Naturaleza
Departamento de Matemática Aplicada
Universidad Complutense de Madrid

Modelos de formación de redes vasculares

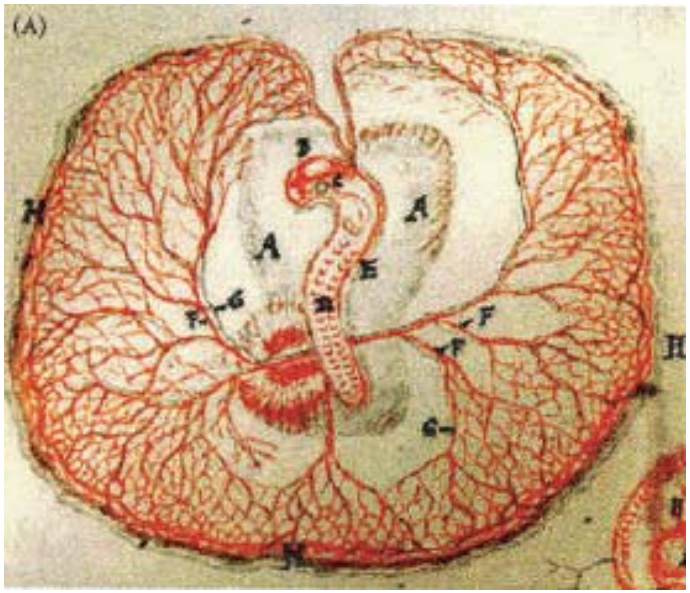
- El sistema vascular.
- Mecanismos de generación de redes vasculares:
  - Vasculogénesis.
  - Angiogénesis.
- Modelos matemáticos:
  - Sistemas de reacción-difusión.
  - Modelos que incorporan otros mecanismos.
  - Sistemas híbridos.
- Perspectivas de trabajo.

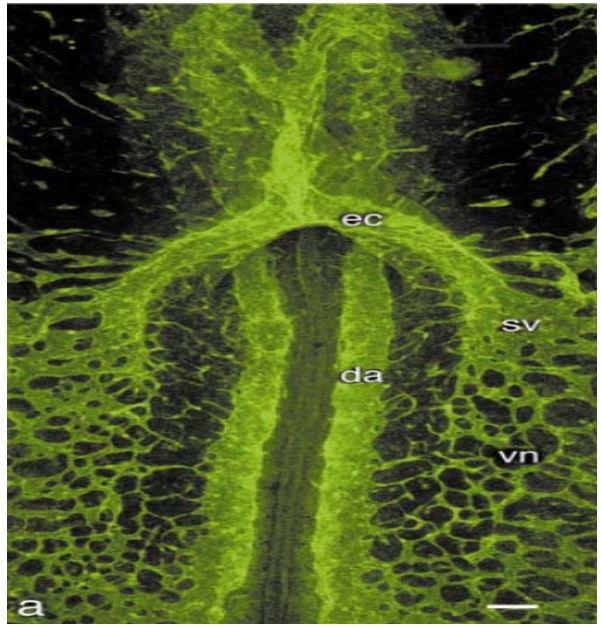
El sistema vascular

- El sistema vascular de los vertebrados es el primer aparato plenamente funcional que se forma durante el proceso del desarrollo. De hecho, un embrión en crecimiento adquiere rápidamente un tamaño que hace inviable la distribución de sustancias por mera difusión.

- Se hace pues necesaria la aparición de un sistema capaz de suministrar nutrientes, y eliminar desperdicios, en los tejidos en formación. La Naturaleza ha diseñado a tal efecto un intrincado sistema de estructuras filamentarias, los vasos sanguíneos, capaces de dar servicio a amplias regiones circundantes.

- La complejidad de esta red, formada por conductos de longitud y calibre muy variables, es asombrosa: puestos uno a continuación del otro, los vasos sanguíneos de un adulto darían dos veces la vuelta a la Tierra.





