



Benemérita Universidad Autónoma de Puebla

Facultad de Ciencias Físico Matemáticas

**MODELACIÓN DE LA DINÁMICA QUÍMICA
Y CELULAR EN EL PROCESO DE CICATRIZACIÓN EN LA PIEL SANA.**

Tesis presentada al

**Posgrado en Ciencias
(Física Aplicada)**

como requisito para la obtención del grado de

Maestría en Ciencias en Física Aplicada

por

Jhoana Licetd Barranco Díaz

asesorada por

Dr. José Fernando Rojas Rodríguez

Dr. Marco Antonio Morales Sánchez

Las ciencias no tratan de explicar, incluso apenas tratan de interpretar, construyen modelos principalmente. Por modelo, se entiende una construcción matemática que, con la adición de ciertas interpretaciones verbales, describe los fenómenos observados. La justificación de tal construcción matemática es sólo y precisamente que se espera que funcione.

John Von Neumann.

Agradecimientos

Al profesor Fernando Rojas por su dirección, comprensión, apoyo, paciencia y confianza,
Al profesor Marco A. Morales por su apoyo, paciencia y dirección.

A mi familia por su apoyo, todo su amor y creer en mí.
A mis amigos por su amistad, tiempo y ayuda.

Agradezco a CONACYT por el apoyo brindado durante la realización del trabajo final de grado.

Objetivos

Objetivo General

Se trata de hacer un estudio, basado en sistemas de Reacción-Difusión, en el que se acopla la dinámica propia de las células de la piel (procesos difusivos, reproducción celular) y la bioquímica involucrada en la evolución del tejido dermal sano. El análisis de estabilidad y el estudio de las bifurcaciones asociadas a la dinámica no lineal en general y, en este caso a la estructura espacio-temporal del tejido, ofrece la posibilidad de asociar algunos parámetros propios del modelo con afecciones que afectan la dinámica normal que mantiene al tejido y de manera estable, sin afecciones.

Objetivos Particulares

- I. Proponer un modelo para describir el proceso de cicatrización acelerada.
- II. Resolver el modelo de reacción-difusión mediante técnicas numéricas con una parte visual.
- III. Comparar los resultados numéricos obtenidos mediante el modelo con los resultados experimentales de la literatura.

Resumen

Diversos modelos han sido propuestos para explicar el proceso de cicatrización en piel sana además de comparar los resultados con los experimentos. En estos se enfocan en diferentes factores que contribuyen a este proceso, como la quimiotaxis en la dermis o epidermis, la difusión y la proliferación.

Nuestro propósito es estudiar el comportamiento de estas células que están implícitas en el proceso de la cicatrización, a partir de un modelo sencillo. En esta tesis se estudió un sistema de reacción difusión del tipo mecano-químico. Este sistema pretende modelar la interacción entre células y factores de crecimiento que están implícitos en la dinámica de la piel sana.

Un estudio general del modelo se presenta para el análisis de estabilidad lineal. Se presentaran la modelación matemática del proceso de cicatrización, su solución numérica los valores de los parámetros de control del modelo para que ocurra el proceso normal y algunos ejemplos de mecanismos biológicos, que pueden ser asociados a tipos de cicatrización.

Se aplican las características de los sistemas de reacción difusión y sistemas mecanoquímicos para describir la dinámica del proceso. Este tipo de modelación estudia una posibilidad para poder acelerar el proceso de cicatrización cuando se omite la etapa de inflamación. Nuestros resultados numéricos se muestran junto a algunos resultados experimentales, donde se comparan las áreas de cicatrización.

Índice

Objetivos	4
Resumen	5
1 Introducción	9
1.1 Biología de la piel: estructura y funcionalidad	10
1.1.1 Patologías de la piel	12
1.1.2 Etapas de cicatrización clínica	14
1.2 Tipos de modelos (químicos, mecánicos, mecano-químicos, reacción-difusión)	18
1.2.1 Modelación de los mecanismos biológicos	20
1.2.2 Etapas de cicatrización desde un enfoque de la biología matemática	22
1.2.3 Análisis de estabilidad lineal	23
2 Modelado del proceso parcial de cicatrización de heridas	29
2.1 Modelos de cicatrización de la piel	29
2.2 Modelo mecano-químico de la cicatrización de heridas sin inflamación	29
2.3 Análisis de estabilidad lineal	31
2.4 Método numérico para resolver las ecuaciones	35
3 Resultados y Discusión	37
3.1 Rango de casos de interés para p y r_3	37
3.2 Aplicación del modelo a la cicatrización de segunda intención en modelos biológicos pequeños	55
4 Conclusiones y Perspectivas	59
4.1 Conclusiones	59
4.2 Perspectivas	59
Apéndice A	61
Bibliografía	63

Capítulo 1

Introducción

El estudio de sistemas espacio-temporales es de gran interés actualmente en todas las áreas de ciencias. Los sistemas biológicos no son la excepción, ya que se caracterizan por ser sistemas colectivos (formados por muchas partículas) y fuera de equilibrio. Este tipo de sistemas se pueden describir mediante modelos no lineales que permiten introducir efectos de retroalimentación reacciones y fuentes. De entre todos los posibles problemas que se presentan en el tejido epitelial, el proceso de cicatrización es importante por sus implicaciones en la salud. Podemos mencionar situaciones como quemaduras o heridas en la piel de un paciente diabético. Las heridas no son solamente resultado de accidentes y enfermedades sino también de una variedad de condiciones patológicas. También son consecuencia de actividades biológicas que son por otra parte consideradas normales. El desarrollo de un modelo nos permitiría describir y entender cómo se organizan y se desarrolla el tejido epitelial bajo diferentes condiciones.

El proceso de cicatrización ocurre de manera cotidiana en los seres vivos para regenerar el tejido epidérmico y dérmico. En los últimos años se han hecho varios estudios para poder entender este proceso. Olsen ha propuesto un modelo mecano-químico acerca de los roles de las células de fibroblastos, miofibroblastos, un factor de crecimiento químico y la matriz extracelular y su mecánica entre la contracción de la herida y los procesos de curación [1]. También Bianchi estudió un modelo para describir la formación de capilares linfáticos en un herida, y el proceso clave que implica el movimiento de las células dentro de la herida en respuesta a señales mecánicas y químicas [2], etc.

En este trabajo de tesis se propone un modelo mecano-químico donde se describe el proceso de cicatrización en piel sana, en donde se plantea que la etapa de inflamación no ocurre o se acelera en dicho proceso, a partir de evidencia experimental como menciona Cárdenas que en la recuperación de heridas al aplicarle extracto de quercus el tiempo es menor que al que ocurre con sin él [3], por otra parte Ebrahimi estudió que en concentraciones del extracto de quercus pérsico administrado como antibacterial, se inhibe las bacterias presentes en la herida acelerando la cicatrización [4]. En base a esto se pretende entender y estudiar el mecanismo de gatilleo que está implícito en esta etapa mediante la simulación numérica.

Los resultados obtenidos son una evidencia de como el proceso de cicatrización con el efecto del quercus se comporta como un proceso desinflamatorio y antibacterial a nivel químico y celular.

1.1 Biología de la piel: estructura y funcionalidad

La formación de patrones representa uno de los principios más fundamentales que la naturaleza registra acerca de la organización de sistemas [5]. La formación de patrones en la naturaleza es el mejor pensamiento de cómo un proceso rompe la simetría y uniformidad. Es decir, un sistema inicialmente homogéneo llega a ser espacialmente y a veces temporalmente inhomogéneo. Los sistemas de activador-inhibidor (reacción-difusión) formarán patrones en la piel de algunos animales. Estos patrones en la piel permiten distinguir entre diferentes especies de seres vivos y pueden ser debidos a causas fisiológicas, genéticas, patológicas y artificiales [5].

Algunos trastornos en la piel humana se reflejan debido a que deja de ser uniforme, esto se debe a la patología de cada una de las enfermedades y trastornos a nivel molecular y celular. Como se mencionó pueden ser resultado de la herencia genética y lo cual dependerá la variedad de enfermedades en la piel y las técnicas empleadas para su estudio. Los peculiares y frecuentes arreglos característicos que las lesiones exhiben, proveen una oportunidad única ya que se reflejan y se analizan experimentalmente y, en los últimos años, desde el punto de vista teórico ([2][6][7][5]). Cuando las lesiones se desarrollan, ellas son anatómicamente diferentes o resultan de patrones ocultos basados en mecanismos genéticos o en progreso que

fueron establecidos anteriormente, que no fueron obvios en la adultez. Para entender más acerca de las lesiones en la piel se debe entender la patología de cada una de ellas.

Unas de las funciones más importantes de la piel es la de protegerse del medio ambiente exterior. La piel ha desarrollado diversos medios para mantener la comunicación con su entorno mediante escamas, plumas, pelos, cuernos y diferentes tipos de glándulas, etc. Las principales funciones son las de protección, regulación térmica, excreción de glándulas sudoríparas, síntesis de vitamina D y la discriminación sensorial (tacto, temperatura y dolor). La protección representa un mecanismo de defensa de gran importancia. La piel es una estructura semipermeable que permite la penetración o absorción cutánea de determinadas sustancias. La función de excreción se realiza al eliminar el sudor y otras sustancias elaboradas por las glándulas sudoríparas de la piel. Las funciones metabólicas de la piel se dan mediante la vitamina D y la melanina. La piel ayuda a regular la temperatura al permitir la eliminación de calor, también influye en el cambio del volumen sanguíneo que circula por los vasos cutáneos. La sensibilidad de la piel se realiza por medio de los receptores sensoriales del tacto, dolor y temperatura que se encuentran en las terminaciones nerviosas.

La piel está constituida por tres capas: la epidermis, la dermis y la hipodermis (o capa subcutánea)[8]. La formación de la dermis comienza conjuntamente con la diferenciación de la epidermis. Debido a que la epidermis está formada por tejido epitelial y la dermis por tejido conjuntivo. Y están unidas por la membrana basal. La epidermis es la capa más importante ya que su función es proteger al cuerpo del exterior. Tiene 4 tipos de células principales: queratinocitos, melanocitos, células de Langerhans y células de Merkel. Las células de la epidermis forman 5 capas. La primera es el estrato córneo o queratinizado, estrato lúcido, estrato granuloso, estrato espinoso y por último estrato basal o germinativo. Debido a que la epidermis es un epitelio no tiene vasos sanguíneos, se nutre por difusión a partir de los capilares que hay en la dermis. La dermis es la capa situada debajo de la epidermis y conectado a ella la lámina basal. También su función es proteger y representa una de la defensa contra cualquier tipo de traumatismo. La dermis contiene fibras colágenas, fibras elásticas y diferentes tipos de células como fibroblastos, macrófagos, mastocitos y adipocitos. Además de tener vasos sanguíneos y linfáticos, nervios, glándulas subcutáneas y folículos pilosos. En determinados procesos patológicos incrementan los macrófagos, y otras células migrantes (plasmocitos y leucocitos) como mecanismo de reacción del organismo por ejemplo la respuesta inflamatoria e inmunológica. La dermis le proporciona elasticidad y está formada por dos capas: estrato superficial o papilar y estrato profundo o reticular. La hipodermis también está atravesada por vasos sanguíneos y nervios, en ella hay terminaciones nerviosas. Se une con la dermis mediante las prolongaciones de fibras colágenas. También es un depósito de grasa más grande del cuerpo y constituye la reserva de material energético del organismo. Funciona como una protección contra los traumatismos y asegura la termorregulación y la movilidad de la piel [9] [8].

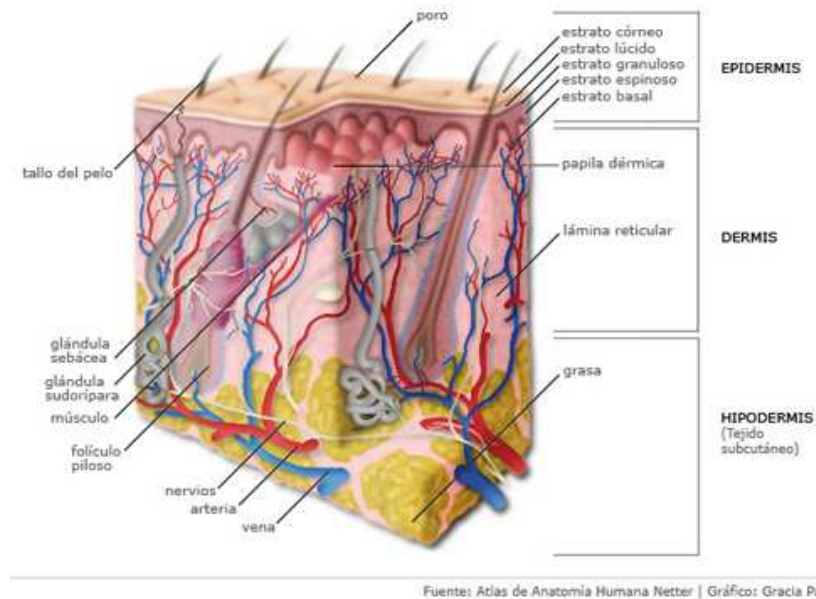


Figura 1.1. Estructura de la piel (Fuente: Atlas de Anatomía Humana Netter)

La piel puede presentar variaciones dependiendo de la edad y regiones del cuerpo así como diversos factores externos al organismo. Las afecciones de la piel se manifiestan por una serie de síntomas cutáneos conocidos como lesiones elementales de la piel, cuyo conocimiento tiene gran importancia, pues facilita el diagnóstico de las enfermedades dermatológicas. Las lesiones elementales de la piel pueden aparecer aisladas o combinadas, se dividen en primarias y secundarias. Las primarias son manchas, ronchas, pápulas, nódulos, tumores, vesículas, ampollas y pústulas. Las secundarias escamas, cicatrices, excoriaciones, fisuras, úlceras, costras y escaras. La piel está expuesta a sufrir lesiones como contusiones, quemaduras y heridas, que es el tema central de la presente tesis.

1.1.1 Patologías de la piel

La patología cutánea es una rama de la medicina que estudia las enfermedades, tal que es muy extensa. La piel es el órgano más extenso del cuerpo además de ser una barrera de protección, mediante el cual se detectan cambios químicos y fisiológicos. También presenta enfermedades que le son propias, así como relacionadas con todos los órganos del cuerpo[10]. Una afección muy común en la piel es el acné ya que es la inflamación de las glándulas poli sebáceas y la obstrucción de poros y la aparición de diferentes lesiones en la piel. Los lunares se deben a una producción excesiva y localizada de células pigmentarias con mayor cantidad de melanina y varían en forma, color y tamaño.

En el caso de las heridas, hay tres tipos de cicatrización: cierre primario o de primera intención, cierre secundario o de segunda intención y cierre terciario o primario diferido[11]. El cierre primario es cuando la herida es cerrada dentro de horas de su producción y es la

manera ideal de tratar una herida. El cierre secundario ocurre cuando la herida no incluye un cierre normal, es decir, la herida cierra espontáneamente por contracción y reepitalización. Estas heridas tardan en cicatrizar y la cicatriz es más grande de tamaño y no es estética. El cierre terciario incluye desbridamiento inicial de la herida y curaciones por un medio extendido en una herida que se encuentra abierta y posteriormente un cierre formal con suturas u otros métodos [11].

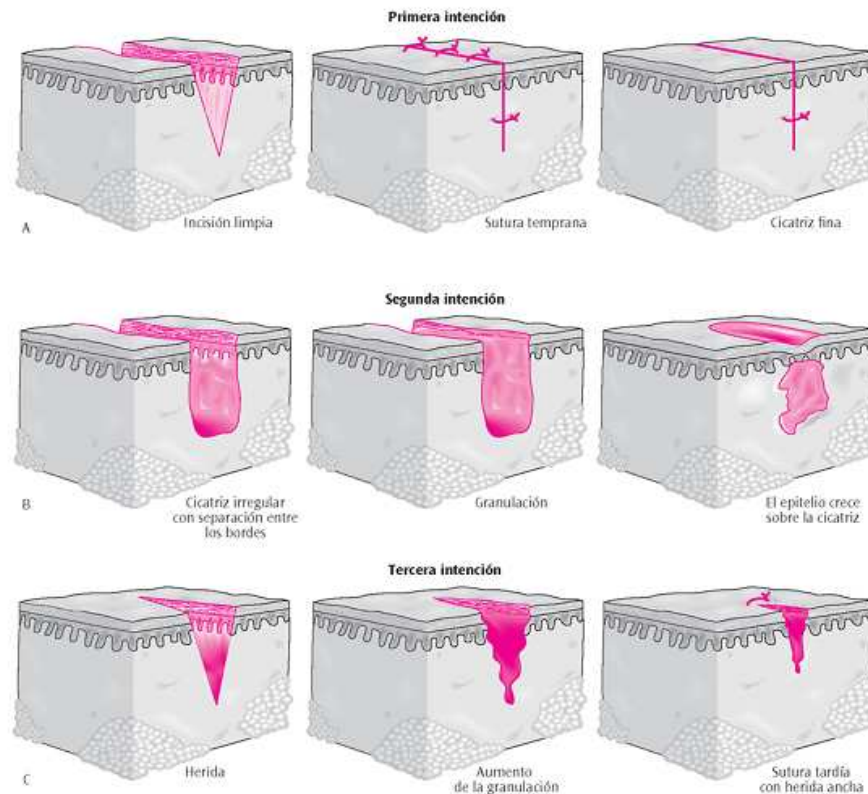


Figura 1.2. Tipos de cicatrización: a) primera intención, b) segunda intención y c) tercera intención. (Fuente: Salvador Martínez Dubois: Cirugía bases del conocimiento quirúrgico y apoyo en trauma).

En las heridas podemos encontrar diferentes cicatrizaciones como cicatrices hipertróficas, queloides y cicatrices atróficas (ver la Fig 1.2). Las cicatrices hipertróficas ocurren después de la cicatrización se produce una excesiva producción de fibras de tejido. Y como resultado este tipo de cicatrización tiende a sobresalir del nivel de la piel pero permanece en la región de la lesión original. Los queloides se desarrollan después de la cicatrización debido a que hay una producción excesiva de fibras de tejido conectivo. Al contrario de las cicatrices hipertróficas los queloides crecen más allá de la herida y se extiende por piel sana. En las cicatrices atróficas el tejido cicatrizado cubre la herida pero no se produce el suficiente para llenar la herida así que están ligeramente hundidas por falta de colágeno [11] (ver la Figura 1.3).



Figura 1.3. Tipos de cicatrización: a) cicatrices hipertróficas, b) queloides y c) cicatrices atróficas.

1.1.2 Etapas de cicatrización clínica

El proceso de cicatrización implica la coordinación de varios tipos de células como queratinocitos, fibroblastos, células endoteliales, macrófagos, plaquetas, etcétera. De igual forma este proceso complejo es ejecutado y regulado por factores de crecimiento. En particular estos factores de crecimiento son el factor de crecimiento de transformación beta ($TGF - \beta$) y el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF). Este proceso se lleva a cabo mediante 4 etapas, que corresponden a la hemostasis, inflamación, proliferación y remodelación[2][12][13].

Hemostasis:

Después de realizarse la herida en la piel, inmediatamente comienza el sangrado. La respuesta inicial a esta lesión es lograr la hemostasis, lo cual ocurre a través de la vasoconstricción y la activación del mecanismo de coagulación, que es la detención de la hemorragia. A su vez sirve para proporcionar un andamiaje temporal para que el proceso ocurra. Es en ese momento donde son liberados varios factores de crecimiento que son los encargados de atraer las células que fagocitan (es el proceso en el cual una célula asimila otro tipo de célula o elemento para consumirlo o para destruir los residuos de descomposición, las bacterias y el tejido dañado).

La conversión del fibrinógeno en fibrina y la formación del coágulo de fibrina es el primer paso en el ensamblaje de una matriz extracelular (ECM) provisional. La fibrina proporciona un andamio para la migración de las células inflamatorias y mesenquimales [13].

La fibronectina es la mayor constituyente de la matriz extracelular provisional (ECM) debido a que promueve la adhesión y migración de fibroblastos en la (ECM) provisional. La fibronectina actúa también como un ligando para las integrinas plaquetarias que contribuyen a la adhesión, la migración de las células y la agregación plaquetaria. Que es depositada durante las primeras 24 horas después de producirse la herida. Por otra parte, las plaquetas son moduladores tempranos del proceso de cicatrización de heridas. El colágeno expuesto en los vasos sanguíneos lesionados y la dermis estimula la agregación plaquetaria y la desgranulación. La función de la agregación plaquetaria es conducir a la liberación de citoquinas (glucoproteína en el desarrollo y la regulación del sistema inmunitario) y factores de crecimiento. Esos factores de crecimiento son liberados en la herida y los tejidos circundantes, ejercen sus efectos sobre los neutrófilos, macrófagos, células musculares lisas y fibroblastos. Los neutrófilos y macrófagos en circulación para eliminar la infección potencial que se pueda presentar [13] (ver la Figura 1.4).

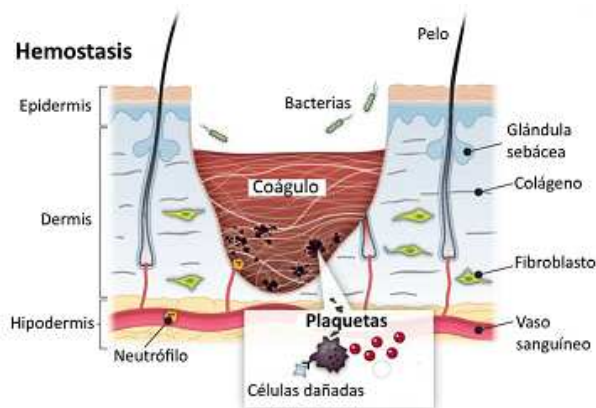


Figura 1.4. Hemostasis: primera etapa del proceso de cicatrización.

Inflamación:

La fase inflamatoria temprana está marcada por vasodilatación y aumento de la permeabilidad vascular (ver la Figura 1.5). Estos cambios están mediados por histamina, cininas, prostaglandinas, y posiblemente factores adicionales tales como leucotrienos (son producidos por leucocitos y su principal función es la de participar como mediadores de la inflamación), proteasas e hidrolasas ácidas. Los leucocitos migran hacia el tejido lesionado por medio del proceso de diapédesis (proceso de salida de los elementos formes de la sangre, principalmente los leucocitos, a través de las paredes íntegras de los vasos sanguíneos). Este procedimiento implica la adherencia a las células endoteliales que recubren los capilares en la migración entre las células endoteliales en la ECM [13].

Los neutrófilos y los monocitos migran en la herida en números directamente proporcionales a las respectivas concentraciones séricas. Son atraídos al sitio de la lesión por quimioatrayentes tales como productos bacterianos, histamina, leucotrienos y factor de cre-

cimiento derivado de plaquetas (PDGF). Los neutrófilos son los primeros de los leucocitos que se encuentran en la herida. Ellos controlan la contaminación bacteriana local por la absorción de bacterias y material extraño a través del proceso de fagocitosis. Los neutrófilos también contribuyen a la inflamación aguda por las citoquinas reales. Además, producen proteasas como la colagenasa y la elastasa que ayudan a eliminar el tejido dañado. Después de estas actividades inflamatorias agudas, los neutrófilos mueren. No parecen tener un papel en el procesamiento normal de cicatrización de heridas [13].

Los monocitos migran de los capilares a la ECM y se transforman en macrófagos en un proceso que está mediado por mediadores inflamatorios tales $TGF - \beta$ y productos de descomposición de fibronectina procedentes de ECM provisional. Los factores quimiotácticos estimulan la migración de los macrófagos a través del tejido lesionado. Similar a los neutrófilos, los macrófagos comienzan su actividad fagocítica y ayuda en el debridamiento del tejido desvitalizado a través de la secreción de colagenasas y otras proteasas. Además, los macrófagos son una fuente primaria de citoquinas y factores de crecimiento que estimulan la proliferación de fibroblastos y la producción de colágeno. Por ejemplo, el $TGF - \beta$ activa fibroblastos y estimula la deposición de colágeno. Los macrófagos son la fuente más abundante de $TGF - \beta$ en la cicatrización de heridas. Con la ayuda de $TGF - \beta$ los monocitos se convierten en macrófagos los cuales juegan un rol importante en el aumento de la respuesta inflamatoria y el desbridamiento de tejidos [13] (ver la Figura 1.5).

Los macrófagos inician el desarrollo del tejido de granulación y liberan una variedad de citoquinas proinflamatorias y factores de crecimiento. Con la asistencia de las plaquetas liberadas el factor de crecimiento de células endoteliales (VEGF) y el factor de crecimiento de transformación beta ($TGF - \beta$) (se muestra una tabla de los factores de crecimiento, las células que activan y su función). Los materiales extraños o bacterias pueden alterar el proceso inflamatorio agudo y provocar inflamación crónica. La persistencia de la inflamación complica el proceso de cicatrización normal.

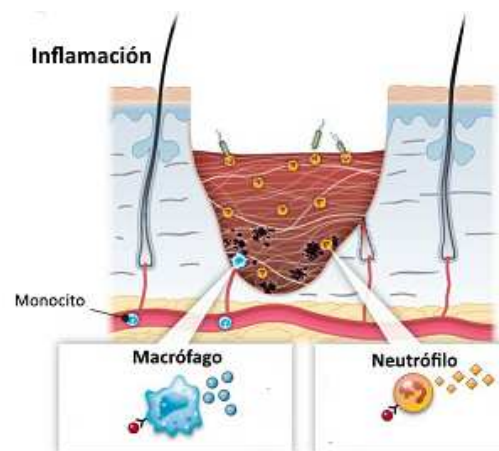


Figura 1.5. Inflamación: segunda etapa del proceso de cicatrización.

Proliferación:

Después de la hemostasis y la inflamación, los procesos que normalmente duran 2-3 días, la cicatrización de heridas intensifica el proceso de restauración de tejidos. La celularidad de la herida aumenta a medida que varios tipos celulares migran y proliferan. La celularidad de ECM es la aumentada además por la proliferación de fibroblastos y células de músculo liso estimuladas por factores de crecimiento y linfoquinas. Los fibroblastos, las células del músculo liso, así como las células endoteliales sintetizan el colágeno [13].

Otros componentes del material extracelular incluyen fibronectina y elastina. Como se mencionó anteriormente, la fibronectina es un componente de la matriz provisional y de la migración de diversos tipos de células dentro de la herida y facilita la unión de las células epiteliales a la matriz. Los fibroblastos depositan moléculas en la matriz extracelular como glicoproteínas, glicosaminoglicanos (GAGs), proteoglicanos, elastina, y fibronectina que usan luego para migrar a través de la herida. Los factores de crecimiento y la fibronectina estimulan la proliferación, la migración al lecho de la herida y la producción de moléculas extracelulares por los fibroblastos. Los factores de crecimiento secretados por los fibroblastos también atraen a las células epiteliales a la herida [13] (ver la figura 1.6).

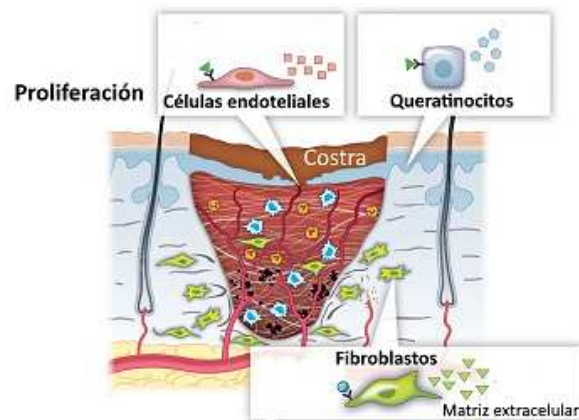


Figura 1.6. Proliferación: tercera etapa del proceso de cicatrización.

Remodelación:

La hemostasia del colágeno en el tejido conjuntivo normal representa un equilibrio dinámico entre la síntesis y la degradación del colágeno. La remodelación también se produce en respuesta a las fuerzas mecánicas dentro del tejido. La contracción representa el movimiento centrípeto de los componentes periféricos de una herida abierta curativa. La contractura se refiere a la contracción de una herida grande a través de una superficie de la articulación, lo que conduce a movimiento de la articulación restringida [13].

Hay dos teorías principales que describen el proceso de la contracción de la herida. El primero implica una célula especializada, los miofibroblastos, que se encuentran en grandes cantidades durante la contracción de la herida. Se cree que se diferencian de los fibroblastos normales de la herida por la estimulación de las citoquinas en la herida. Esta teoría sugiere que los miofibroblastos en los bordes de la herida aplican una fuerza centrípeta que conduce a la contracción de la herida. La segunda teoría sugiere que los fibroblastos son los principales contribuyentes a la contracción de la herida a través de sus interacciones con la ECM (ver la Figura 1.7). De acuerdo con esta teoría, a medida que los fibroblastos se alargan y migran a través de la matriz, se retraen las fibrillas de colágeno [13].

La contracción de la herida no puede eliminarse, pero puede ser modulada con la elección de la cobertura de la herida. Durante el remodelado de la herida, tanto los enlaces cruzados intramoleculares como intermoleculares entre las fibras de colágeno aumentan significativamente. Este aumento en los enlaces cruzados explica el aumento observado en la herida. El proceso de remodelación continúa durante 12 a 18 meses durante los cuales la textura, el grosor y el color de la masa continúan en un estado dinámico [13].

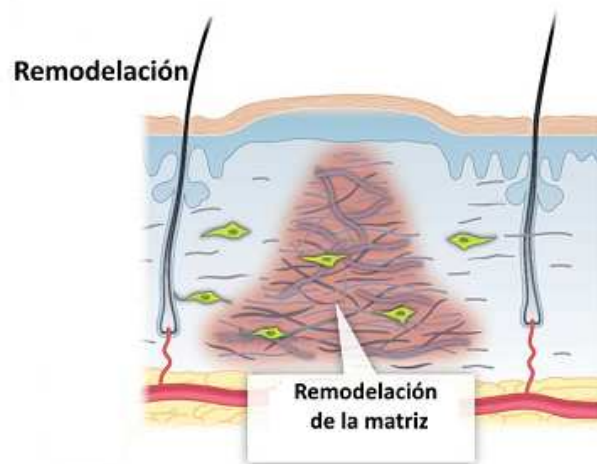


Figura 1.7. Remodelación: cuarta etapa del proceso de cicatrización.

1.2 Tipos de modelos (químicos, mecánicos, mecano-químicos, reacción-difusión)

Muchos sistemas biológicos, químicos y físicos presentan propiedades como autoorganización espacial, el cual es resultado de las interacciones entre sus componentes. Puesto que estos sistemas describen comportamientos referentes a sistemas vivos se puede observar que tienen la singularidad en cuanto a su forma de organizarse y su estructura, en este tipos de sistemas existen mecanismos de no linealidad ya que tiene bifurcaciones, puntos de inestabilidad, además que son no simétricos, cuyo comportamiento resulta de patrones espacialmente estacionarios.

De tal forma se puede decir que son sistemas no homogéneos. Un sistema homogéneo es aquel que su dinámica se puede describir por una distribución espacial homogénea debido a sus variables, parámetros y propiedades del mismo [14] [15].

Comúnmente en la naturaleza hay sistemas que no necesariamente son homogéneos dando como consecuencia, sistemas inhomogéneos. Debido a que el fenómeno de difusión está presente en algunos sistemas. Las poblaciones, concentraciones, parámetros de control son ejemplos de la distribución espacial inhomogénea en la dinámica de un sistema. Las ecuaciones que describen el comportamiento de las propiedades inhomogéneas espacio-temporales son las de reacción-difusión, es decir, aquellas que tienen en cuenta simultáneamente la variación temporal (como consecuencia de las relaciones cinéticas entre los elementos del sistema) y la variación espacial (como consecuencia de los procesos de difusión).

Por lo tanto los fenómenos de autoorganización espacio-temporales son modelados con sistemas de ecuaciones de reacción-difusión. Para los modelos de reacción-difusión la dermis y la epidermis se asumen como sustancias químicas (activador e inhibidor) [15].

En 1952 Alan Turing sugirió que, bajo ciertas condiciones, químicos pueden reaccionar y difundirse de tal manera que producen patrones espaciales heterogéneos de estados estables de concentración química o de morfógeno, se representan por las ecuaciones para mecanismos de reacción-difusión[16].

$$\frac{\partial \mathbf{c}}{\partial t} = \mathbf{f}(\mathbf{c}) + D\nabla^2 \mathbf{c}$$

Donde \mathbf{c} es el vector de concentraciones de morfógeno, \mathbf{f} representa la cinética de la reacción y D es la matriz diagonal de coeficientes de difusión positiva. Ahora si tenemos dos especies químicas, $A(\mathbf{r}, t)$ y $B(\mathbf{r}, t)$, las ecuaciones para el sistemas son de la forma

$$\begin{aligned} \frac{\partial A}{\partial t} &= F(A, B) + D_A \nabla^2 A \\ \frac{\partial B}{\partial t} &= G(A, B) + D_B \nabla^2 B \end{aligned} \tag{1.1}$$

Donde F y G son la cinética, que siempre será no lineal. Si la difusión es nula en el sistema ($D_A = D_B = 0$), A y B tienden a un estado linealmente uniforme estable tal que, bajo ciertas condiciones, derivaremos de patrones espacialmente inhomogéneos, que pueden evolucionar por la inestabilidad impulsada por la difusión. La difusión generalmente se considera un proceso de estabilización.

Hay modelos mecano-químicos que reproducen la formación de patrones de la piel en peces y reptiles mediante el uso de ecuaciones diferenciales parciales no lineales para modelar las interacciones entre los elementos de la dermis y epidermis [15]. Por otra parte, existen modelos reacción-difusión con la inestabilidad de Turing para modelar algunos tipos de patrones de piel en animales vertebrados. Y consisten de acoplamientos lineales, cuadráticos o cúbicos de dos sistemas bidimensionales de Turing [17].

Estos modelos están clasificados como: pre-patrones químicos, modelos mecánicos y mecano-químico. En modelación biológico-matemático, este fenómeno ha sido usado como un proceso para activar el mecanismo de pre-patrones de acuerdo a la respuesta de células y la diferenciación celular. Por otra parte, los modelos mecánicos asumen que los elementos de la dermis constituyen un medio continuo (matriz extracelular), lineal, isotrópico y visco-elástico que incluye los procesos de transporte de células del entorno (tracción celular, haptotaxis, convección, división y difusión celular) los cuales son modelados usando ecuaciones de leyes físicas.

A modo de ejemplo partiremos del siguiente sistema de ecuaciones que describe la dinámica de la lámina basal, de los tejidos epidérmicos y dérmicos, para modelar la dinámica química y celular en el tejido epitelial [15]:

$$\begin{aligned}\frac{\partial \phi}{\partial t} &= \nabla^2 \phi + \alpha \phi - \phi^3 - \varepsilon \phi \psi \\ \frac{\partial \psi}{\partial t} &= -\lambda(\nabla^2 + 1)\psi - \gamma \psi + g\psi^2 - \psi^3 - \frac{\varepsilon}{2}\phi^2.\end{aligned}$$

Donde α , ε , g y λ son constantes, además ϕ y ψ son funciones que representan la diferencia de concentración de al menos dos pigmentos (por ejemplo células cromatóforas y mesenquimales).

Otro ejemplo es este modelo suficientemente genérico para aplicar a cualquier tipo de células.

$$\begin{aligned}\frac{\partial n}{\partial t} + \nabla \cdot [\chi(m)n\nabla m - D(m)\nabla n] &= [\alpha(m) - \beta n]n \\ \frac{\partial m}{\partial t} &= \varepsilon(I - m)n\end{aligned}\tag{1.2}$$

Donde χ , D , α y β son funciones de respuesta de los medios (densidades celulares), n es la densidad celular de células endoteliales y m es la densidad de la matriz extracelular [18].

1.2.1 Modelación de los mecanismos biológicos

Los modelos matemáticos son herramientas para ayudarnos al entendimiento de los mecánicos de numerosos procesos biológicos. Entender como se forman los patrones espaciales es uno de los principales desafíos de las ciencias.

Sistemas acoplados de ecuaciones de reacción-difusión se han aplicado en la modelación de procesos biológicos complejos. Hay modelos mecanico-químicos que reproducen el crecimiento de la población de las células mediante ecuaciones diferenciales parciales acopladas para modelar las interacciones entre los elementos de la dermis y epidermis. Estos modelos son capaces de reproducir la dinámica del sistema.

El tejido de la piel está formado por una o varias capas de células yuxtapuestas que constituyen el recubrimiento interno de las cavidades, órganos huecos, conductos del cuerpo y la piel al igual que las mucosas y las glándulas. Las formas de las células epiteliales son cúbicas, cilíndricas y planas.

En una herida epidérmica, en el cierre de la herida la reepitalización es totalmente debido a la migración epidérmica, es decir, el estudio del proceso es independiente de la contracción de la herida debido a la dermis. Existen diferencias entre la cicatrización epidérmica de heridas adultas y embrionarias. En el mecanismo de la migración epidérmica, las células epidérmicas normales no son móviles. Sin embargo en la región de la herida, sufren una marcada alteración del fenotipo que le da a las células la capacidad de moverse a través de las prolongaciones anchas y laminares de la membrana celular. Aunque el principal factor que controla el movimiento celular parece ser la inhibición del contacto ya que es probable que la regulación por el perfil del factor de crecimiento es a través de quimiotaxis y los efectos mitogénicos [16].

Se puede considerar un modelo mecano-químico debido a los aspectos mecánicos de la dinámica del proceso de cicatrización. Puesto que las señales mecánicas y químicas que hay en el proceso que son el resultado del movimiento de las células en la herida. Teniendo en cuenta que todas estas células ejercen fuerzas de tracción que tiran de la herida, dando lugar a una cicatrización normal, en la que la piel está en un estado contraído [19].

Asimismo al considerar frentes de células que invaden una herida que se pueden modelar mediante modelos estocásticos discretos, proporciona el tamaño relativo de los procesos de proliferación y difusión de las células invasoras. Una capa de células no dañadas suele estar inactiva, de modo que la tasa de natalidad de las células coincide con la tasa de mortalidad y ambas son bastante pequeñas. Cuando se produce una herida, hay una señal rápida que despierta las células, ya sea un pulso o una onda de calcio. Las células en el borde de la herida se vuelven más móviles y aumentan su tasa de proliferación [6].

1.2.2 Etapas de cicatrización desde un enfoque de la biología matemática

El proceso de cicatrización ha sido estudiado mediante modelación matemática. Desde modelos con ecuaciones diferenciales parciales, que tiene consideraciones biomecánicas, modelos estocásticos, modelos discretos, etc. Se han hecho diferentes consideración para el proceso decicatrización en piel sana como en el proceso de cicatrización en diabéticos. En la literatura se encuentran diversos modelos que tratan de explicar el proceso mediante angiogénesis, la formación de redes vasculares, linfangiogénesis [2].

El modelo considera concentraciones químicas (por ejemplo, $TGF - \beta$, VEGF) y densidades celulares. El estado inicial es alterado cuando $TGF - \beta$ latente se activa mediante los macrófagos y las enzimas que se liberan inmediatamente después de producirse la herida. Esta forma activa de $TGF - \beta$ atrae más macrófagos hacia la herida, a través de la quimiotaxis. Los macrófagos producen VEGF, un factor de crecimiento que quimioatrae y estimula la proliferación de las células endoteliales linfáticas (LEC). Por otra parte el crecimiento de LEC también es inhibido por $TGF - \beta$. En el estado final del proceso las LEC se agrupan en una estructura de red, trandiferenciándose en capilares linfáticos, esto ocurre espontáneamente y es mejorado por VEGF [2].

A continuación se muestra una tabla de los factores de crecimiento y las células que interviene en el proceso asi como su función [20].

Factor	Células	Función
Factor de crecimiento epidérmico (EGF)	Plaqueta, macrófagos, fibroblastos.	Reepitalización
Factor de transformación α (FGT - α)	Macrófagos, neutrófilos.	Inflamación y reepitalización
Factor de transformación β (FGT - β)	Plaquetas, linfocitos, macrófagos, fibroblastos y queratinocitos.	Inflamación, formación de tejido granular, reepitalización, formación de matrices y remodelación.
Factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF)	Plaquetas, macrófagos y endotelio.	Inflamación, formación de tejido granular, reepitalización, formación de matrices y remodelación.
Factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF)	Plaquetas, neutrófilo, macrófagos, células endoteliales, células musculares lisas y fibroblastos.	Forma de tejido de granulación.

Tabla 1.1. Factores de crecimiento que interviene en el proceso de cicatrización.

1.2.3 Análisis de estabilidad lineal

Por lo tanto la modelación matemática de la cicatrización se utiliza para comprender los procesos complejos que están involucrados, así mismo como para comprobar las hipótesis con respecto a la interacción de componentes que están en dicho proceso. Las ecuaciones se resuelven con diferentes técnicas analíticas y numéricas para analizar la dinámica de poblaciones de células en una herida. Para analizar el comportamiento de la dinámica del sistema, no necesitamos a detalle los movimientos de las células individuales, sino el movimiento en conjunto y se pueden estudiar por diferentes modelos [21].

El análisis de estabilidad es una herramienta para la obtención de parámetros desconocidos en los modelos. La formación de patrones espacio temporales se analiza mediante diversos tipos de modelos matemáticos. En 1952 Turing fue el primero en observar y atribuir a las interacciones químicas entre las sustancias la formación de patrones en la naturaleza y estudió las soluciones de los modelos biológicos mediante ecuaciones de reacción-difusión. Hay tres tipos de inestabilidades; oscilatorias en el tiempo y uniformes en el espacio, las inestabilidades de Hopf independientes del espacio estacionarias en el tiempo y periódicas en el espacio y por último oscilatorias en el espacio y en el tiempo. Turing demostró que un sistema químico de reacción-difusión puede evolucionar hacia patrones espaciales heterogéneos desde un estado estacionario uniforme debido a pequeñas perturbaciones. Puesto que la difusión puede llevar a un sistema a la inestabilidad y dando origen a la formación de un patrón espacial en donde no existía, entonces se dio lugar a la inestabilidad de Turing [22].

Suponemos un sistema

$$\begin{aligned}\frac{\partial u}{\partial t} &= \nabla^2 u + f(u, v) \\ \frac{\partial v}{\partial t} &= \nabla^2 v + g(u, v)\end{aligned}\tag{1.3}$$

Y los términos difusivos ($\nabla^2 u$, $\nabla^2 v$) son igual a cero y existe un estado estacionario estable. Si se incluye el término difusivo en cada ecuación y el sistema no se comporta como un estado estacionario, entonces se presenta inestabilidades por difusión o inestabilidades de Turing. El análisis de estabilidad predice el tipo y forma de los patrones que se generan de las ecuaciones (1.3) de reacción-difusión [22].