(1) (2)

(1) Dibujo de M. Malpighi (1661) representando la red vascular de un embrión de pollo. Citado por P. Carmeliet (Nature 2005)

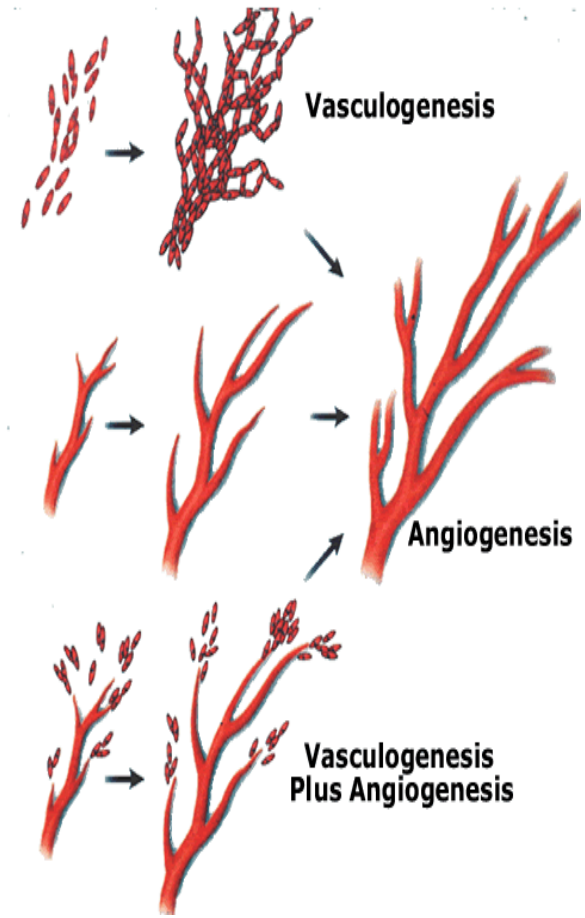
(2) Imagen de microscopio de la red vascular primaria de un embrión de pollo utilizando marcador QH1. Ferrara, Little et al. (Develomental Biology 2000)

Mecanismos de generación de redes vasculares

Los vasos sanguíneos se desarrollan mediante dos mecanismos básicos:

- El primero de ellos, denominado **vasculogénesis**, es típico del periodo embrionario, y da lugar a la formación de conductos de calibre muy diferente a partir de precursores celulares aislados (angioblastos), que se unen e integran para formar estructuras filamentarias en forma de redes poligonales.

- Un segundo mecanismo, llamado **angiogénesis**, es característico del organismo adulto, y permite la formación de nuevos vasos (generalmente de pequeño tamaño) a partir de estructuras vasculares preexistentes, sin que se aprecie un patrón geométrico definido en su desarrollo.