Para comenzar el término difusivo lo desacoplamos para garantizar la estabilidad temporal. Después se agrega ese mismo término difusivo y se determina el espacio de parámetros que producen la inestabilidad espacial. Si se aplica para un sistema de reacción-difusión clásico de dos químicos u y v definido por:

$$\begin{aligned}\frac{\partial u}{\partial t} &= D_u \nabla^2 u + f(u, v) \\ \frac{\partial v}{\partial t} &= D_v \nabla^2 v + g(u, v)\end{aligned}\tag{1.4}$$

donde f y g son las funciones de reacción. Se asumen condiciones de flujo en el contorno iguales a cero para garantizar que el patrón espacial formado se deba únicamente a la organización al interior del contorno y no a flujos externos. En el primer caso donde los términos difusivos son igual cero, tenemos:

$$\begin{aligned}\frac{\partial u}{\partial t} &= f(u, v) \\ \frac{\partial v}{\partial t} &= g(u, v)\end{aligned}\quad (1.5)$$

El estado estable del sistema anterior es $(u, v) = (u_0, v_0)$ tal que:

$$f(u_0, v_0) = g(u_0, v_0) = 0 \quad (1.6)$$

La inestabilidad de Turing tiene lugar cuando el estado estacionario (u_0, v_0) es estable sin difusión y se convierte inestable con el término difusivo. Si se define μ y ν como unas pequeñas perturbaciones del estado estable tal que $(u, v) = (u_0 + \mu, v_0 + \nu)$, y se desarrolla en series de Taylor alrededor del punto (u, v) , (despreciando los términos de orden mayor e igual a 2 de μ y de ν) se tiene:

$$\begin{pmatrix} \frac{\partial u}{\partial t} \\ \frac{\partial v}{\partial t} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \frac{\partial f}{\partial u} & \frac{\partial f}{\partial v} \\ \frac{\partial g}{\partial u} & \frac{\partial g}{\partial v} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \mu \\ \nu \end{pmatrix} \quad (1.7)$$

que se puede reescribirse matricialmente $\frac{\partial U}{\partial t} = \mathbf{J}U$, donde $U = (\mu \ \nu)^T$ y \mathbf{J} es la matriz jacobiana evaluada en el punto (u_0, v_0) .

La solución de $\frac{\partial U}{\partial t} = \mathbf{J}U$ tiene la forma: $U \propto \mathbf{a}e^{-\lambda_i t}$, con λ_i es un autovalor (valor propio) de \mathbf{J} y \mathbf{a} es su autovector. Si reemplazamos la solución en la forma matricial de la ecuación se obtiene que el estado homogéneo (u_0, v_0) es linealmente estable si los autovalores λ_i de la matriz jacobiana \mathbf{J} tienen parte real negativa. Para ello se debe cumplir que:

$$|\mathbf{J} - \lambda_i I| = 0 \quad (1.8)$$

Tomando el determinante se obtiene:

$$\lambda_i^2 - (f_u + g_v)\lambda_i + (f_u g_v - f_v g_u) = 0 \quad (1.9)$$

Resolviendo para λ_i se tiene:

$$\lambda_i = \frac{(f_u + g_v) \pm \sqrt{(f_u + g_v)^2 - 4(f_u g_v - f_v g_u)}}{2} \quad (1.10)$$

Del determinante se obtiene que las condiciones para que los autovalores λ_i tengan parte real negativa, se debe cumplir que

$$\begin{aligned} f_u + g_v &< 0 \\ f_u g_v - f_v g_u &> 0 \end{aligned} \quad (1.11)$$

Las condiciones garantizan la estabilidad lineal en el tiempo del estado estable homogéneo en ausencia de variaciones espaciales, es decir, sin difusión. En presencia de difusión, la linealización alrededor del estado estable es

$$\frac{\partial U}{\partial t} = \mathbf{J}U + D\nabla^2 U \quad (1.12)$$

donde U y \mathbf{J} son las mismas que en las ecuaciones anteriores y D es una matriz diagonal de coeficientes de difusión. Si se consideran que la solución del sistema es de la forma $U = X(x)T(t)$ y se resuelve por separación de variables, teniendo en cuenta las condiciones de flujo nulo $(n \cdot \nabla)U = 0$, se obtiene un par de ecuaciones de la forma:

$$\begin{aligned} X''(x) + k^2 X(x) &= 0 \\ T(t) &\propto \mathbf{a}e^{-\lambda t} \end{aligned} \quad (1.13)$$

con k el autovalor de la ecuación o número de onda para el caso de las ecuaciones de reacción-difusión. La solución de $T(t)$ tiene la forma:

$$X(x) \propto \cos(kx) \quad (1.14)$$

con $k = n\pi$ y n entero. La solución general de la ecuación (1.12), es la combinación lineal de todos los términos que satisfacen y el término temporal:

$$U = \sum_k F_k \cos(kx) e^{-\lambda t} \quad (1.15)$$

donde F_k son coeficientes de la serie de Fourier. Reemplazando la solución y linealizando se obtiene:

$$(\lambda I - \mathbf{J} + Dk^2)U = 0 \quad (1.16)$$

Como se busca una solución no trivial, se debe satisfacer:

$$|\lambda I - \mathbf{J} + Dk^2| = 0 \quad (1.17)$$

Se requiere hallar $\lambda = \lambda(k^2)$, resolviendo se obtiene la ecuación de dispersión asociada:

$$\lambda^2 + b(k^2)\lambda + c(k^2) = 0 \quad (1.18)$$

con

$$\begin{aligned} b(k^2) &= (D_u + D_v)k^2 - (f_u + g_v) \\ c(k^2) &= D_u D_v k^4 - (D_v f_u + D_u g_v)k^2 + (f_u g_v - f_v g_u) \end{aligned} \quad (1.19)$$

La inestabilidad de Turing inducida por difusión, ocurre debido a la difusión, tal que una de las raíces cumple que $Re(\lambda) > 0$ para algún $k^2 < 0$. Esto es cierto si se cumple que $c(k^2) > 0$ y $b(k^2) < 0$ o viceversa. Considerando $f_u + g_v < 0$, $D_u > 0$ y $D_v > 0$, se obtiene $b(k^2) > 0$. Luego para que exista inestabilidad de Turing se debe cumplir $c(k^2) < 0$ para todo k^2 . De $f_u g_v - f_v g_u > 0$ y de las condiciones $D_u > 0$ y $D_v > 0$, se obtiene que la condición para $c(k^2)$ se cumple que :

$$(D_v f_u + D_u g_v)k^2 > 0 \quad (1.20)$$

Pero está condición es necesaria pero no suficiente para que $c(k^2) < 0$, por lo que se debe cumplir que además que el mínimo c_{\min} sea negativo. Derivando la ecuación (1.18) respecto a k^2 e igualando a cero tenemos:

$$k_c^2 = \frac{D_v f_u + D_u g_v}{2D_u D_v} \quad (1.21)$$

Reemplazando la ecuación (1.21) en (1.18) y resolviendo, se obtiene la última condición para el análisis de estabilidad en sistemas de reacción-difusión:

$$\frac{(D_v f_u + D_u g_v)^2}{4D_u D_v} > 0 \quad (1.22)$$

Las condiciones que restringen el espacio de parámetros, se define a continuación:

$$\begin{aligned} f_u + g_v &< 0 \\ f_u g_v - f_v g_u &> 0 \\ (D_v f_u + D_u g_v)k^2 &> 0 \\ (D_v f_u + D_u g_v)^2 - 4D_u D_v &> 0 \end{aligned} \quad (1.23)$$

Sin embargo para el discriminante de la ecuación (1.10) se cumple que $c(k^2) = 0$, se obtiene un parámetro de bifurcación donde el sistema puede ser estable o inestable. Esto da lugar a una condición adicional relacionada con la existencia de un número de onda k^2 que permita la formación del patrón espacial inestable, y está dada por las raíces:

$$k_{\min}^2 = \frac{(D_v f_u - D_u g_v) - \sqrt{(D_v f_u - D_u g_v)^2 - 4D_u D_v (f_u g_v - f_v g_u)}}{2D_u D_v}$$

$$k_{\max}^2 = \frac{(D_v f_u - D_u g_v) + \sqrt{(D_v f_u - D_u g_v)^2 - 4D_u D_v (f_u g_v - f_v g_u)}}{2D_u D_v} \quad (1.24)$$

Finalmente se puede clasificar las condiciones de los autovalores de la ecuación (1.4) [23] (ver la Figura 1.8).

Caso 1: Los dos valores propios positivos: nodo inestable.

Caso 2: Los dos valores propios negativos: nodo estable.

Caso 3: Un valor propio positivo y el otro negativo: punto silla inestable.

Caso 4: Valores propios iguales (raíces repetidas).

Caso 5: Un valor propio igual a cero: estable si $\lambda_2 < 0$ e inestable si $\lambda_2 > 0$.

Caso 6: Los valores propios complejos (parte real positiva): espiral inestable.

Caso 7: Los valores propios complejos (parte real negativa): espiral estable.

Caso 8: Los valores propios complejos (parte real igual a cero): centro estable.

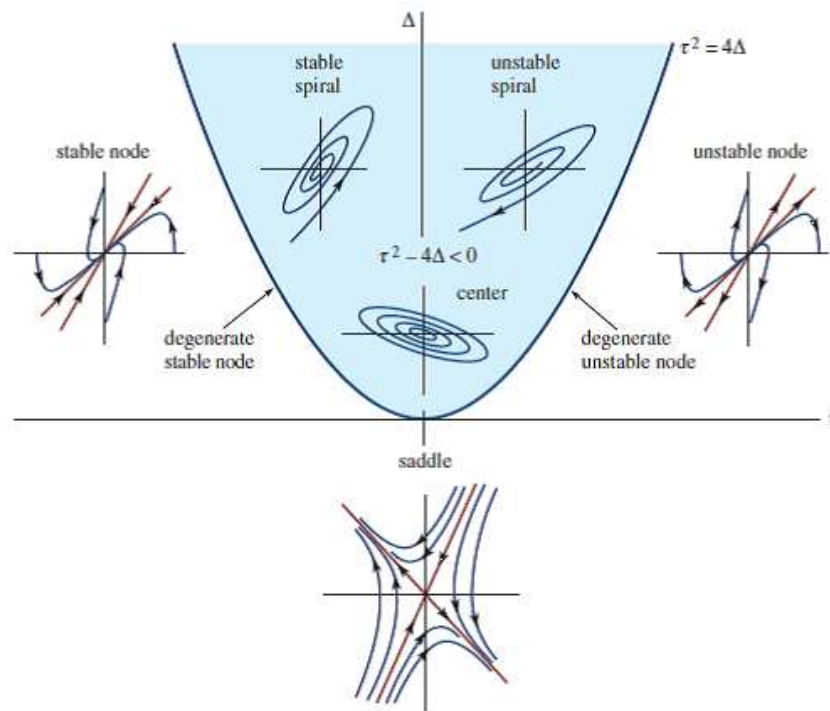


Figura 1.8. Plano fase y estabilidad para sistemas lineales.

Capítulo 2

Modelado del proceso parcial de cicatrización de heridas

2.1 Modelos de cicatrización de la piel

La modelación matemática del proceso de cicatrización de heridas se usa para ayudar a comprender los procesos complejos involucrados en este proceso al proporcionar una vía para probar varias hipótesis sobre la interacción de los componentes que intervienen en la cicatrización de heridas. Los modelos basados en ecuaciones describen procesos biológicos mediante la formulación de interacciones de componentes biológicos individuales utilizando un sistema de ecuaciones diferenciales para variables que miden las concentraciones de células y productos químicos en el tiempo y el espacio. Las ecuaciones se resuelven usando una variedad de técnicas analíticas y numéricas y se usan para predecir la dinámica de las poblaciones celulares dentro de una herida [24].

2.2 Modelo mecano-químico de la cicatrización de heridas sin inflamación

El modelo propuesto permite mostrar la dinámica de los factores de crecimiento y las células que están implícitas en el proceso de cicatrización, debido a que se toma la proliferación de la población y la quimiotaxis de las células las cuales no tienen especialización específica. Esto implica que pueden representar tanto el rol de células epiteliales como epidermales.

Los modelos mecano-químicos emplean sistemas de reacción-difusión. Para modelar las interacciones entre las células de la dermis la dinámica de la epidermis es modelada al igual que los modelos mecánicos. Aquí se emplean ecuaciones diferenciales parciales no lineales.

Como sabemos los macrófagos, leucocitos y otras células son los responsables de que este presente hipotéticamente la etapa de la inflamación en la herida. Si deseamos que la cicatrización ocurra en el menor tiempo posible, hipotéticamente la inflamación debe ser casi nula y así dar pie a que la proliferación de las células debe ser de manera acelerada [3]. Proponemos un modelo mecano-químico para observar la dinámica espacio-temporal del proceso de cicatrización en la piel sana sin proceso inflamatorio.

Los factores de crecimiento y las células que están presentes en las epidermis y la dermis reaccionan y se difunden en ellas cuando ocurre el proceso de cicatrización en piel normal y sana.

Para la construcción del modelo se definen dos variables importantes $\Psi(\vec{r}, t)$ y $V(\vec{r}, t)$. Donde $\Psi(\vec{r}, t)$ representa la dinámica de las células que se difunden en la herida (células endoteliales, células linfáticas, fibroblastos, etc.) y $V(\vec{r}, t)$ cualesquiera factor de crecimiento que reacciona y se difunde en la epidermis y la dermis, por ejemplo, el factor de crecimiento de células endoteliales (EGF), el factor de crecimiento de transformación β (TGF - β) entre otros.

Cada una de las variables cumple con una ley de conservación cuyas ecuaciones en forma general se expresan de la siguiente forma [15]:

$$\begin{aligned}\frac{\partial \Psi}{\partial t} &= -\nabla \cdot \vec{J}_{\Psi} + C(\Psi, V) \\ \frac{\partial V}{\partial t} &= -\nabla \cdot \vec{J}_V + F(\Psi, V)\end{aligned}\tag{2.1}$$

Donde \vec{J}_{Ψ} es el flujo de la densidad de células Ψ que se encuentran en la epidermis o la dermis, la cual debe satisfacer la ley de Fick para Ψ : $\vec{J}_{\Psi} = -D_{\Psi} \nabla \Psi$. Y \vec{J}_V es el flujo de la concentración del factor de crecimiento V , con V : $\vec{J}_V = -D_V \nabla V$.

Con $C(\Psi, V)$ como la cinética química y $F(\Psi, V)$ toma en cuenta las interacciones de las células y los factores de crecimiento.

Una característica de la dermis es que las células dermales (células fibroblásticas) que la constituyen son capaces de moverse independientemente a través de la matriz extracelular (ECM)[15]. Este movimiento celular puede ser definido por la interacción de las células con otras más cercanas a ellas.

Para considerar las interacciones y comportamientos en el modelo, a partir de hechos biológicos, es por medio de $C(\Psi, V)$ y $F(\Psi, V)$, que modelan la cinética química de una interacción entre el activador-inhibidor con la densidad celular, el anclaje mecánico y la comunicación química entre los tejidos dérmicos y epidérmicos.

$$\begin{aligned}
C(\Psi, V) &= p\Psi\left(1 - \frac{\Psi}{\Psi_c}\right) + \nabla \cdot (\chi \nabla \Psi) \\
F(\Psi, V) &= s_V - r_1 V - \gamma V \Psi
\end{aligned} \tag{2.2}$$

Donde p, Ψ_c, s_v, r_1 y γ son constantes. El primer término para la función $C(\Psi, V)$ define la proliferación con una rapidez de crecimiento p de las células Ψ con la restricción que Ψ_c es el límite del crecimiento de las células también nombrado factor de carga y el segundo término representa la quimiotaxis $\chi = \frac{r_2 V^2}{r_3 + V^4}$ espacio-temporal. Además r_2 y r_3 son la rapidez de decaimiento de Ψ [2][6].

Mientras que para $F(\Psi, V)$ el primer término es la fuente constante del factor de crecimiento V , r_1 es el decaimiento natural a rapidez constante del factor de crecimiento V , y por último γ divide y forma células endoteliales a rapidez constante.

Finalmente, sustituyendo las expresiones \vec{J}_V , \vec{J}_Ψ , $C(\Psi, V)$ y $F(\Psi, V)$ en la primera ecuación y el arreglo de términos, tenemos las siguientes ecuaciones:

$$\begin{aligned}
\frac{\partial \Psi}{\partial t} &= \nabla \cdot (D_\Psi \nabla \Psi) + p\Psi\left(1 - \frac{\Psi}{\Psi_c}\right) + \nabla \cdot (\chi \nabla \Psi) \\
\frac{\partial V}{\partial t} &= \nabla \cdot (D_V \nabla V) + s_V - r_1 V - \gamma V \Psi
\end{aligned} \tag{2.3}$$

Simplificando términos obtenemos

$$\begin{aligned}
\frac{\partial \Psi}{\partial t} &= D_\Psi \nabla^2 \Psi + p\Psi\left(1 - \frac{\Psi}{\Psi_c}\right) + \nabla \cdot (\chi \nabla \Psi) \\
\frac{\partial V}{\partial t} &= D_V \nabla^2 V + s_V - r_1 V - \gamma V \Psi
\end{aligned} \tag{2.4}$$

Las ecuaciones definen el modelo mecano-químico a estudiar para explicar el proceso de cicatrización sin inflamación. Los valores de los parámetros y condiciones iniciales se encuentran en el apéndice A.

2.3 Análisis de estabilidad lineal

El análisis de estabilidad comienza encontrando los puntos fijos del sistema de ecuaciones de nuestro modelo. Así que partimos del teorema de estabilidad.

Se realiza el análisis de estabilidad lineal para ver en que regiones del plano se encuentran las soluciones y observar cómo se comporta nuestro sistema. Encontramos los puntos fijos de nuestro sistema de ecuaciones y los valores propios de la matriz jacobiana asociada para establecer su estabilidad [15].

Primero el término de difusión lo igualamos a cero, después definimos las funciones $f(\Psi, V)$ y $g(\Psi, V)$ tal que:

$$\begin{aligned} f(\Psi_0, V_0) &= p\Psi \left(1 - \frac{\Psi}{\Psi_c} \right) \\ g(\Psi_0, V_0) &= s_V - r_1 V - \gamma V \Psi \end{aligned}$$

Tenemos que $\frac{\partial \Psi}{\partial t} = f(\Psi, V)$ y $\frac{\partial V}{\partial t} = g(\Psi, V)$

Su estado estable del sistema está en el punto $(\Psi, V) = (\Psi_0, V_0)$

De tal manera las funciones en el punto (Ψ_0, V_0) son igual a cero.

$$f(\Psi_0, V_0) = 0 = g(\Psi_0, V_0)$$

Proseguimos a calcular el punto estable.

Primero $f(\Psi, V)$

$$p\Psi \left(1 - \frac{\Psi}{\Psi_c} \right) = 0$$

si $p \neq 0$, tenemos que

$$\Psi \left(1 - \frac{\Psi}{\Psi_c} \right) = 0$$

resolviendo, encontramos que $\Psi = 0$ y $\Psi = \Psi_c$

Luego $g(\Psi, V)$

$$s_V - r_1 V - \gamma V \Psi = 0$$

su solución es: $V = \frac{s_V}{r_1 + \gamma \Psi}$

Por lo tanto los puntos fijos son:

$$(\Psi_0, V_0) = \left(0, \frac{sV}{r_1} \right)$$

$$(\Psi_0, V_0) = \left(\Psi_0, \frac{sV}{r_1 + \gamma\Psi_c} \right)$$

Debemos calcular su matriz jacobiana

$$J = \begin{vmatrix} \frac{\partial f}{\partial \Psi}(\Psi_0, V_0) & \frac{\partial f}{\partial V}(\Psi_0, V_0) \\ \frac{\partial g}{\partial \Psi}(\Psi_0, V_0) & \frac{\partial g}{\partial V}(\Psi_0, V_0) \end{vmatrix}$$

$$= \begin{vmatrix} p\left(1 - \frac{2\Psi}{\Psi_c}\right) & 0 \\ -\gamma V & -(r_1 + \gamma\Psi) \end{vmatrix}$$

Resolvemos y encontramos que sus valores propios $|J - \mathbb{I}\lambda| = 0$

$$|J - \mathbb{I}\lambda| = \begin{vmatrix} p\left(1 - \frac{2\Psi}{\Psi_c}\right) - \lambda & 0 \\ -\gamma V & -(r_1 + \gamma\Psi) - \lambda \end{vmatrix}$$

Desarrollando y simplificando

$$\begin{vmatrix} p\left(1 - \frac{2\Psi}{\Psi_c}\right) - \lambda & 0 \\ -\gamma V & -(r_1 + \gamma\Psi) - \lambda \end{vmatrix} = \left(p\left(1 - \frac{2\Psi}{\Psi_c}\right) - \lambda \right) (-(r_1 + \gamma\Psi) - \lambda) - 0$$

$$= \lambda^2 + \lambda \left((r_1 + \gamma\Psi) - p\left(1 - \frac{2\Psi}{\Psi_c}\right) \right) - p\left(1 - \frac{2\Psi}{\Psi_c}\right) (r_1 + \gamma\Psi)$$

Tal que los autovalores (o valores propios) son:

$$\lambda_1 = p\left(1 - \frac{2\Psi}{\Psi_c}\right)$$

$$\lambda_2 = -(r_1 + \gamma\Psi)$$

Evaluando los valores propios en los puntos fijos se obtiene:

i) Si $\Psi = 0$, es un punto silla

$$\lambda_1 = p > 0$$

$$\lambda_2 = -r_1 < 0$$

ii) Si $\Psi = \Psi_0$, es estable

$$\begin{aligned}\lambda_1 &= -p < 0 \\ \lambda_2 &= -(r_1 + \gamma\Psi_c) < 0\end{aligned}$$

Ahora consideramos variaciones espaciales en las ecuaciones diferenciales parciales no lineales. El estado estacionario del sistema debe ser estable con respecto a las oscilaciones temporales homogéneas para volverse inestables frente a perturbaciones espacio-periódicas, cuando se tiene en cuenta la difusión [25]. Para determinar las condiciones para que surjan inestabilidades, tomamos una solución de la forma

$$\begin{aligned}\Psi &= \Psi_0 + \psi \exp(\lambda t - ikr) \\ V &= V_0 + v \exp(\lambda t + ikr)\end{aligned}\tag{2.5}$$

partiendo de las ecuaciones y sustituyendo tenemos que

$$\begin{aligned}\frac{\partial \Psi}{\partial t} &= D_\Psi \nabla^2 (\Psi_0 + \psi e^{(\lambda t - ikr)}) + p(\Psi_0 + \psi e^{(\lambda t - ikr)}) \left(1 - \frac{\Psi_0 + \psi e^{(\lambda t - ikr)}}{\Psi_c} \right) + \nabla \cdot (\chi \nabla (\Psi_0 + \psi e^{(\lambda t - ikr)})) \\ \frac{\partial V}{\partial t} &= D_V \nabla^2 (V_0 + v e^{(\lambda t + ikr)}) + s_V - r_1(V_0 + v e^{(\lambda t + ikr)}) - \gamma(V_0 + v e^{(\lambda t + ikr)})(\Psi_0 + \psi e^{(\lambda t - ikr)})\end{aligned}\tag{2.6}$$

$$\text{ahora } \chi = \frac{r_2 V^2}{r_3 + V^4} = \frac{r_2 (V_0 + v e^{(\lambda t + ikr)})^2}{r_3 + (V_0 + v e^{(\lambda t + ikr)})^4} \approx \frac{r_2 (V_0^2 + 2V_0 v e^{(\lambda t + ikr)})}{r_3 + (V_0^2 + 4V_0^3 v e^{(\lambda t + ikr)})}$$

$$\begin{aligned}\frac{\partial \Psi}{\partial t} &= e^{(\lambda t - ikr)} \left(-k^2 \psi D_\Psi - \frac{k^2 r_2 V_0^2 \psi}{r_3 + V_0^4 + 8V_0^3 v e^{(\lambda t - ikr)}} + \right) + p \Psi_0 \left(1 + \frac{\Psi_0}{\Psi_c} \right) \\ \frac{\partial V}{\partial t} &= e^{(\lambda t + ikr)} (-k^2 v D_V - r_1 v - \gamma \Psi_0 v) + s_V - V_0 (r_1 + \gamma \Psi_0 + \gamma v e^{(\lambda t + ikr)})\end{aligned}\tag{2.7}$$

calculando sus valores propios

$$|J - \mathbb{I}\lambda| = \begin{vmatrix} \left(-k^2 \psi D_\Psi - \frac{k^2 r_2 V_0^2 \psi}{r_3 + V_0^4 + 8V_0^3 v e^{(\lambda t - ikr)}} + p \psi \left(1 - \frac{2\Psi_0}{\Psi_c} \right) \right) - \lambda & 0 \\ \gamma \Psi_0 & (-k^2 v D_V - r_1 v - \gamma \Psi_0 v) - \lambda \end{vmatrix}\tag{2.8}$$

Tal que nos conduce a la ecuación característica

$$\lambda^2 + b(k^2)\lambda + c(k^2) = 0\tag{2.9}$$

donde

$$b(k^2) = k^2(D_V + D_\Psi) + p\left(1 - \frac{2\Psi_0}{\Psi_c}\right) + (r_1 + \gamma\Psi_0)$$

y

$$c(k^2) = \frac{k^2 r_2 V_0^2 \psi}{r_3 + V_0^4 + 8V_0^3 v} + s_V - V_0(r_1 + \gamma\Psi_0 + \gamma v e^{(\lambda t + ikr)})$$

Consideramos como una función de k^2 , $c(k^2)$ es el valor mínimo para

$$k_{\min}^2 = \frac{D_v(r_1 + \gamma\psi)^2 + (D_\Psi + \chi)p\left(1 - \frac{2\Psi_0}{\Psi_c}\right)}{2(D_v(D_\Psi + \chi))} \quad (2.10)$$

Y finalmente se calcula la estabilidad de las ecuaciones del modelo empleando los valores propios en las siguientes restricciones.

2.4 Método numérico para resolver las ecuaciones

Para considerar las variaciones espaciales en las ecuaciones diferenciales parciales no lineales, necesitamos resolver el modelo numéricamente. La solución del sistema de reacción-difusión se realiza mediante algún método numérico para la parte temporal, además de una expresión discretizada para el operador de Laplace. Se utilizó el método de Euler para generar los patrones en la regeneración de la piel en el proceso de cicatrización. Las condiciones o reglas de la dinámica pueden considerarse arbitrarias, sin embargo pueden ser establecidas en términos para construir el modelo de algún sistema físico, biológico, químico, etc [26].

Para la parte espacial del sistema de ecuaciones de reacción-difusión se discretiza el operador de Laplace de las ecuaciones diferenciales a partir de la serie de Taylor:

$$\nabla^2 u(x, y, t) \simeq \frac{1}{h^2} [u(x+h, y, t) + u(x-h, y, t) + u(x, y+h, t) + u(x, y-h, t) - 4u(x, y, t)] \quad (2.11)$$

Después se reescala la parte espacial, tal que al discretizar el laplaciano h debe ser una cantidad pequeña para obtener una buena aproximación. Por otra parte el valor de $\nabla^2 u(x, y, t)$ depende de los valores de u en los puntos vecinos ($x \pm h, y \pm h$). A partir de esta idea debemos introducir matrices cuyas celdas tienen estados definidos por los valores de la densidad de las células y concentraciones químicas (factores de crecimiento). Los estados de las celdas evolucionan de manera que, en la parte temporal, satisfacen las reglas asociadas con las ecuaciones diferenciales (2.4) y, en la parte espacial, sus estados dependen explícitamente de los estados de las celdas vecinas, en la misma forma presentada en (2.11) [26].

La aproximación (2.11) del operador de Laplace es válida, con h pequeña, para funciones bien portadas (al menos clase C^2) pero, al iniciar la dinámica a partir de estados aleatorios discretos y distribuidos en cada una de las celdas de una malla, el conjunto de los valores vecinos no se parecen a una función espacialmente bien portada y esto provoca inestabilidad numérica en los programas^{2.1}. Encontramos así que usando diferentes condiciones de frontera y eliminando el valor de h (o, equivalentemente, haciendo $h=1$) para una matriz u .

$$\nabla^2 u_{i,j}^{k,t} = u_{i,j+1}^{k,t} + u_{i,j-1}^{k,t} + u_{i+1,j}^{k,t} + u_{i-1,j}^{k,t} - 4u_{i,j}^{k,t} \quad (2.12)$$

El símbolo $u_{i,j}^{k,t}$ representa el valor, al tiempo t , de la celda (i, j) de la variable u^k , se obtiene del algoritmo de solución de las ecuaciones de reacción-difusión.

En este esquema cada elemento de matriz evoluciona en el tiempo de acuerdo a una regla general, es decir, si la ecuación diferencial del sistema de ecuaciones, para la variable u^k , tiene la forma

$$\frac{\partial u^k}{\partial t} = F^k(u^1, \dots, u^k, \dots, u^m, \{\mu_s\}) + \mathcal{D}_k \nabla^2 u^k \quad (2.13)$$

en donde $\{\mu_s\}$ representa el conjunto de parámetros del sistema y $k=1, 2, \dots, m$.

Entonces, para el caso del método de Euler, el esquema de evolución en cada sitio de la malla será de la forma

$$u_{i,j}^{k,t+1} = u_{i,j}^{k,t} + \Delta t [F^k(u_{i,j}^{1,t}, \dots, u_{i,j}^{k,t}, \dots, u_{i,j}^{m,t}, \{\mu_s\}) + \mathcal{D}_k \nabla^2 u_{i,j}^{k,t}] \quad (2.14)$$

donde $\Delta t \ll 1$, $t=0, 1, \dots$ y el término laplaciano está dado por (2.12) [26].

2.1. A veces las diferencias entre valores de celdas vecinas resultan relativamente altas.

Capítulo 3

Resultados y Discusión

3.1 Rango de casos de interés para p y r_3

El análisis de estabilidad, nos dio como resultado que nuestro sistemas es estable en su dinámica (no fueron encontrados inestabilidades) para los parámetros de control del modelo: p , r_3 , γ , D_Ψ y D_V , mientras que r_1 , r_2 , s_V y Ψ_c son constantes y su significado biológico fue explicado en el capítulo 2 (ver tabla 1). Los parámetros de control que únicamente presentan soluciones que tienen interpretación biológica son p y r_3 . Los resultados obtenidos para cuantificar el proceso de cicatrización son: la gráfica de la sección transversal se muestra como la población celular progresa en la cicatrización de la herida. La gráfica de densidad celular es el crecimiento celular en la herida y en la gráfica de regeneración se muestra como disminuye el área de la herida respecto a los días.

A continuación se muestran los resultados obtenidos mediante la simulación numérica empleando el método expuesto en el capítulo 2 en una malla cuadrada de 50×50 nodos, separados una distancia $dx = 1.0$ y con un paso de tiempo de $dt = 0.001$. Se simula una cicatriz de segunda intención a nivel superficial donde las dimensiones de la misma, son mediadas mediante fotografías de las referencias [4][3] y son escaladas a pixeles mediante un factor de conversión. La solución numérica de las ecuaciones del modelo mecano-químico propuesto, se obtuvo variando dos parámetros de control y para estos casos tomamos solamente p y r_3 . Nuestro parámetro que define la proliferación o crecimiento de la población p toma valores en el intervalo $[0.5, 15]$, mientras la quimiotaxis es evaluada para los siguientes valores de r_3 : 8.1×10^2 , 8.1×10^3 , 8.1×10^4 y 8.1×10^9 . Los valores para los coeficientes de difusión son fijos tal que: $D_\Psi = 0.4$, $D_V = 0.06$ y $\gamma = 0.14$. No obstante, al cambiar el valor de los coeficientes de difusión los resultados que a continuación se muestran no cambian significativamente.

Cada gráfica de «Sección transversal» representa la evolución temporal de un corte transversal de la malla de densidad de células de la piel: un corte al centro de la malla cuadrada cuyos valores numéricos se representan en un perfil con un valor inicial de 3.0 en los extremos (densidad de células en la orilla de la herida) y 0.0 al centro (como un pozo cuadrado que, en esta región, representa la ausencia de piel). En todos los casos se observa que el «pozo» se suaviza y evoluciona, en general, hacia arriba y hacia el centro de diferente manera de acuerdo con los valores de los parámetros elegidos. Cada curva, en este sentido, representa una distribución de densidad celular, de manera que la línea roja (más gruesa) representa la distribución final (al cabo de 12 días).

Se puede observar en todos los casos que, para valores pequeños de r_3 (caso *a*) en todas las figuras), que corresponden a valores altos de la quimiotaxis, la densidad celular en el perímetro de la herida decrece incrementando su valor hacia el centro de la misma. Una posible causa sería que los valores relativos de la quimiotaxis son altos y los del factor de reproducción celular p son pequeños, de manera que la población celular se desplaza hacia el centro disminuyendo en la orilla de la herida.

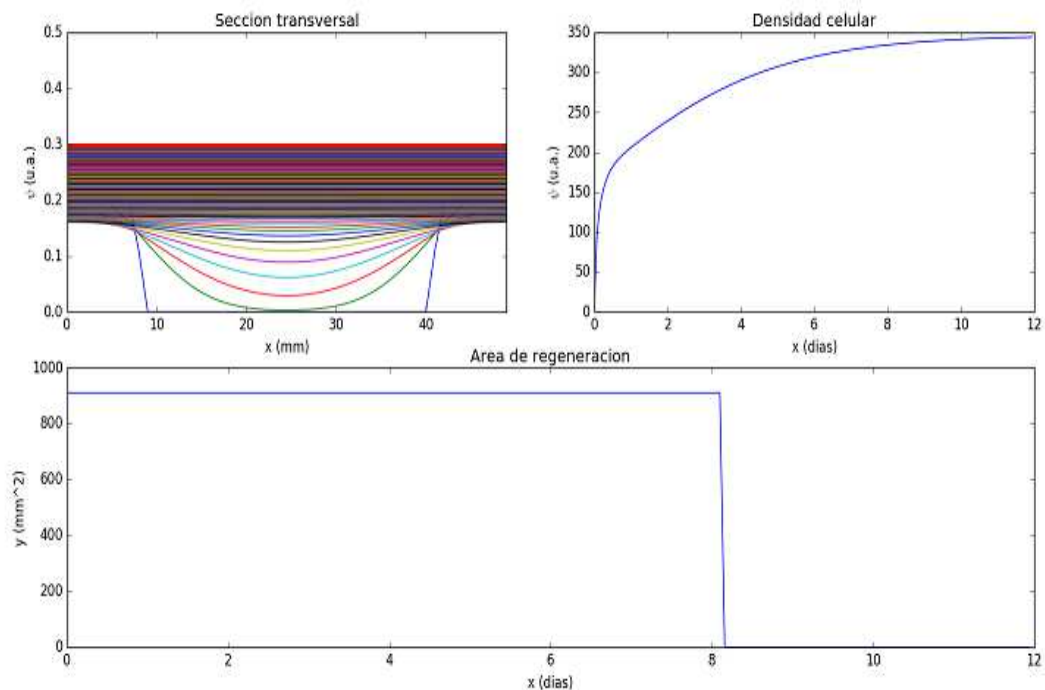
Se puede observar que al dejar fijo el valor de $p = 0.5$ y variar el valor $r_3 = 8.1 \times 10^2$, 8.1×10^3 , 8.1×10^4 hasta 8.1×10^9 , tal que la quimiotaxis tenderá a cero (ver la Figura 1.1), los perfiles forman una capa gruesa sobre la cicatriz de segunda intención, mientras que para los otros dos casos con valores de $r_3 = 8.1 \times 10^4$, 8.1×10^9 la cicatriz no es completamente recubierta por la densidad celular, e incluso forma una oquedad en el interior de la misma. Además, para las gráficas del área de regeneración, se obtiene de estas que para los dos primeros casos ($r_3 = 8.1 \times 10^2$, 8.1×10^3) la regeneración es abrupta y para el resto de los casos ($r_3 = 8.1 \times 10^4$, 8.1×10^9) el cambio de concavidad afecta el área de regeneración causando una forma escalonada en la misma gráfica. Al analizar la gráfica de la densidad celular se nota que está crece para todos los valores de p , pero se observa que para valores pequeños de r_3 la concavidad de esta gráfica es hacia abajo y en el caso contrario su concavidad es hacia arriba. En todas estas gráficas el tiempo es medido en días.

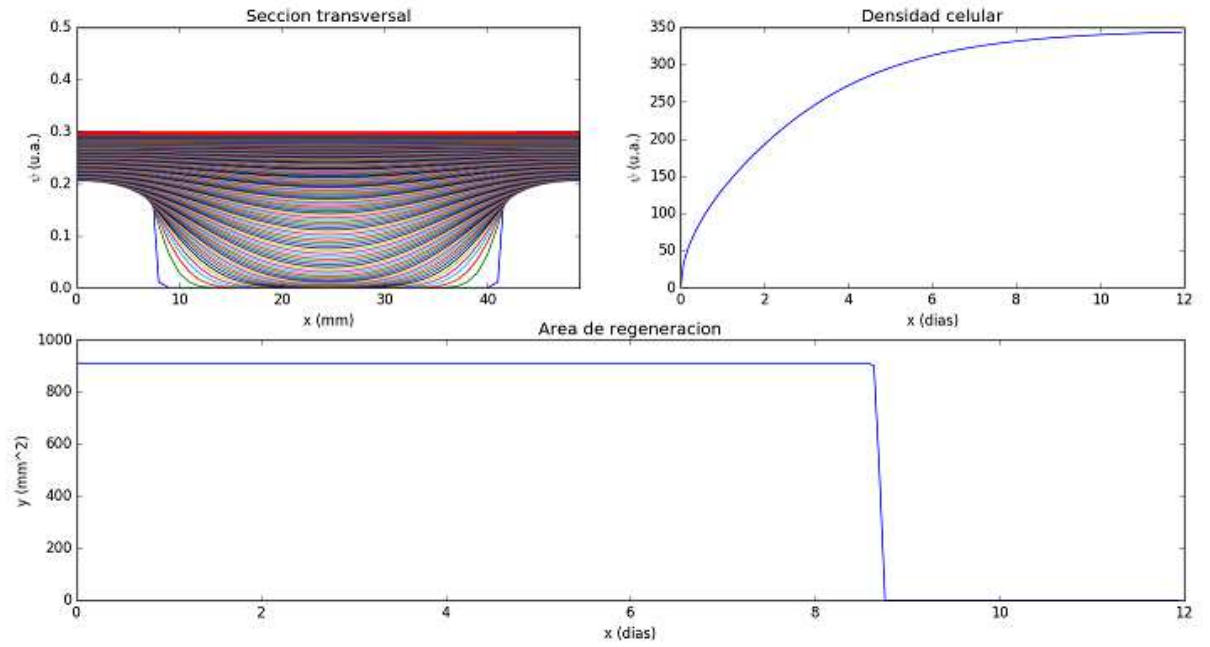
En el resto de las Figuras 1.2 a 1.4 se encuentra el mismo comportamiento al incrementar el parámetro que caracteriza la quimiotaxis r_3 : 1.- Engrosamiento de los perfiles de densidad celular para valores pequeños de $r_3 = 8.1 \times 10^2$ y/o 8.1×10^3 , y formación de oquedades en el interior de la cicatriz para valores de $r_3 = 8.1 \times 10^9$ cuando p tiene valor pequeño (ver por ejemplo gráfica para $p = 0.5, 1.0, 2.5$); 2.- Cambio de concavidad de la gráfica de la densidad celular para valores grandes de $r_3 = 8.1 \times 10^4$, 8.1×10^9 ; y 3.- Generación de una forma escalonada para la gráfica del área de regeneración cuando hay un cambio de concavidad de la gráfica para la densidad celular.

Ahora bien, cuando el valor de p se incrementa para valores de pequeños de r_3 (ver por ejemplo figuras para $p = 5.0, 6.0, 7.0, 15$ y $r_3 = 8.1 \times 10^2$) el engrosamiento sobre la cicatriz disminuye su espesor. Además, en la gráfica de la densidad celular surge un punto de inflexión cuando el valor de r_3 y p es grande (ver por ejemplos las figuras con $p = 5.0, 6.0, 7.0, 15$ y $r_3 = 8.1 \times 10^9$).

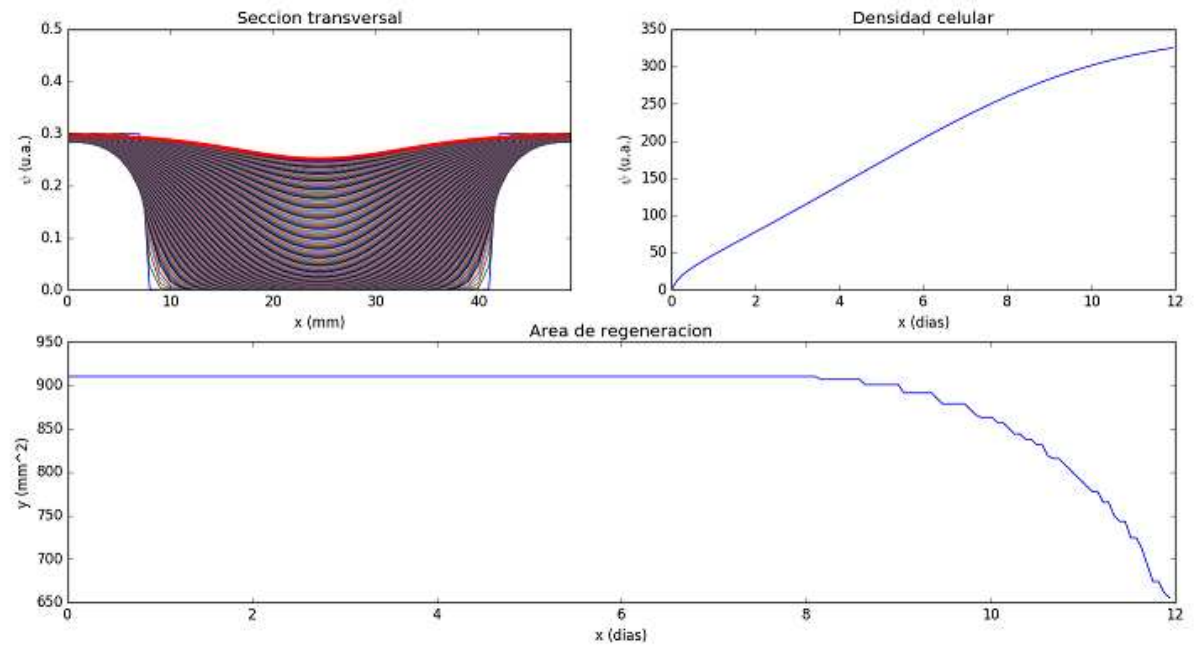
Una posible interpretación de estos resultados se resume en lo siguiente: i) prácticamente para cualquier valor de p y para valores pequeños de r_3 , existe la formación de una cicatriz con engrosamiento, cuya causa se debe a una actividad quimiotáctica grande en magnitud y a la proliferación de las células con área de regeneración “rápida” (o abrupta), lo cual se observa en forma evidente para valores de $p = 0.5, 1.0, 2.5$ y $r_3 = 8.1 \times 10^2$. A este tipo de comportamiento presentado por la dinámica del modelo en el proceso de cicatrización se le puede asociar a las *cicatrices del tipo queloide* como se mencionó en el capítulo 2; ii) ahora bien, cuando el valor de p es pequeña y el valor de r_3 es grande ($p = 0.5, 1.0, 2.5$ y $r_3 = 8.1 \times 10^9$) el área de regeneración cutánea presenta una regeneración “lenta”. Esto genera oquedades debido a una disminución de la quimiotaxis en las células, entonces el comportamiento de la dinámica de las ecuaciones del modelo puede ser asociada al tipo de *cicatrices atróficas*.

a)