Modelos Matemáticos

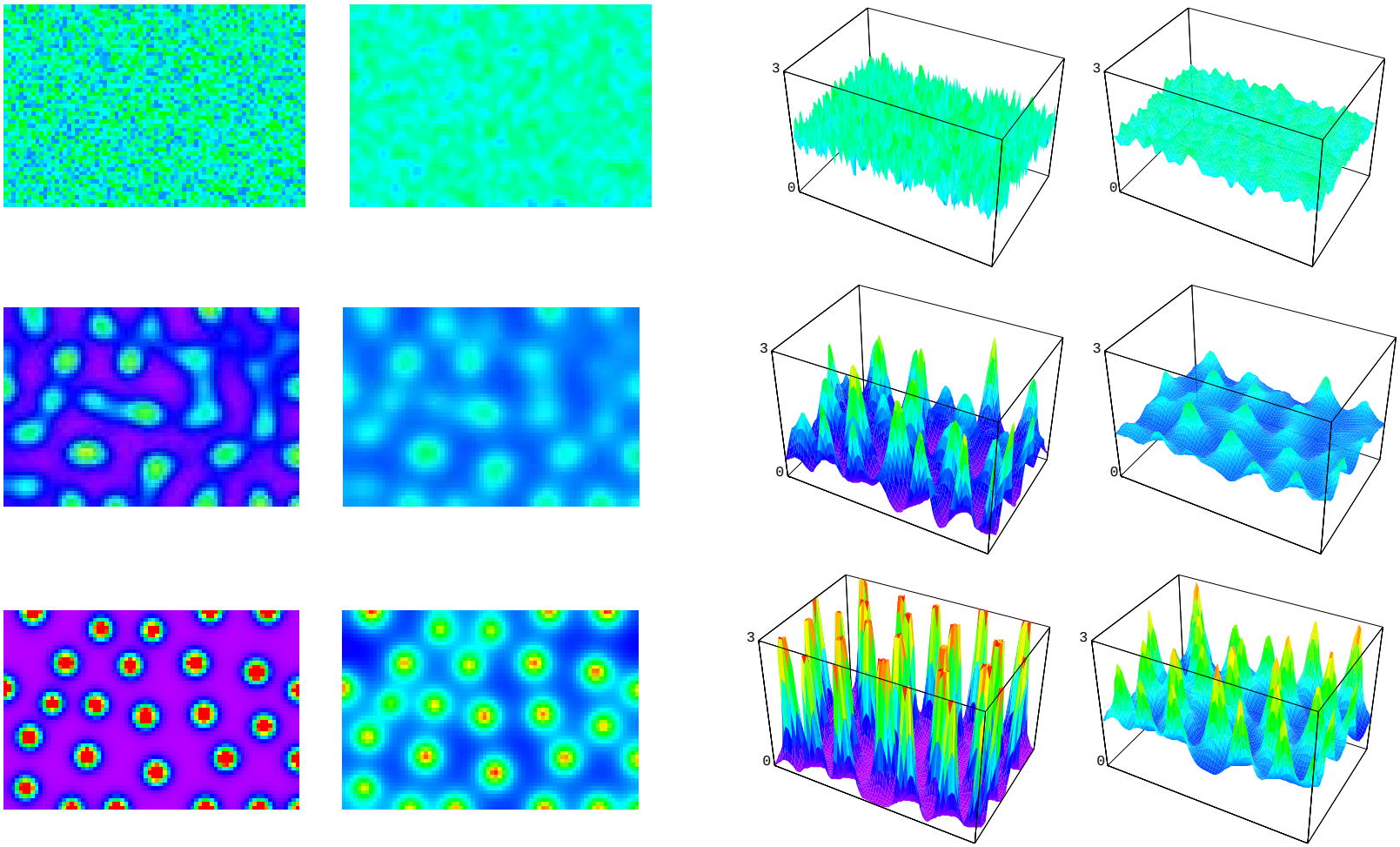
- Un elemento básico: sistema de activación-inhibición propuesto por A. Gierer y H. Meinhardt (Kybernetic 1972).

$$\frac{\partial a}{\partial t} = D_a \Delta a + \rho \frac{a^2}{h} - \mu a$$

$$\frac{\partial h}{\partial t} = D_h \Delta h + \rho a^2 - \eta h$$

a =“concentración de la sustancia a (activador)”
h=“concentración de la sustancia h (inhibidor)”