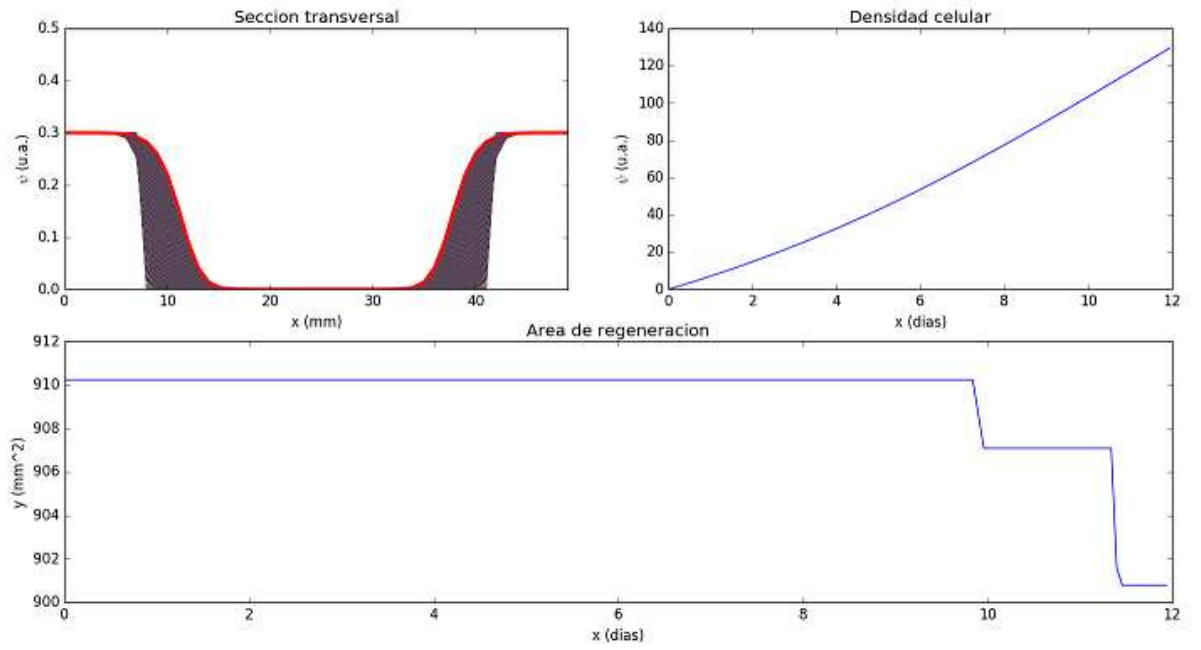




b)

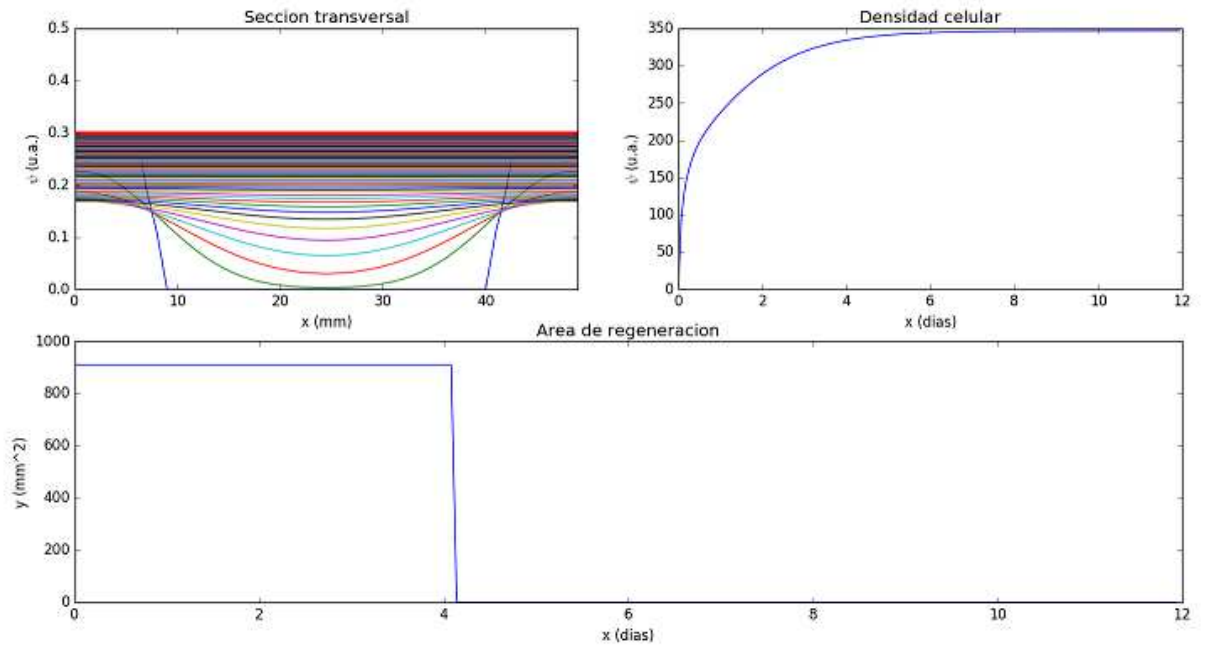


c)

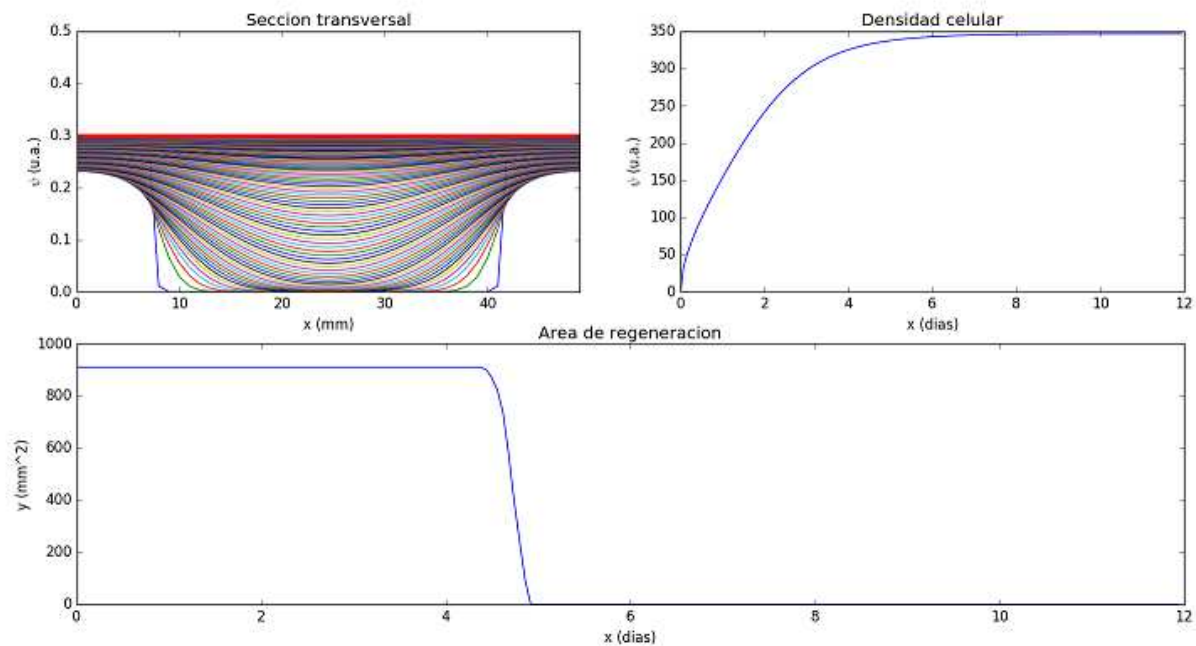


d)

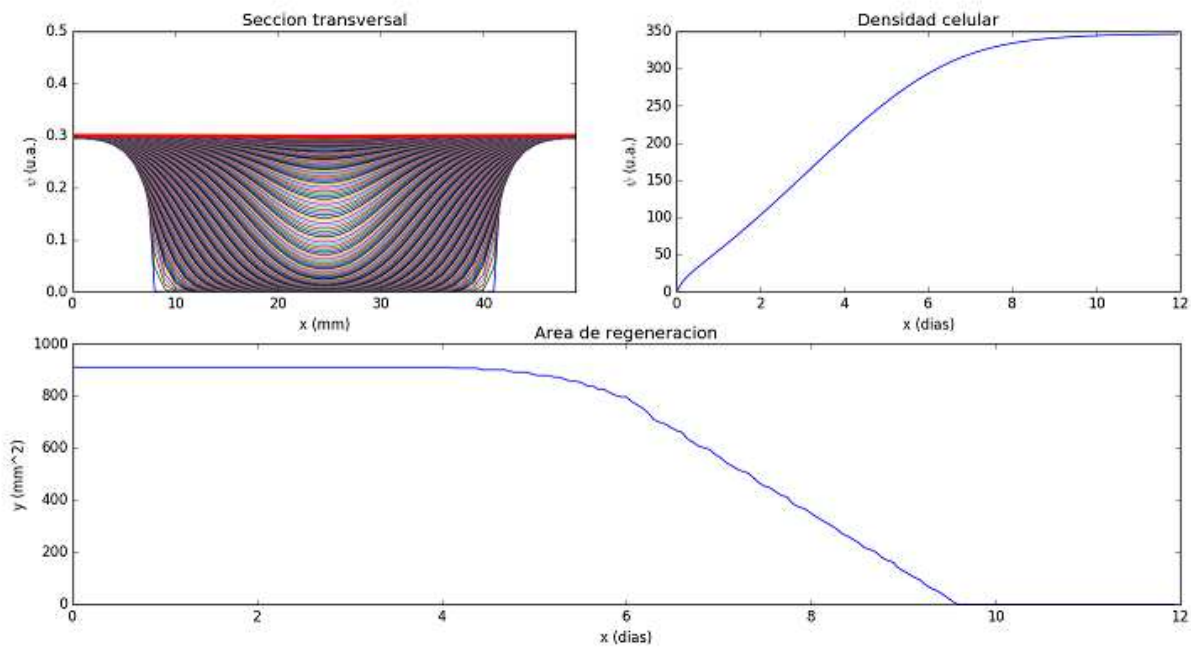
Figura 3.1. Con $p=0.5$, a) $r_3 = 8.1 \times 10^2$, b) $r_3 = 8.1 \times 10^3$, c) $r_3 = 8.1 \times 10^4$ y d) $r_3 = 8.1 \times 10^9$



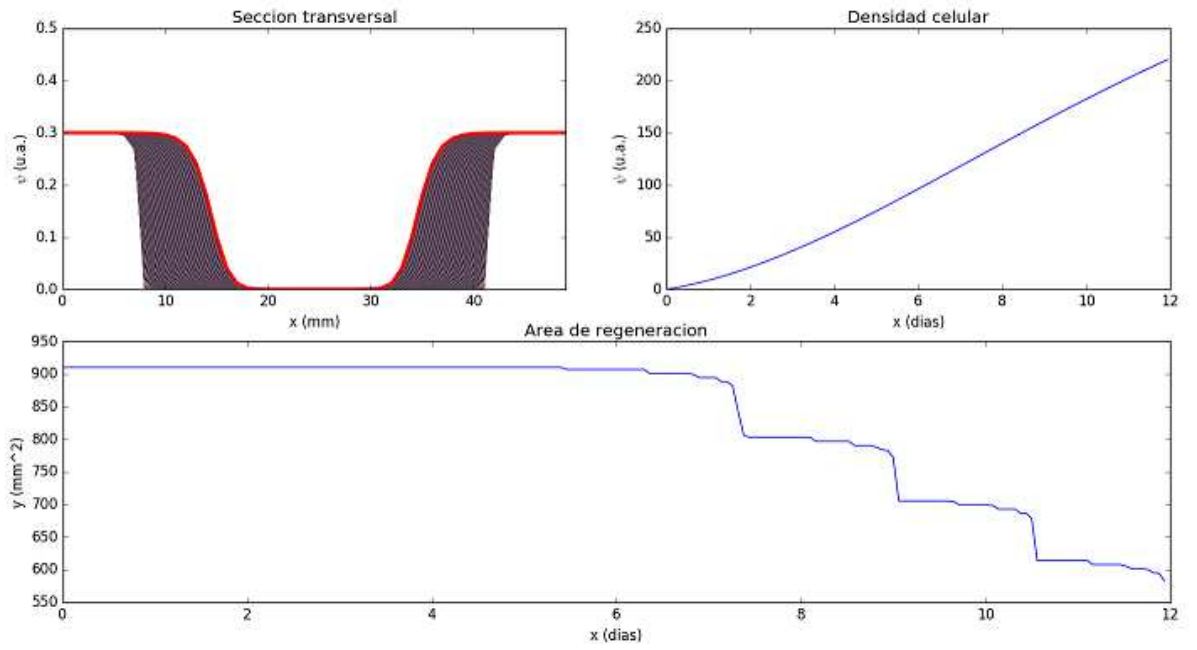
a)



b)

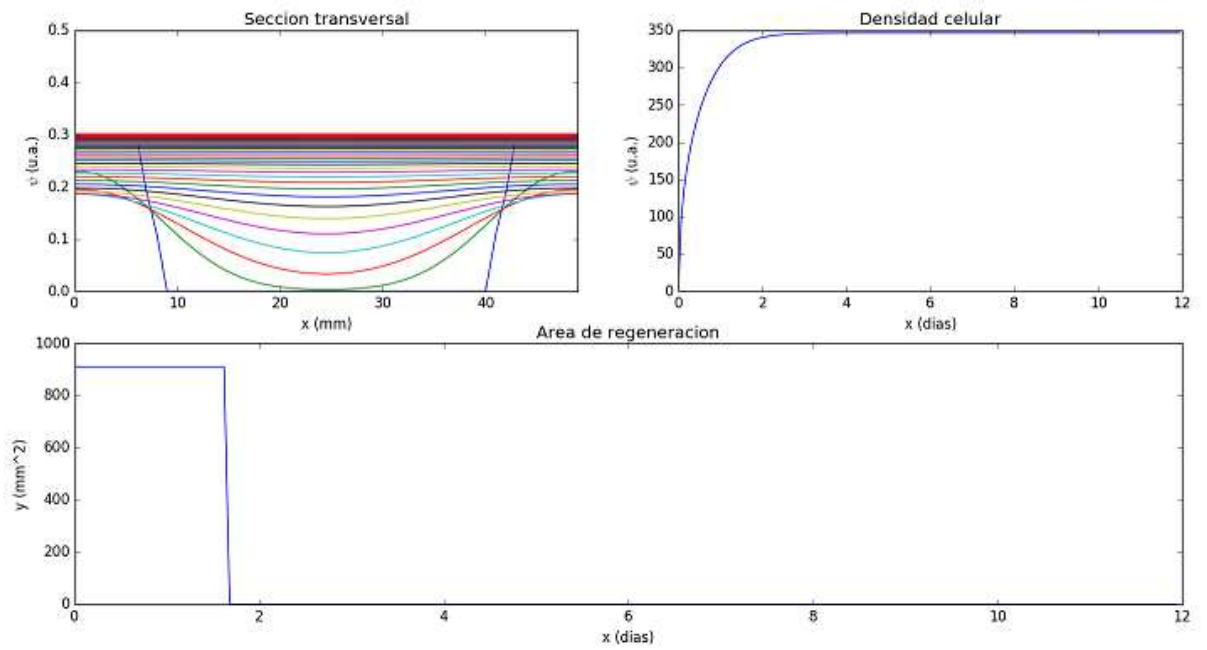


c)

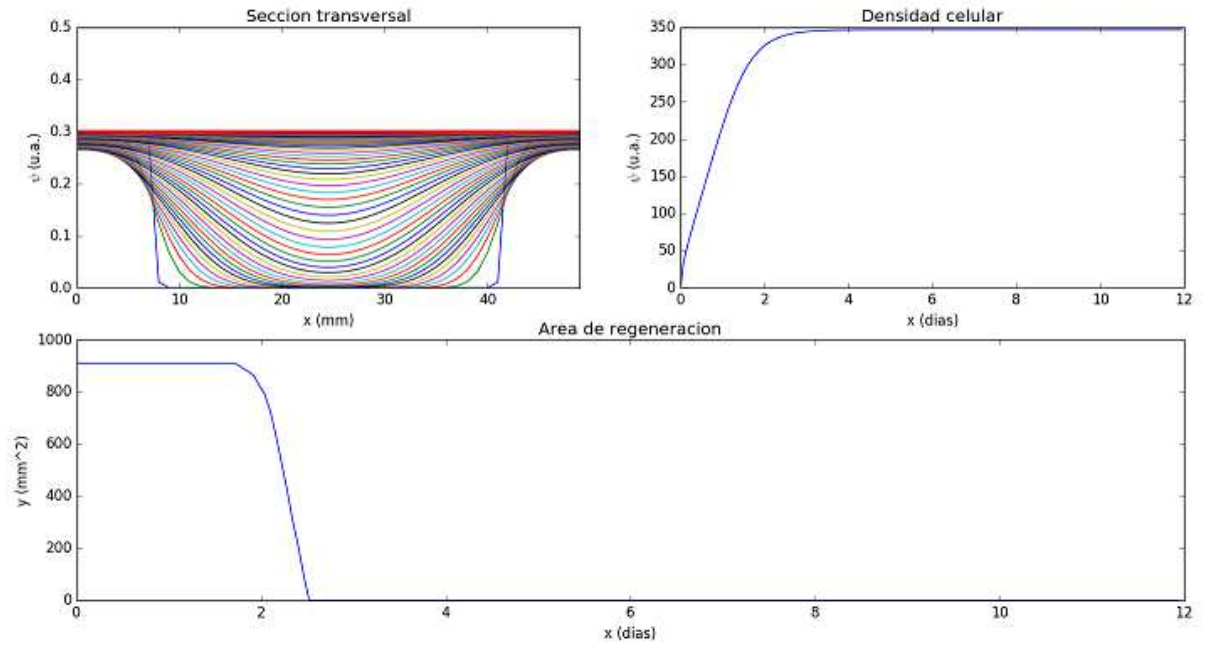


d)

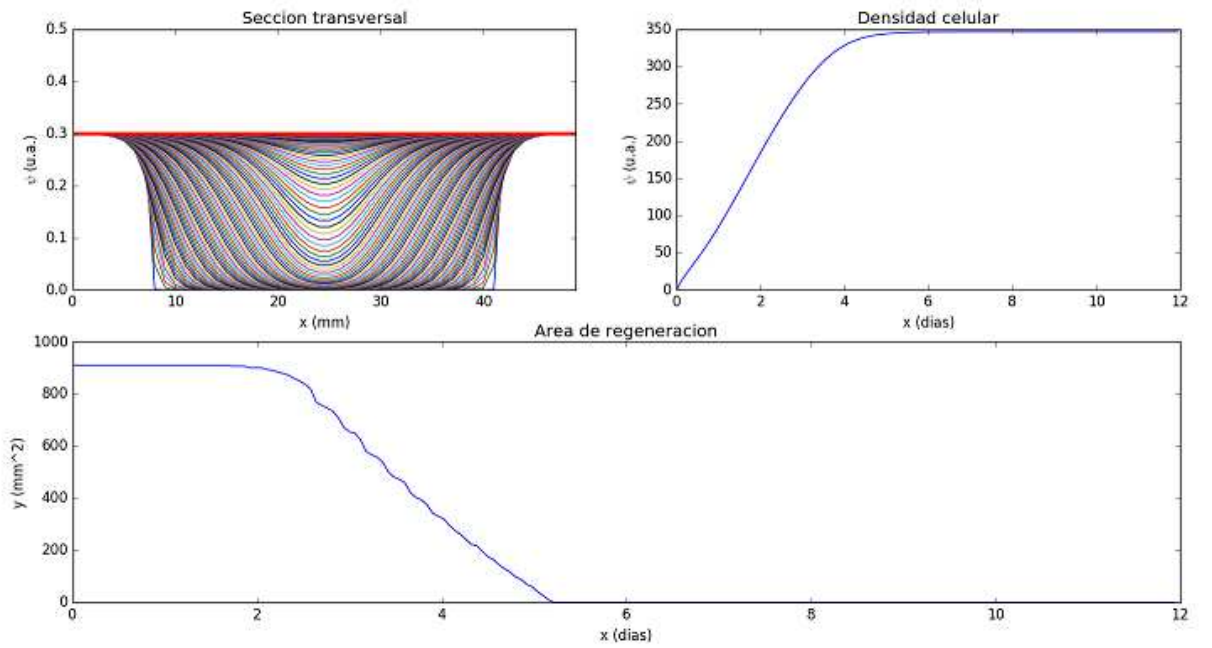
Figura 3.2. Con $p = 1.0$, a) $r_3 = 8.1 \times 10^2$, b) $r_3 = 8.1 \times 10^3$, c) $r_3 = 8.1 \times 10^4$ y d) $r_3 = 8.1 \times 10^9$