Simulación del sistema de activación-inhibición



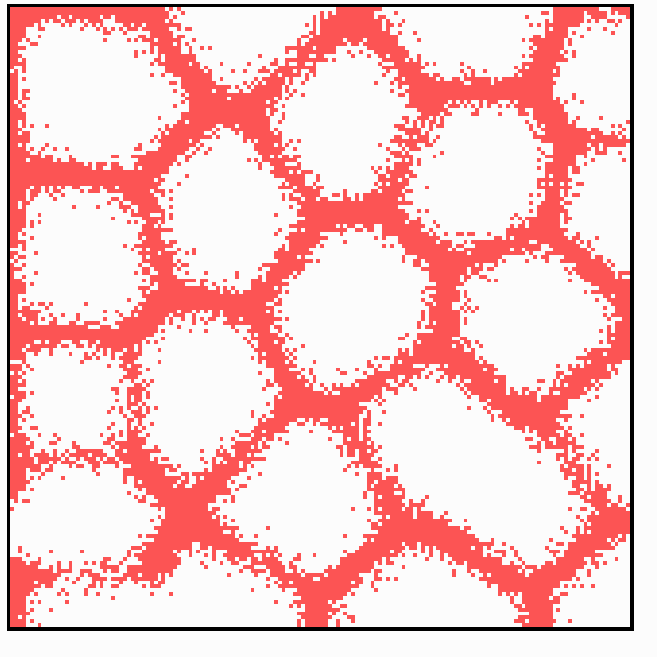
Sistemas de reacción-difusión

$$\frac{\partial a}{\partial t} = D_a \Delta a + \rho_a \left(\frac{s\, a^2}{1 + k_a b^2} - a \right) + \sigma_a$$

$$\frac{\partial s}{\partial t} = D_s \Delta s - \rho_s \left(\frac{s\, a^2}{1 + k_a b^2} \right) + \sigma_s$$

$$\frac{\partial b}{\partial t} = D_b \Delta b - \rho_b \left[\frac{s^2}{1 + k_b a b^2} \left(\frac{b^2}{h} + \sigma_b \right) - b \right]$$

$$\frac{\partial h}{\partial t} = D_h \Delta h + \rho_h \left(b^2 - h \right)$$



a: activador (areas avasculares), s: substrato,
b: activador (areas vasculares), h: inhibidor.

A. J. Koch, H. Meinhardt (Reviews of Modern Physics 1994)

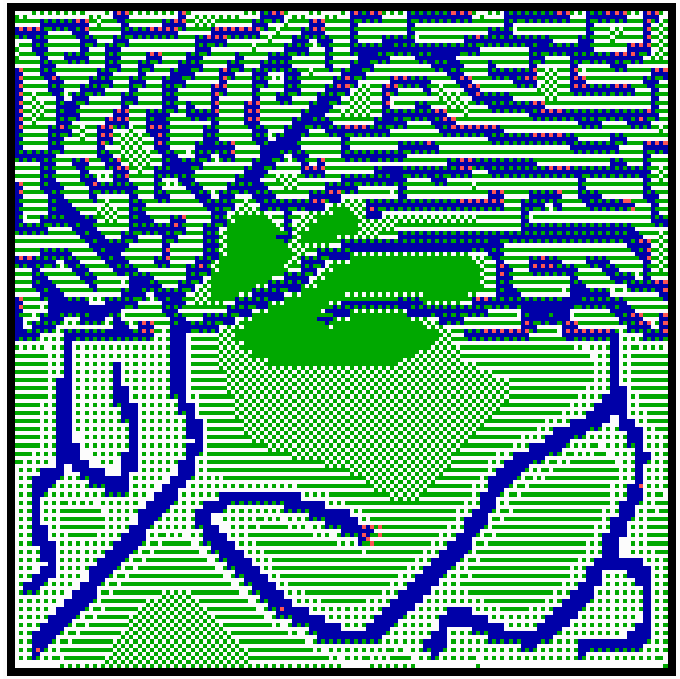
Modelos que incorporan otros mecanismos I

$$\frac{\partial a}{\partial t} = D_a \Delta a + \frac{s\, a^2}{h} - \mu\, a + \rho_0\, y$$

$$\frac{\partial h}{\partial t} = D_h \Delta h + s a^2 - \nu\, h + \rho_1\, y$$

$$\frac{\partial s}{\partial t} = D_s \Delta s - \lambda\, s - \epsilon\, s\, y + c_0$$

$$\frac{\partial y}{\partial t} = \gamma\, a - \delta y + \frac{y^2}{1 + \zeta y^2}$$



a: activador, h: inhibidor, s: factor de crecimiento
y: variable que caracteriza la pertenencia a la red.