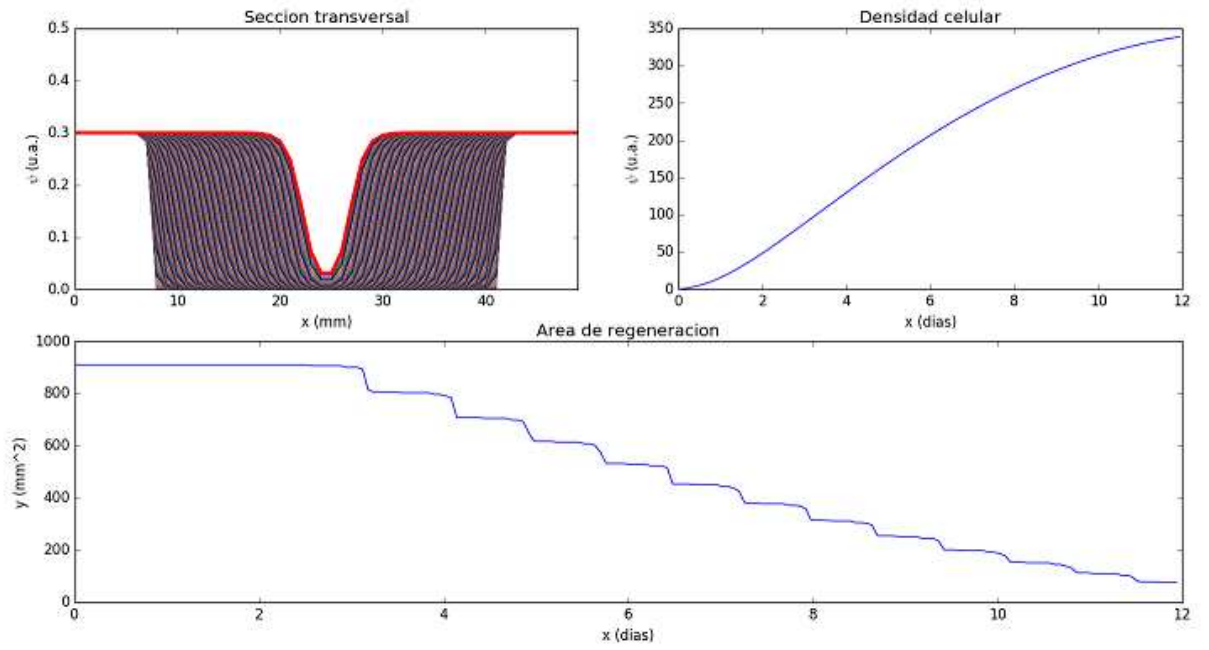
a)



b)

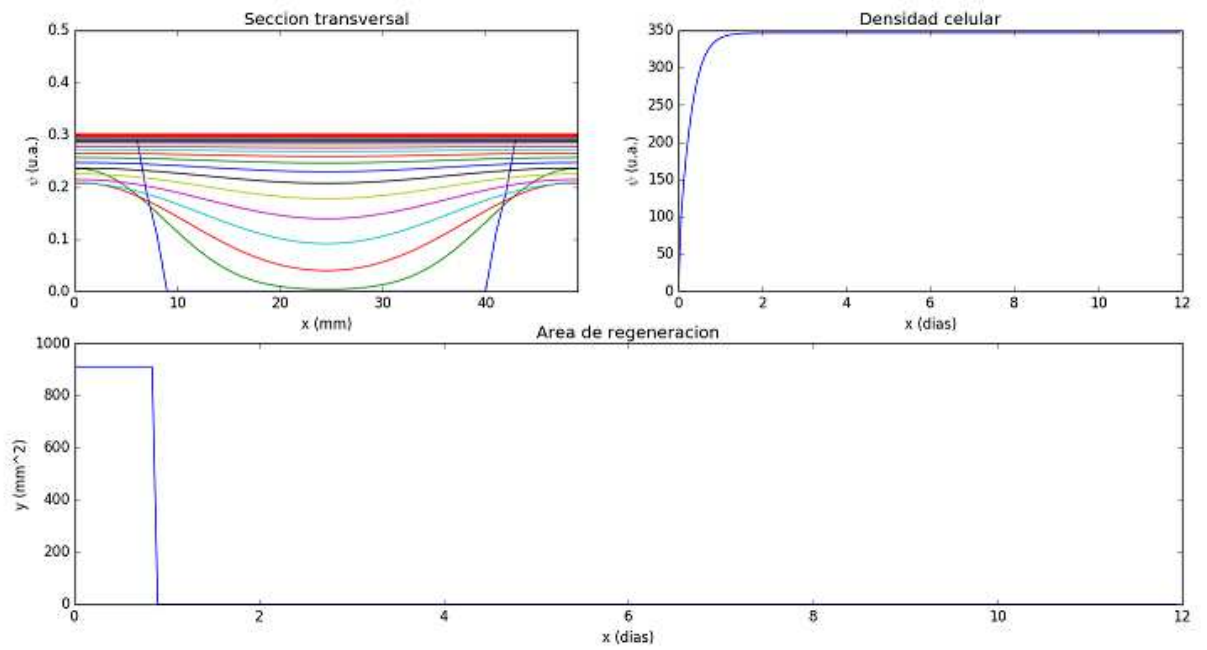


c)

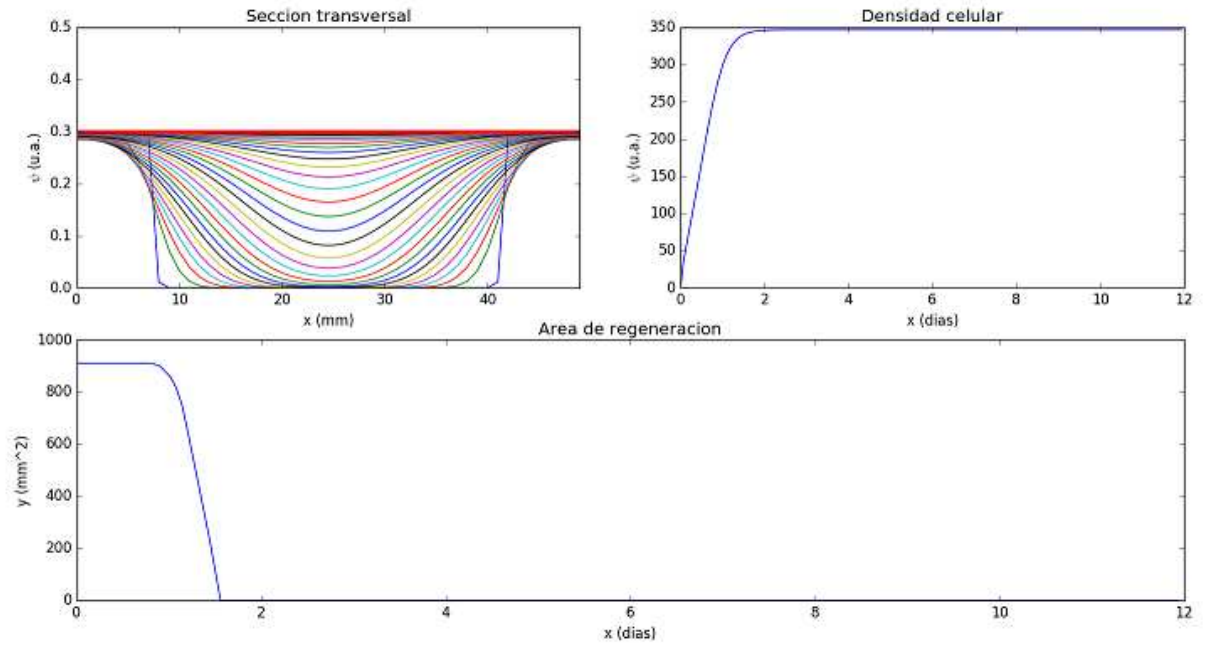


d)

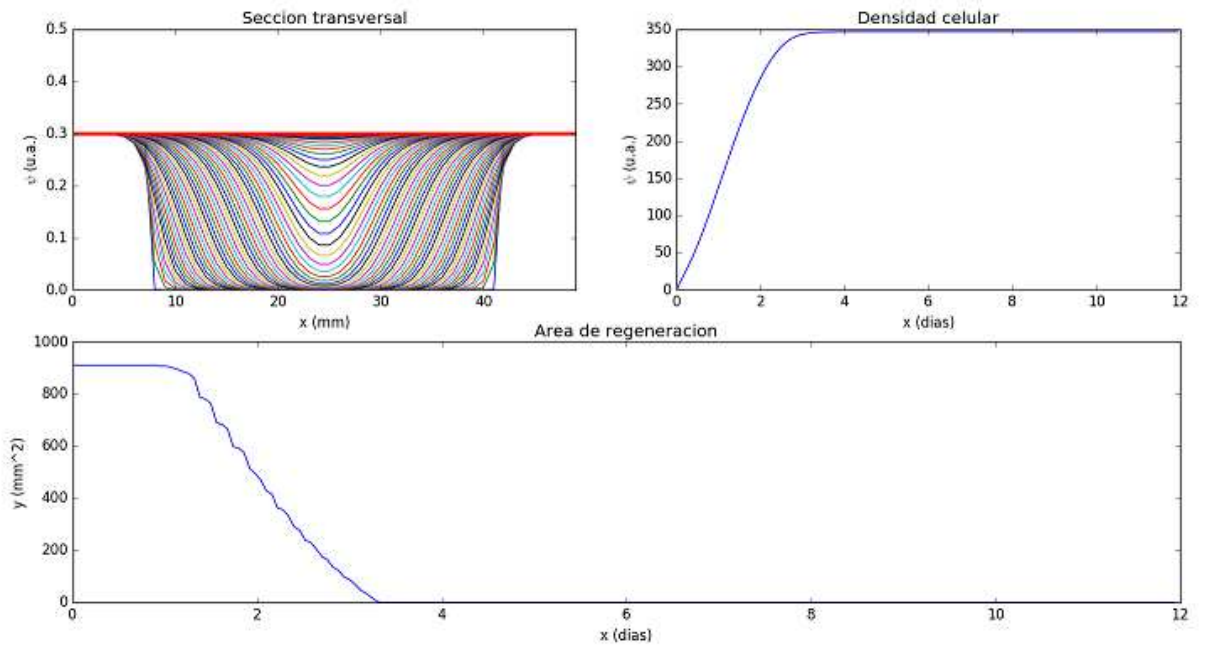
Figura 3.3. Con $p = 2.5$, a) $r_3 = 8.1 \times 10^2$, b) $r_3 = 8.1 \times 10^3$, c) $r_3 = 8.1 \times 10^4$ y d) $r_3 = 8.1 \times 10^9$



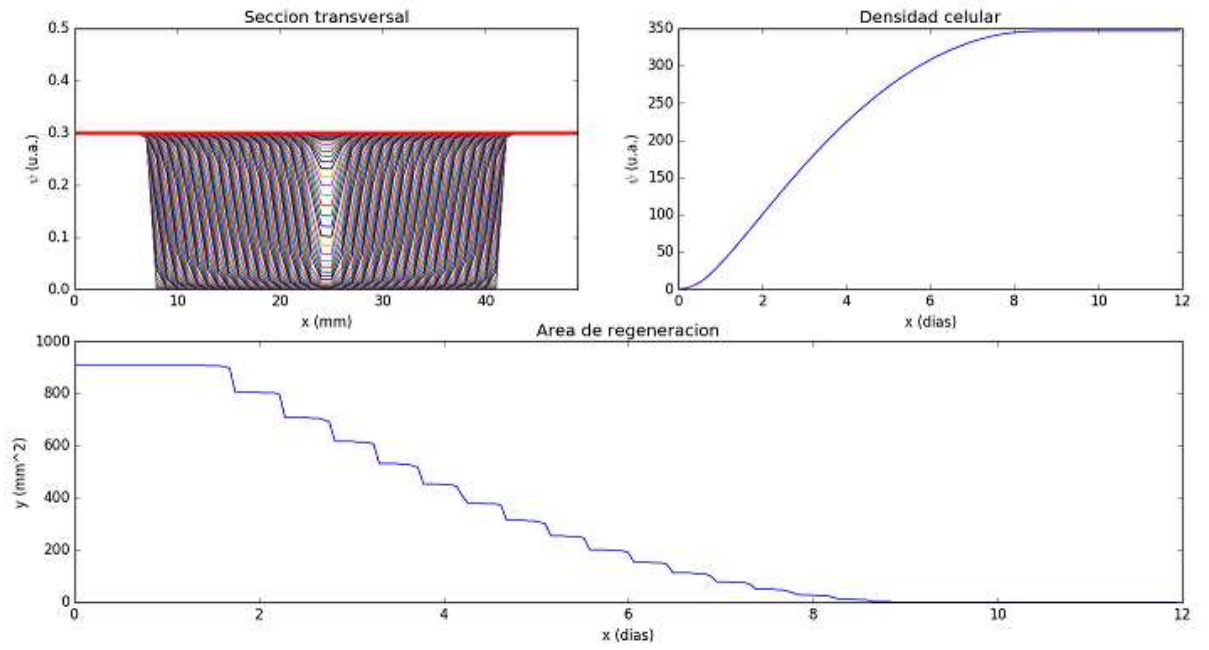
a)



b)

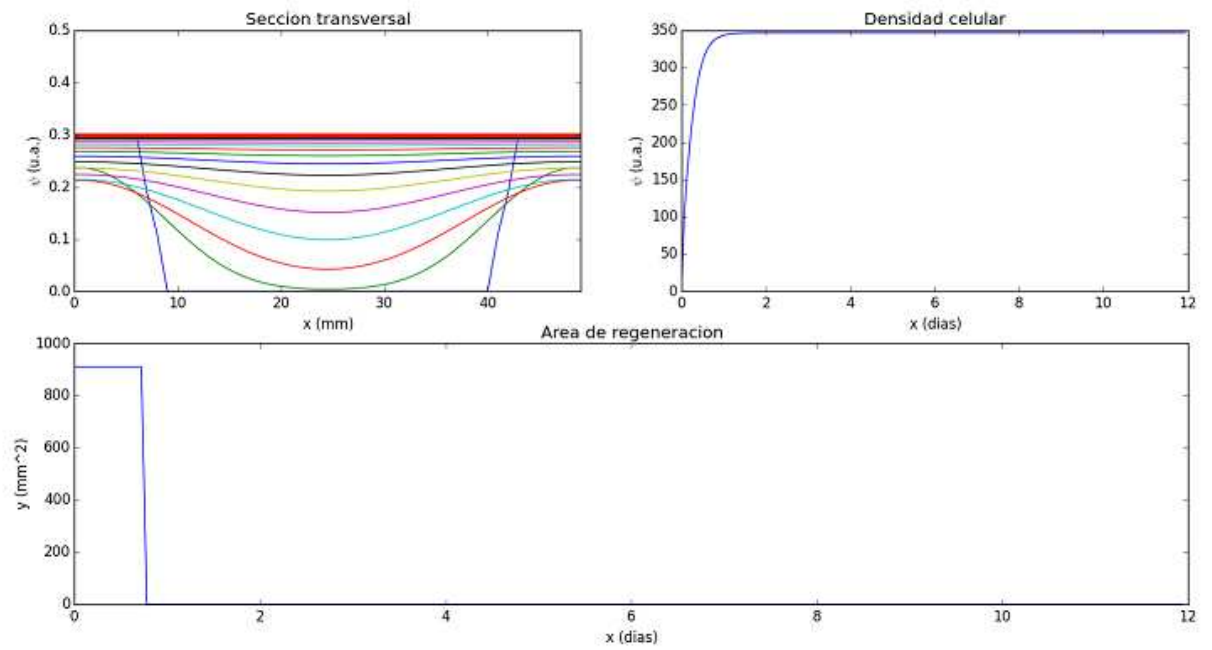


c)

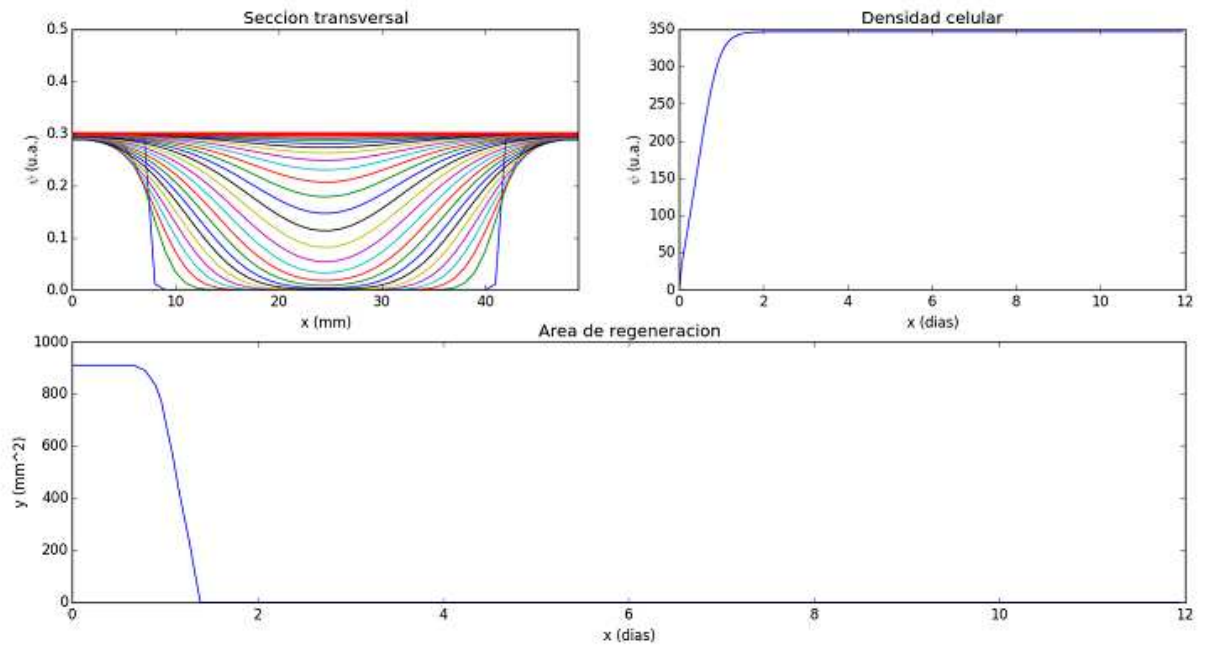


d)

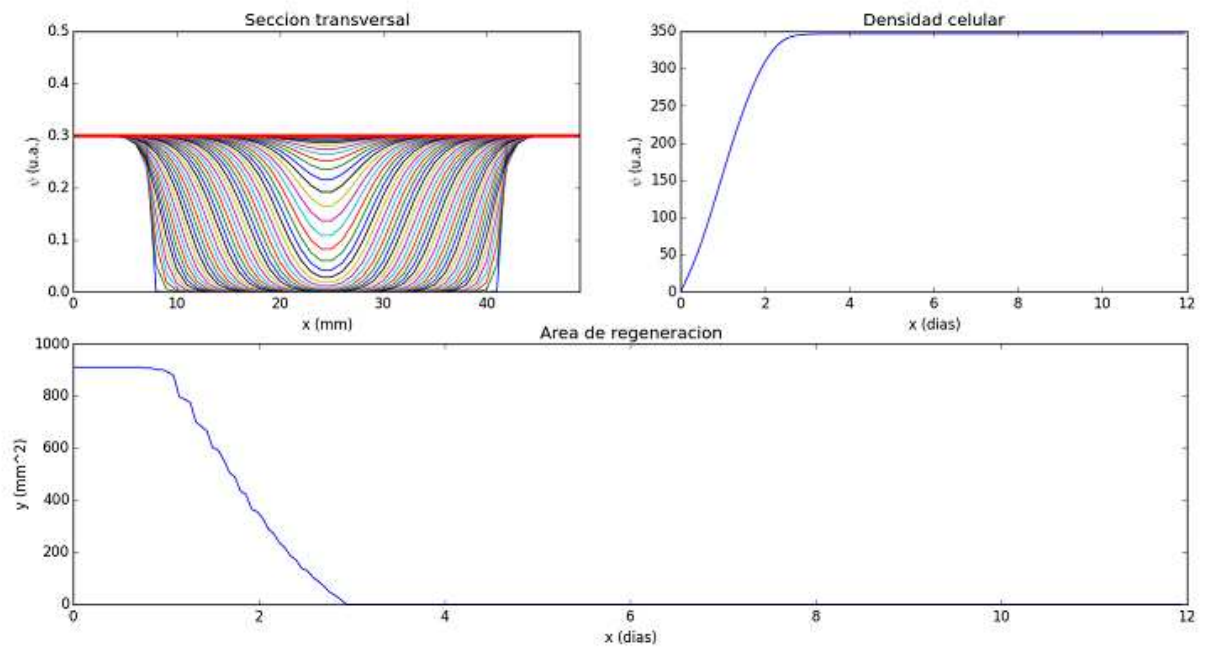
Figura 3.4. Con $p = 5.0$, a) $r_3 = 8.1 \times 10^2$, b) $r_3 = 8.1 \times 10^3$, c) $r_3 = 8.1 \times 10^4$ y d) $r_3 = 8.1 \times 10^9$



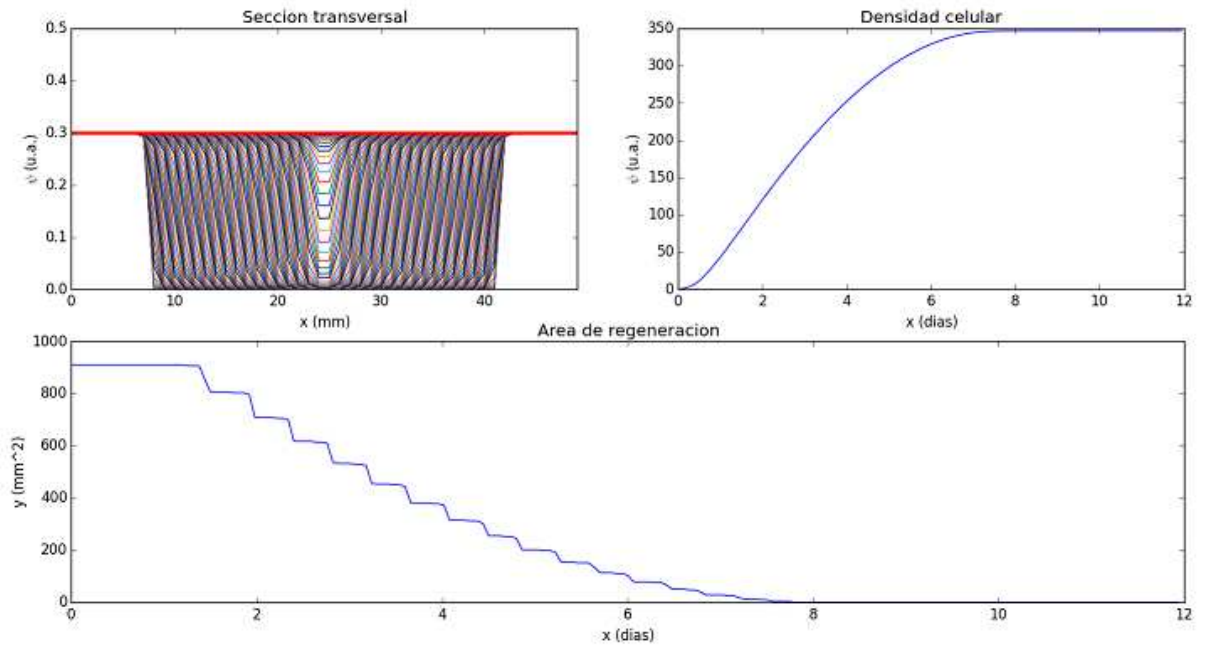
a)



b)

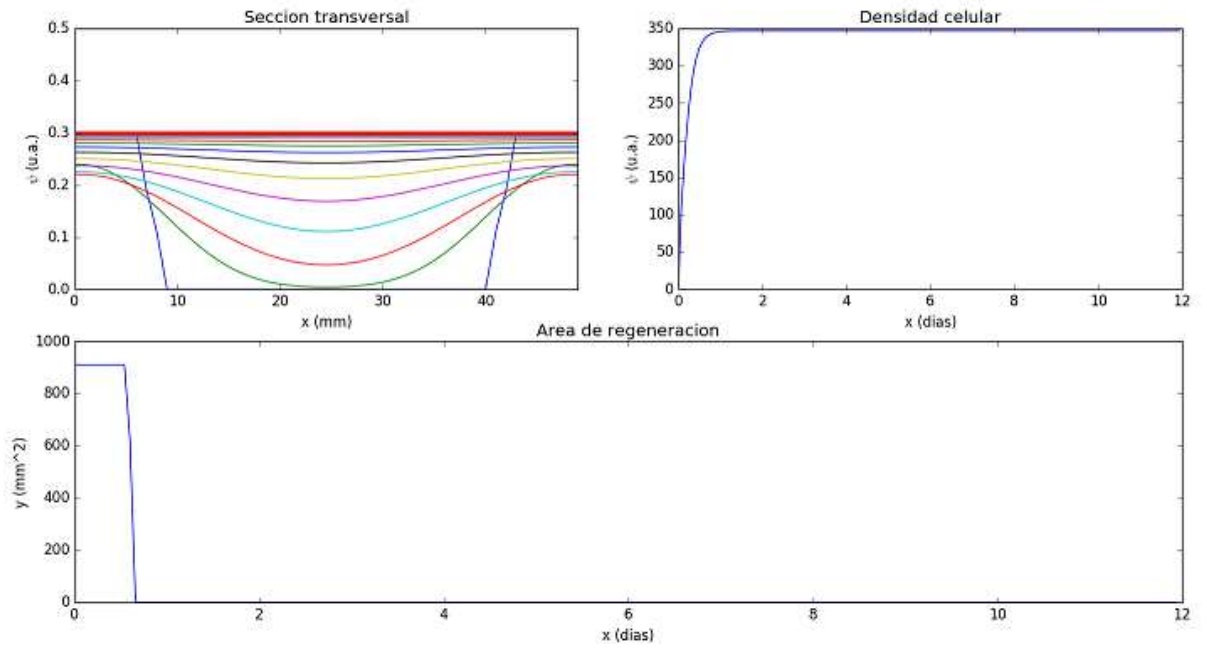


c)

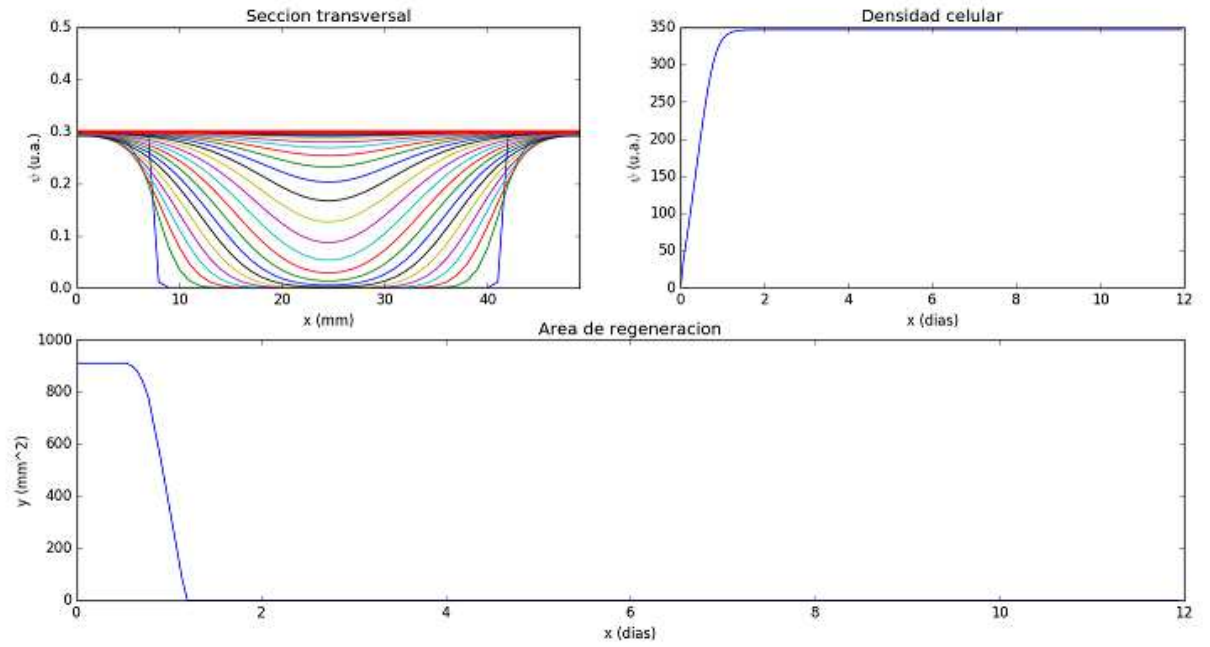


d)

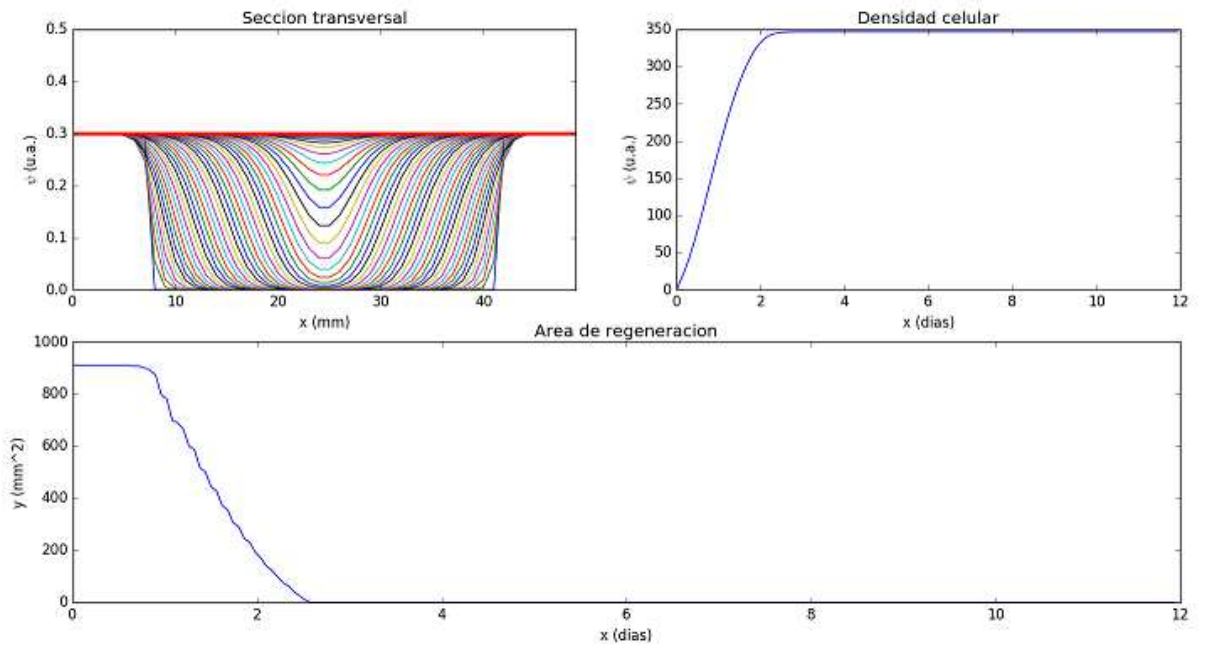
Figura 3.5. Con $p = 6.0$, a) $r_3 = 8.1 \times 10^2$, b) $r_3 = 8.1 \times 10^3$, c) $r_3 = 8.1 \times 10^4$ y d) $r_3 = 8.1 \times 10^9$



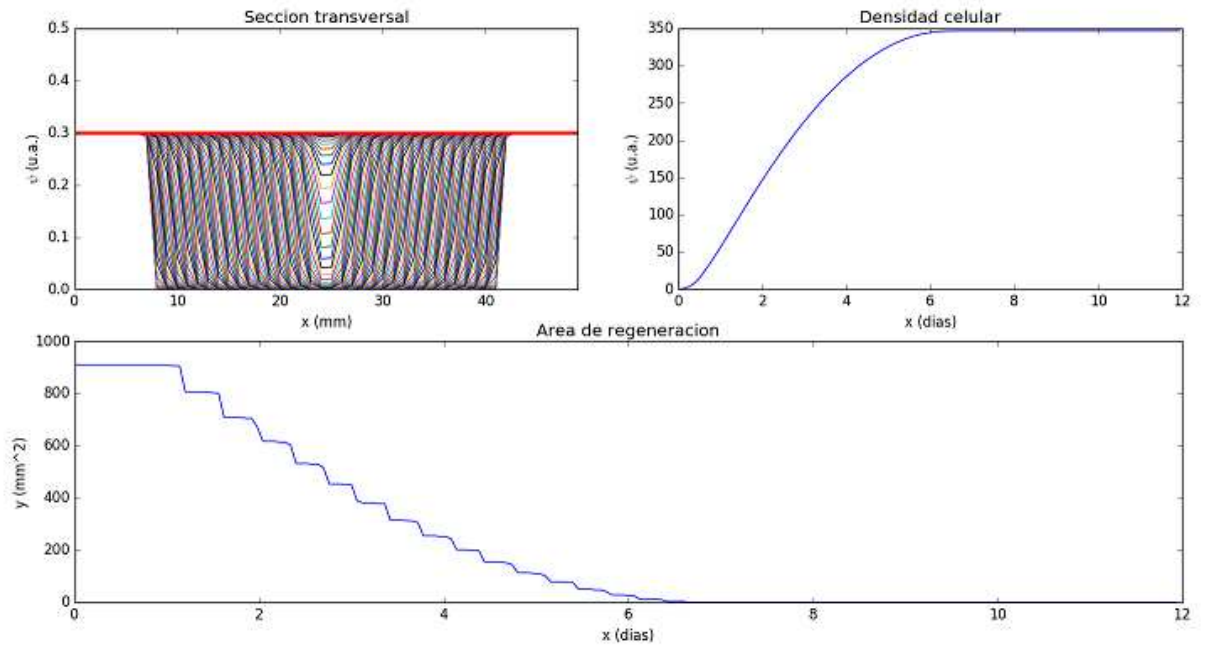
a)



b)

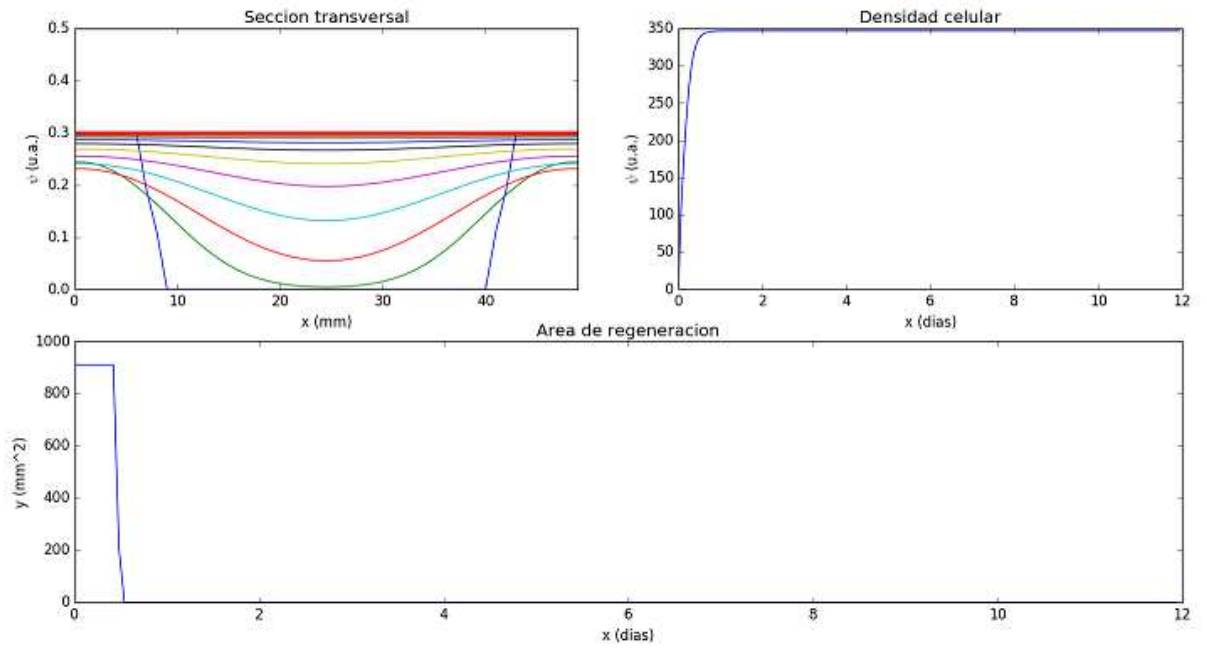


c)

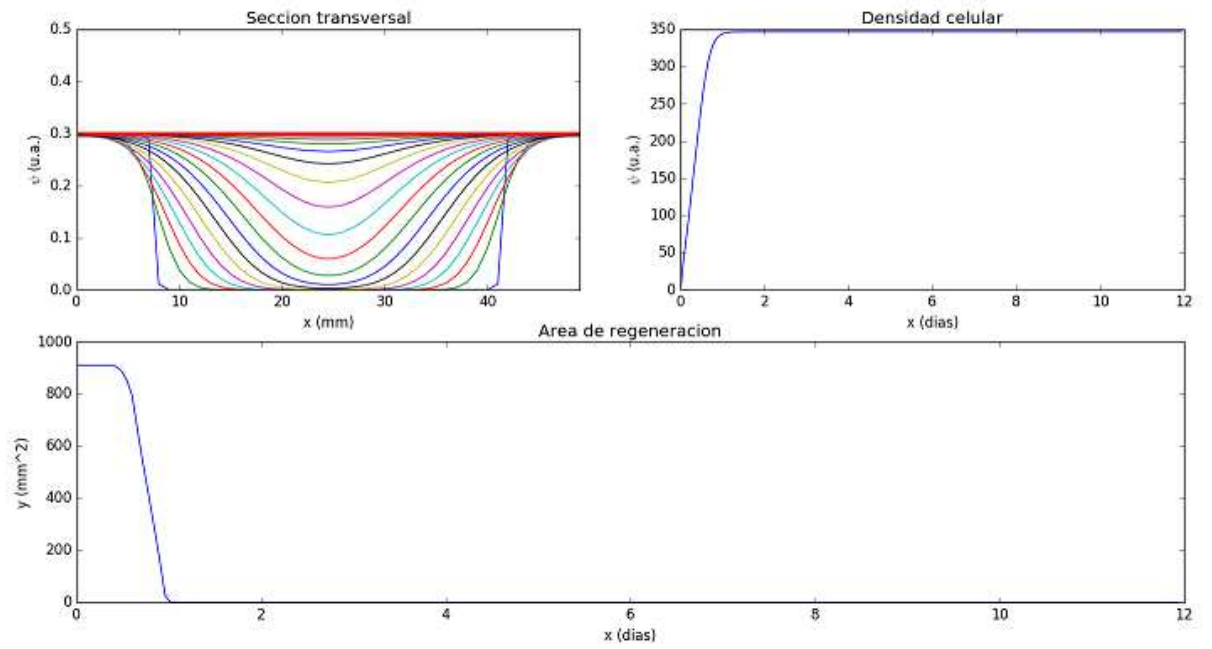


d)

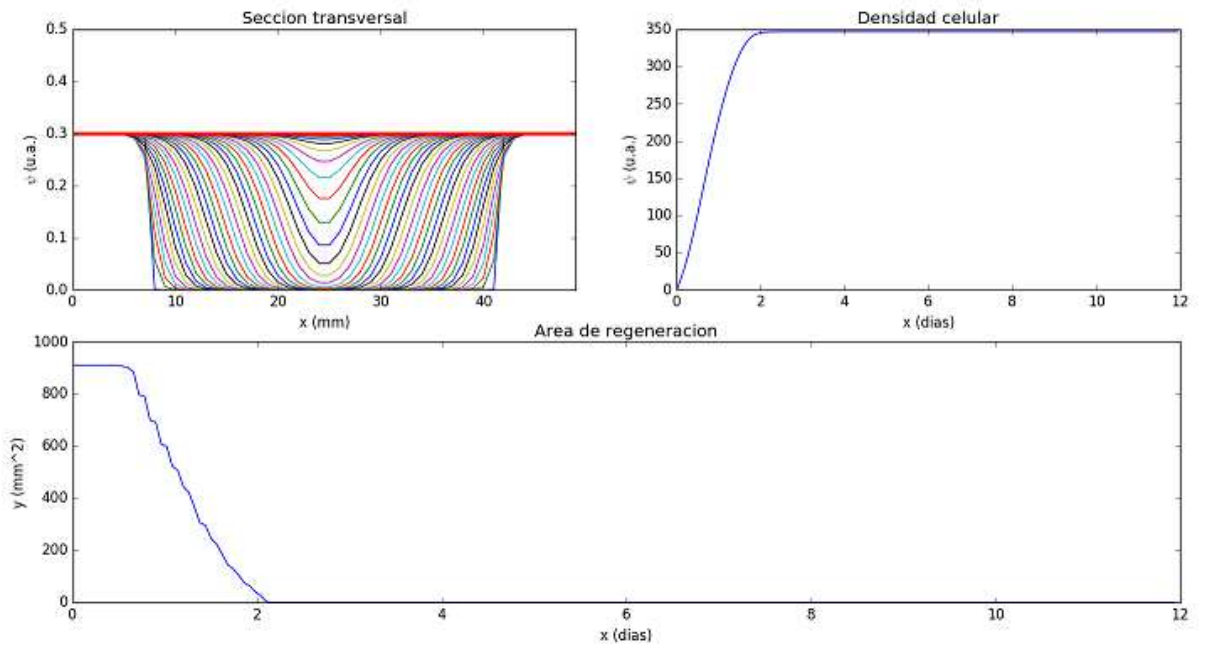
Figura 3.6. Con $p = 7.5$, a) $r_3 = 8.1 \times 10^2$, b) $r_3 = 8.1 \times 10^3$, c) $r_3 = 8.1 \times 10^4$ y d) $r_3 = 8.1 \times 10^9$



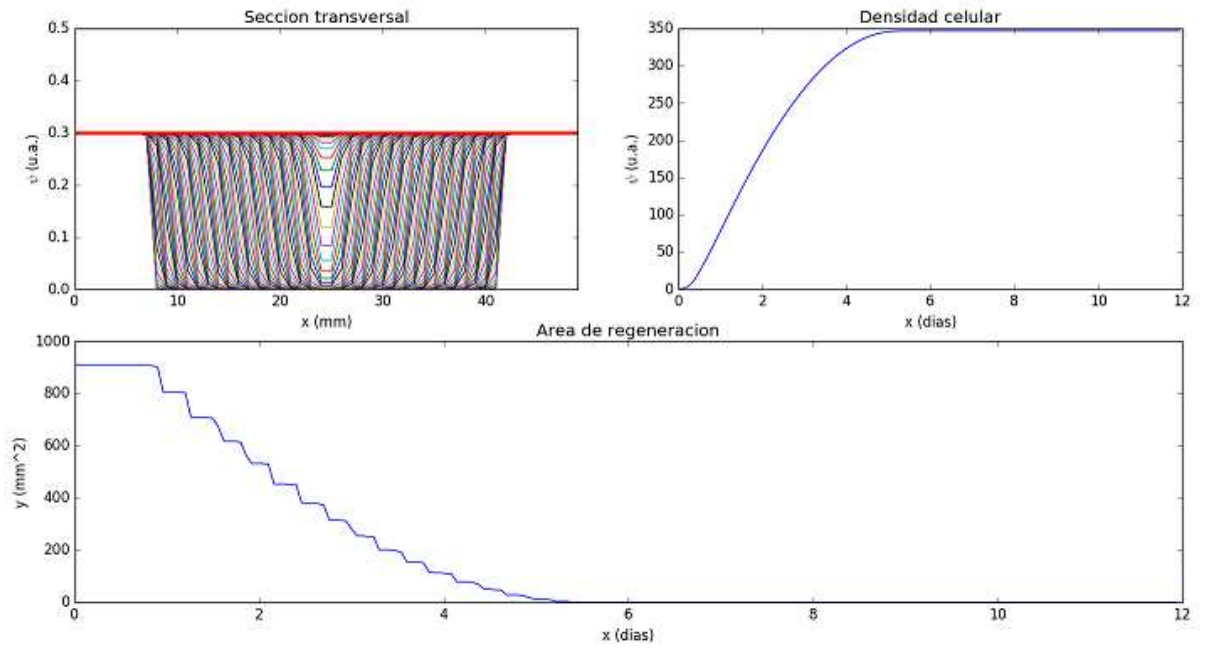
a)



b)