H. Meinhardt (International Journal of Bifurcation and Caos, 1997)
D. Andreucci, M. A. Herrero, J. J. L. Velázquez (Mathematical Methods in the Applied Sciences, 2004)

Modelos que incorporan otros mecanismos II

$$\frac{\partial n}{\partial t} + \nabla \cdot (n \vec{v}) = 0$$

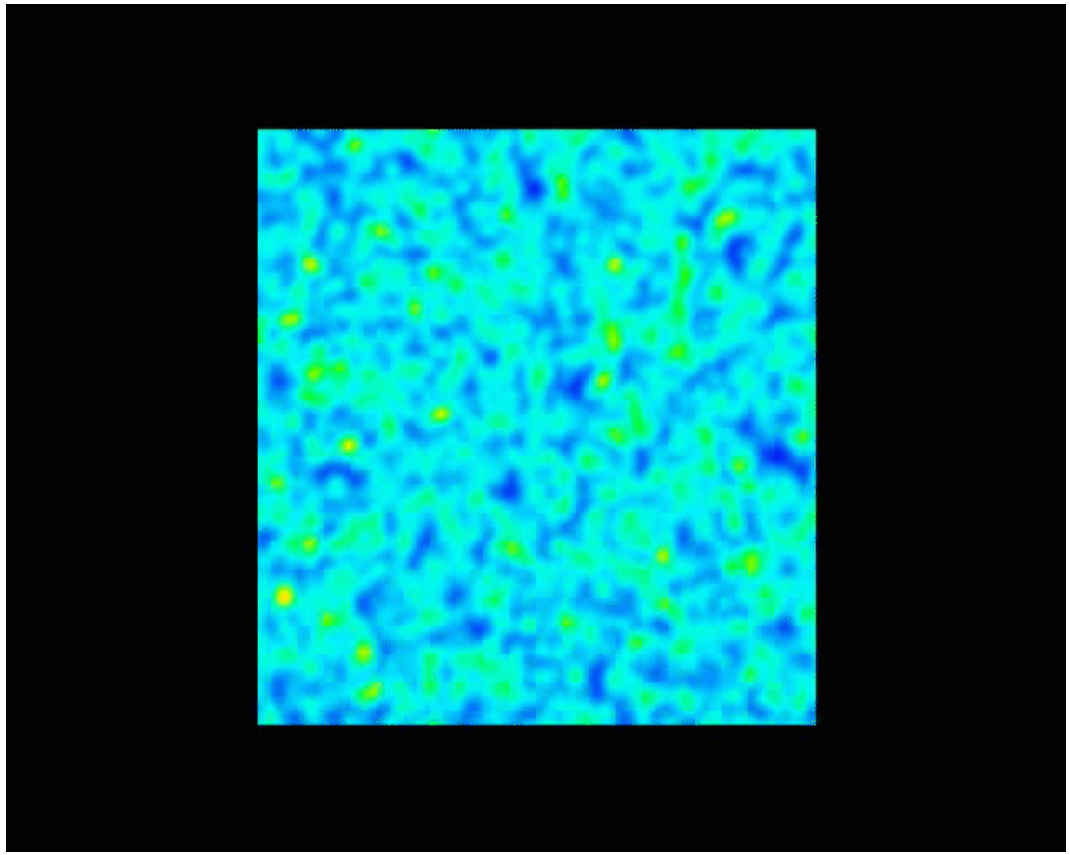
$$\frac{\partial \vec{v}}{\partial t} + \vec{v} \cdot \nabla \vec{v} = \mu \nabla c$$

$$\frac{\partial c}{\partial t} = D \Delta c + \alpha n - \tau^{-1} c$$

La densidad celular n se mueve con velocidad $\vec{v}$, dirigida por gradientes de un factor químico c que es producido por las células.

L. Preziosi et al. (Physical Review Letters, 2003)
D. Ambrosi, A. Gamba, G. Serini (Bulletin of Mathematical Biology, 2004)

Simulación del modelo hidrodinámico



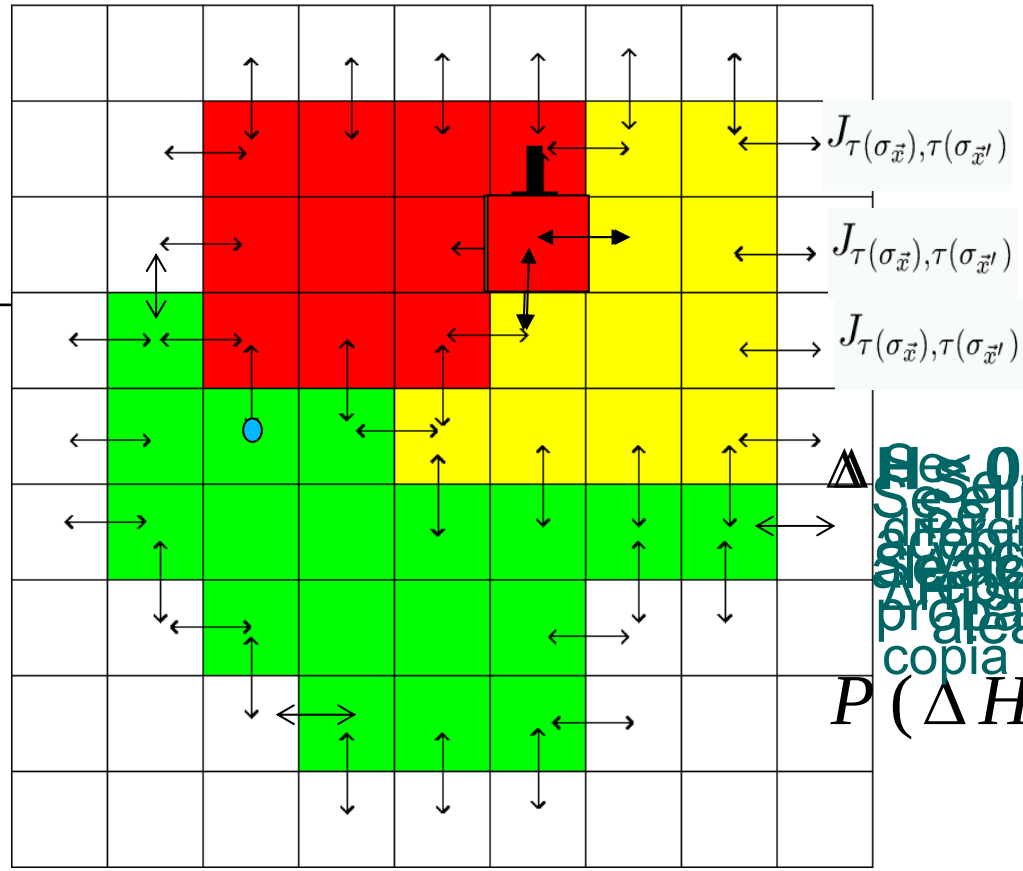
Modelos híbridos

- En el proceso considerado hay agentes con escalas espaciales y temporales muy distintas (moléculas que difunden, células que se mueven).

- Ello hace aconsejable la consideración de modelos que combinen ecuaciones discretas y continuas.

F. Graner, J. Glazier (1992)

Cellular Potts Model (CPM)



$\Delta H < 0$ Se efectúa la copia

$\Delta H > 0$ Se considera la probabilidad de cambio

$$P(\Delta H) = e^{\frac{-\Delta H + H_0}{T}}$$

$$H = \sum_{\vec{x},\vec{x}'} J_{\tau(\sigma_{\vec{x}}),\tau(\sigma_{\vec{x}'})}(1 - \delta_{\sigma_{\vec{x}},\sigma_{\vec{x}'}}) + \lambda \sum_{\sigma} (a_\sigma - A_\sigma)^2$$

Adhesión celular

Conservación del volumen celular

CPM con Quimiotaxis

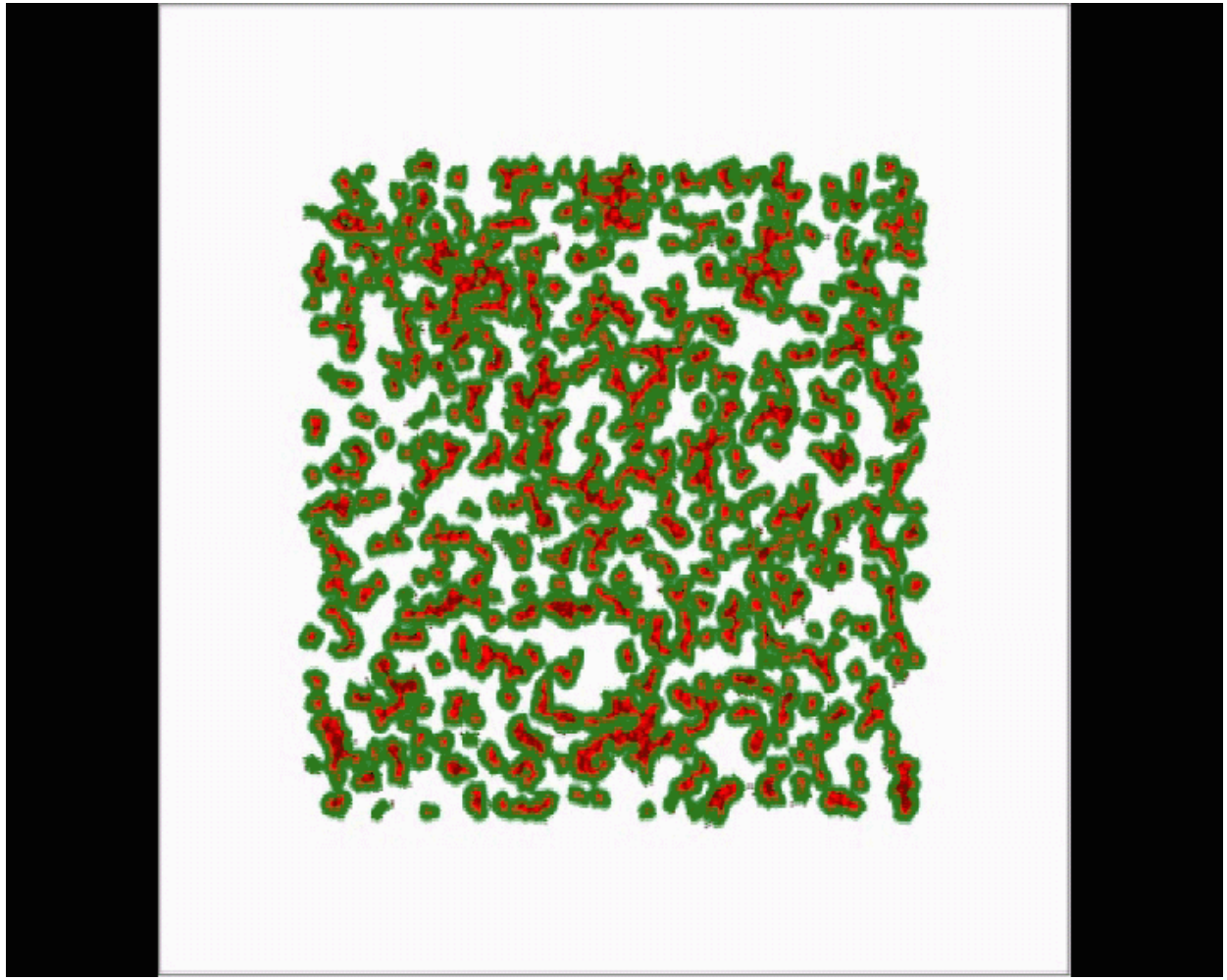
- Es posible añadir una ecuación continua para la concentración del quimioatractante.
- El factor químico es segregado por las células, se difunde por el medio extracelular y se degrada fuera de las células a una tasa fija.
- El término de energía se modica para dirigir las células de acuerdo con los gradientes del factor químico (Savill et. Al. 1997).

$$H' = H + \mu \frac{c(\vec{x})}{\gamma\, c(\vec{x}) + 1}$$

$$\frac{\partial c}{\partial t} = \alpha\, \delta_{\sigma_{\vec{x}},0} - (1 - \delta_{\sigma_{\vec{x}},0})\epsilon\, c + D\nabla^2 c$$

R. M. H. Merks, S. A. Neumann, J. A. Glazier (Lecture Notes in Computer Science, 2004)

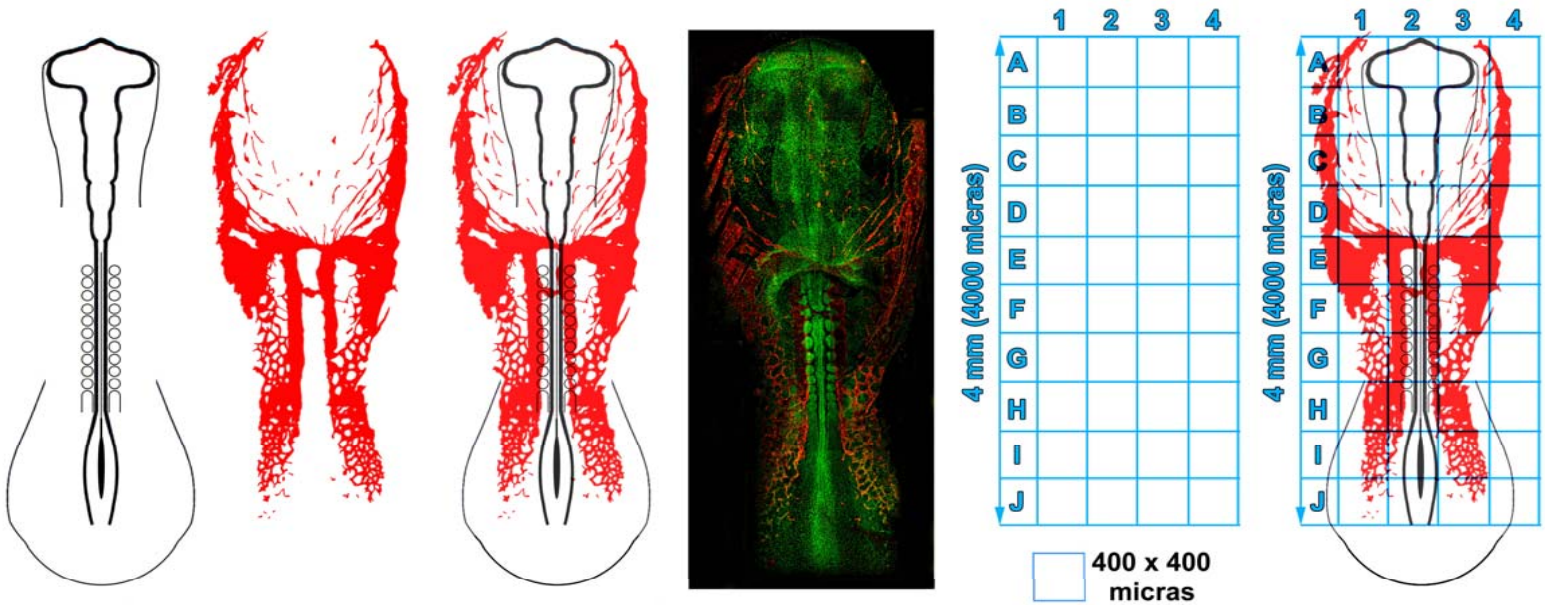
Simulación del modelo híbrido (CPM + EDP)



Perspectivas de trabajo

- Elaboración de modelos incorporando los principales agentes responsables de la formación de vasos, capaces de predecir aspectos tales como la densidad crítica de células necesaria para que se produzcan fenómenos de agregación reticular y la determinación de escalas características (tiempos de formación, espaciado de la red, etc).
- Discusión de posibles mecanismos de interconexión vascular (anastomosis), formación de nuevas ramas e inhibición lateral de las mismas.
- Estudio de la estabilidad de redes vasculares ante perturbaciones externas, considerando los posibles mecanismos de reparación de defectos y analizando la evolución previsible de las redes formadas.

Esto es todo, muchas gracias.



Alvaro Köhn Luque - alvarokohn@mat.ucm.es
Modelos Matemáticos en Ciencias de la Naturaleza
Departamento de Matemática Aplicada
Universidad Complutense de Madrid