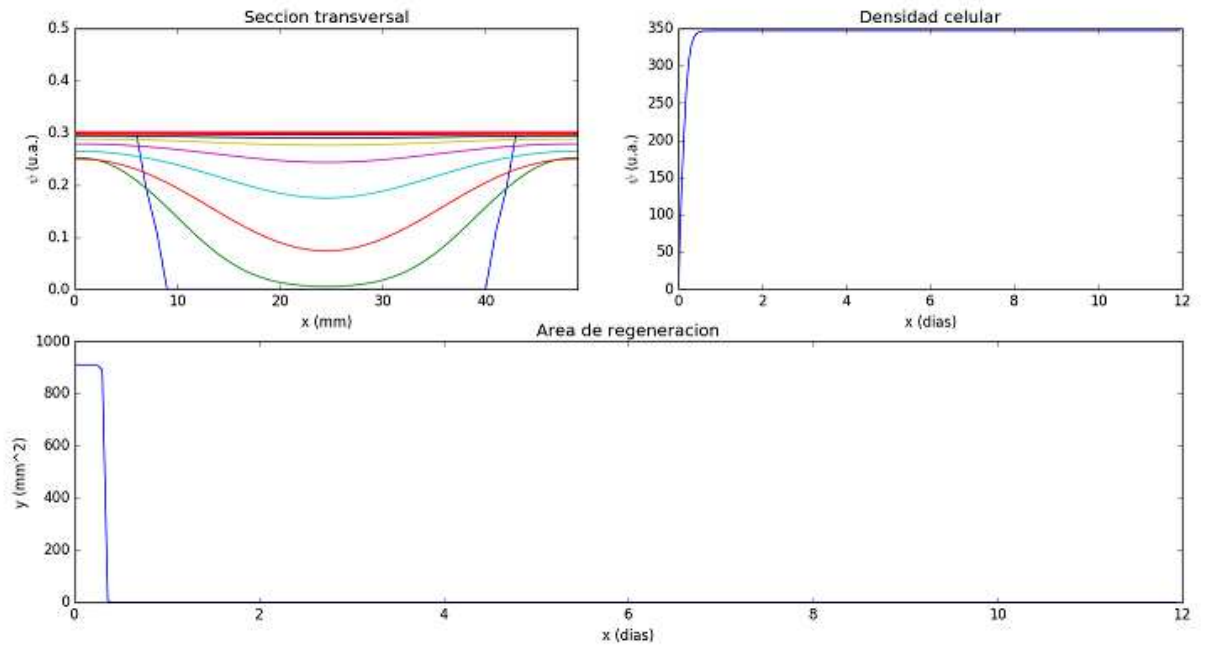


c)

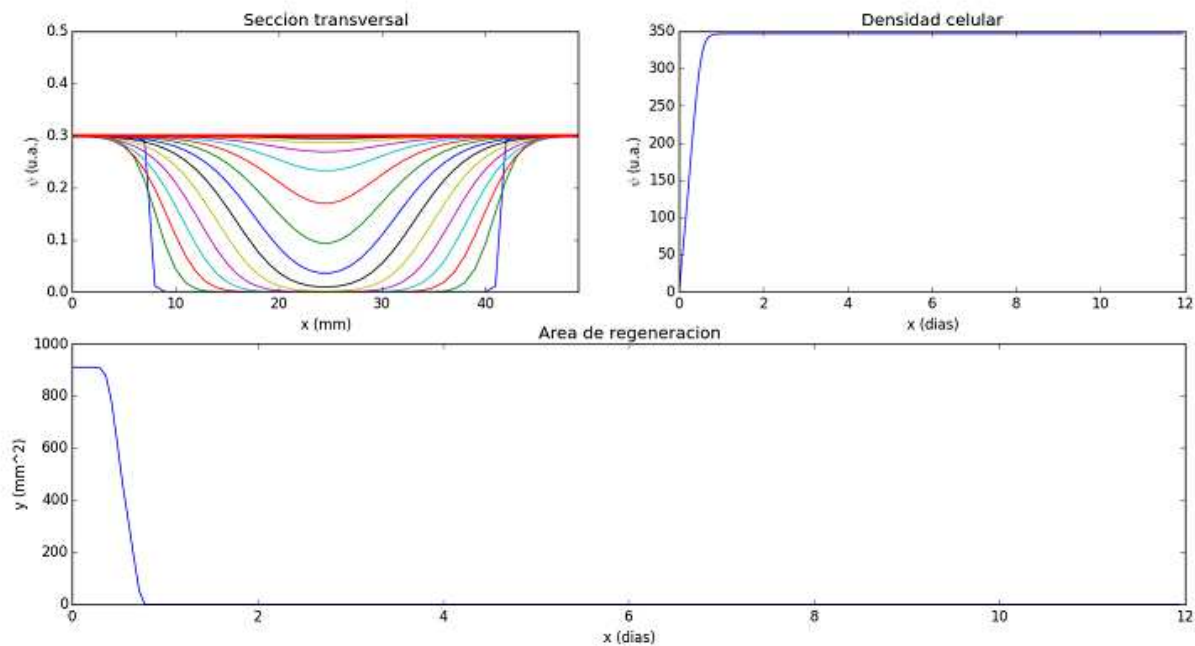


d)

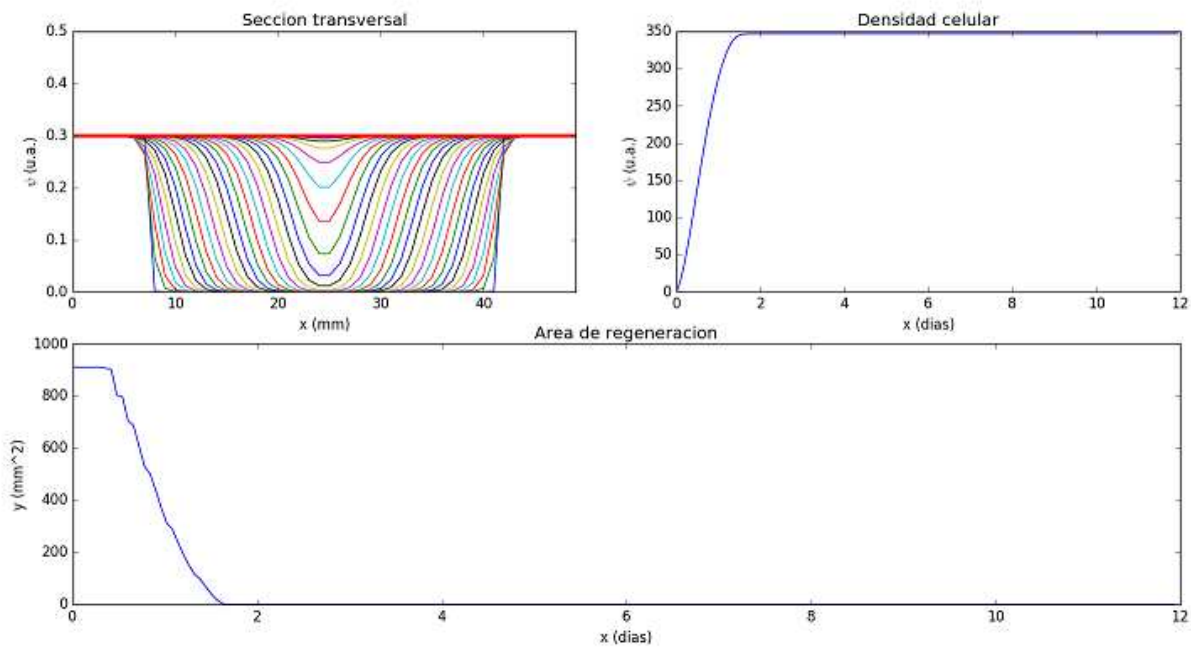
Figura 3.7. Con $p = 10.0$, a) $r_3 = 8.1 \times 10^2$, b) $r_3 = 8.1 \times 10^3$, c) $r_3 = 8.1 \times 10^4$ y d) $r_3 = 8.1 \times 10^9$



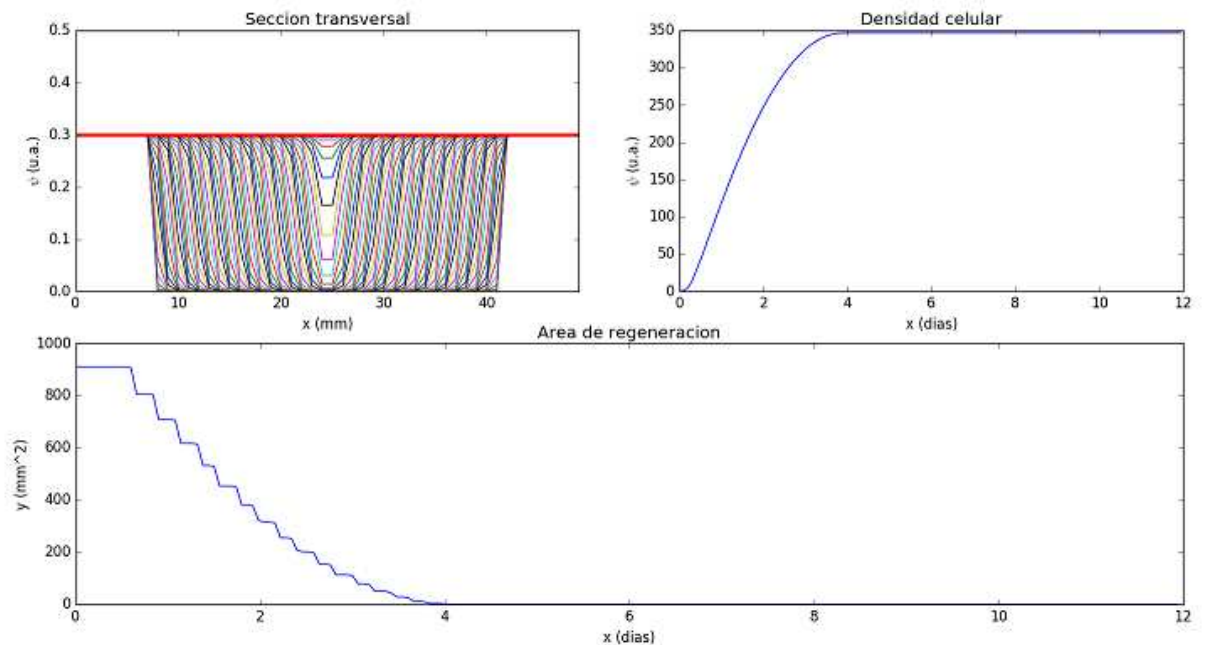
a)



b)



c)



d)

Figura 3.8. Con $p = 15.0$, a) $r_3 = 8.1 \times 10^2$, b) $r_3 = 8.1 \times 10^3$, c) $r_3 = 8.1 \times 10^4$ y d) $r_3 = 8.1 \times 10^9$

3.2 Aplicación del modelo a la cicatrización de segunda intención en modelos biológicos pequeños

Una aplicación del modelo es la simulación de la dinámica de sus ecuaciones para explicar el efecto durante el proceso de cicatrización de un extracto de planta llamado quercus [4][3]. En estos trabajos se reporta, el efecto del quercus como un agente antibacterial y desinflamatorio en una herida de segunda intención, superficial realizada sobre modelos de animales pequeños (unos tipos de ratas). En la Figura 1.11 se muestra el área de regeneración medido experimentalmente en 12 días de cicatrización [3]. En las ecuaciones del modelo propuesto, se toman los valores de las constantes r_1 , r_2 , s_V y ψ_0 como en la tabla (1) del apéndice A y los valores de los parámetros de control se ajustan para los valores: $p = 6.0$, $r_3 = 8.1 \times 10^9$, $D_\psi = 0.4$, $D_V = 0.06$ y $\gamma = 0.14$. Los resultados se muestran en la figura 1.9 y de estos se observa un perfil de densidad celular que regenera completamente la cicatriz, así como el área de regeneración celular la cual presenta un comportamiento similar la mostrado en la gráfica experimental de la figura 1.11. Las dos gráficas restantes son una predicción del modelo sobre la dinámica de la densidad celular y la concentración del factor de crecimiento [ver gráficas 1.9 c) y d)]. La gráfica 1.9 a) sugiere una nueva medición para experimentos in vitro, mientras que la gráfica 1.9 d) muestra el punto de inflexión de las gráficas de la densidad celular y el área de regeneración. Este punto esta ubicado en el valor máximo del factor de crecimiento VGF.

En la siguiente figura se muestra la simulación numérica del proceso de cicatrización de heridas como secuencia temporal, así como se asemeja al cierre de segunda intención a nivel superficial, respecto a las condiciones iniciales. Se muestra una similitud en la evolución espacio-temporal de la herida al comparar las figuras 1.9 y 1.10. Por lo tanto, una posible interpretación biológica de estos resultados es como sigue: debido a la actividad quimiotáctica dentro un rango normal para r_3 y en combinación con un factor de crecimiento por debajo del promedio del valor de p , se obtiene una mejor regeneración que en condiciones normales bajo la acción del quercus.

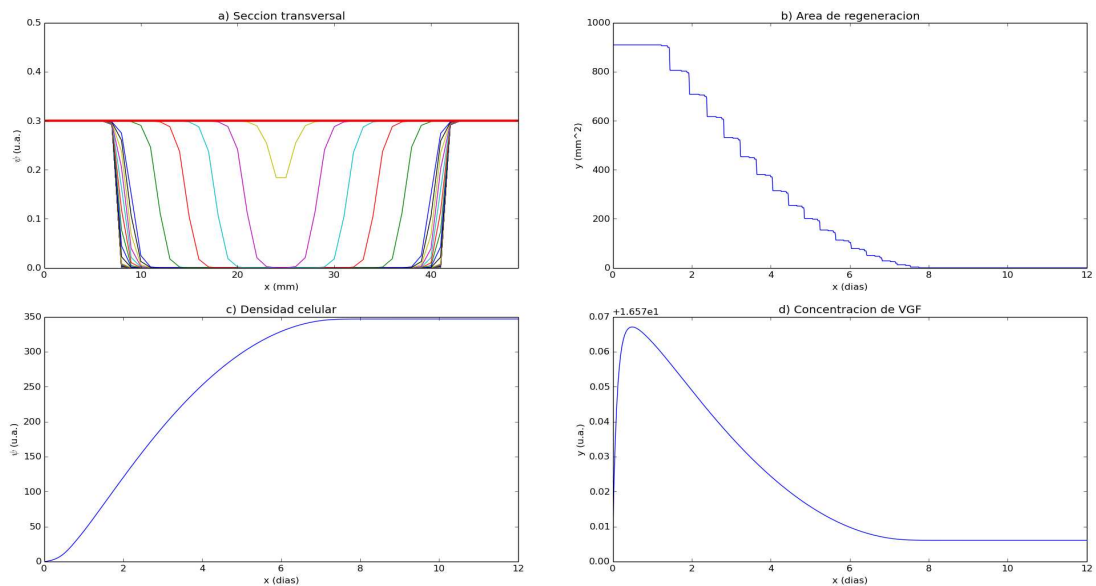
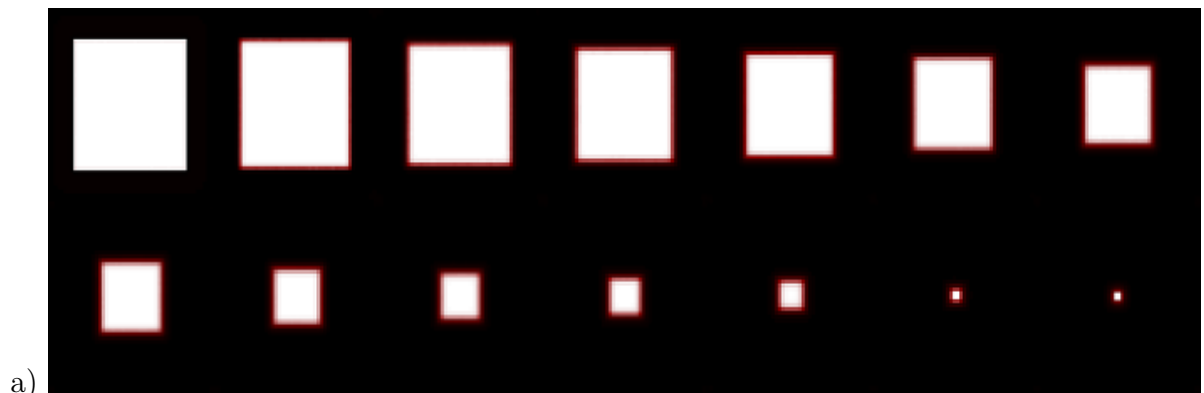


Figura 3.9. Simulación Numérica del proceso de cicatrización. a) Secuencia temporal y b) gráfica del perfil de la densidad celular para $t = 1 - 10, 20 - 100, 200 - 1000, 2000 - 10000$

Los resultados experimentales muestran como el proceso de cicatrización ocurre en menor tiempo de lo esperado [3].



Figura 3.10. Resultados experimentales del proceso de cicatrización[3].

Área de cicatrización obtenidos experimentalmente [3].

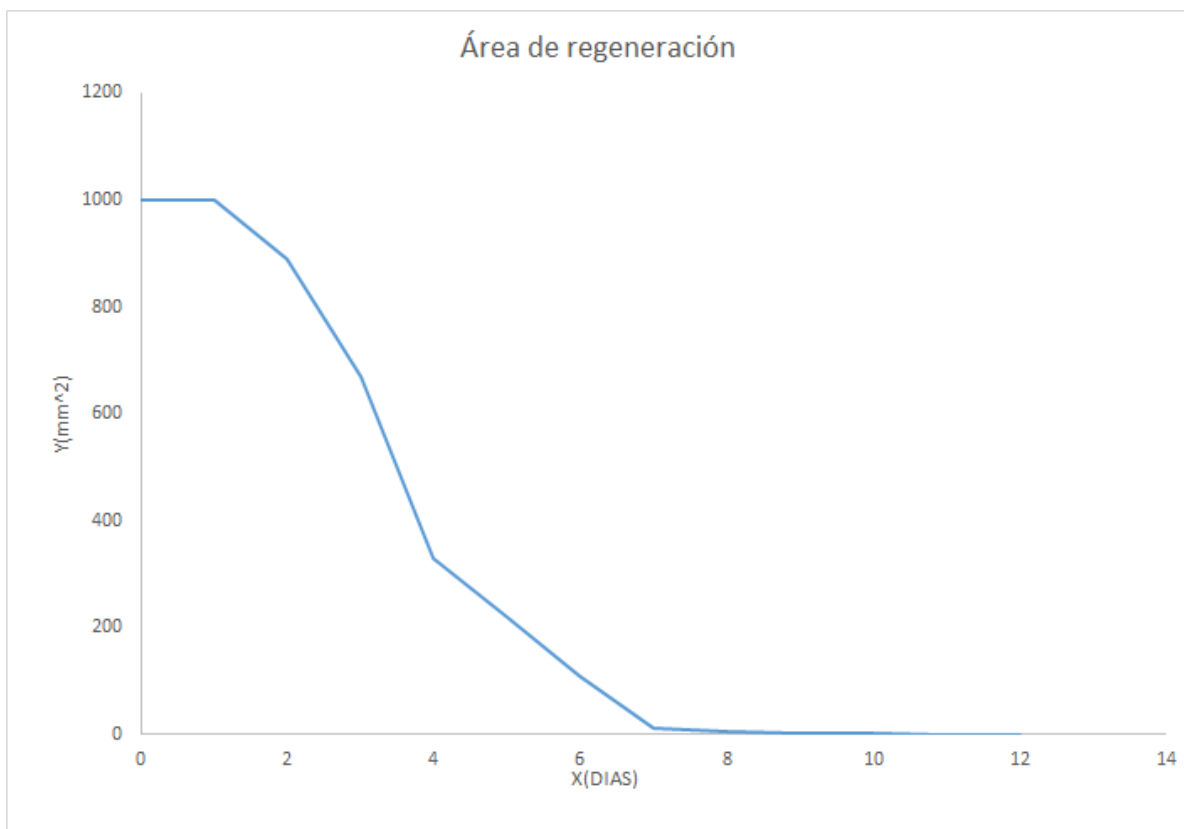


Figura 3.11. Gráfica obtenida a partir de los datos experimentales [3].

Capítulo 4

Conclusiones y Perspectivas

4.1 Conclusiones

El modelo mecano-químico que se propone, nos da aspectos claves en el proceso de cicatrización en piel sana y normal tales como p y r_3 . También nos hemos enfocado en los aspectos químicos que está implícito en la cicatrización. Este modelo considera la difusión celular y química, la reproducción celular, términos de fuente química y quimiotaxis asociados a un factor de crecimiento en la dermis o epidermis. Los resultados muestran que el modelo representa algunas situaciones realistas en términos de los parámetros de control relacionados a la reproducción celular y la quimiotaxis.

En los últimos se han desarrollado diversos modelos matemáticos para entender el proceso de cicatrización. Estos modelos difieren entre sí debido a sus objetivos de estudio pero, en general consisten en un conjunto de al menos cuatro ecuaciones diferenciales no lineales acopladas, de manera que conforman un sistema dinámico difícil de estudiar por ser un número grande de ecuaciones y por involucrar un número grande de parámetros. En particular nuestro modelo, que representa la dinámica del proceso de cicatrización acelerada bajo la aplicación de quercus, tiene la ventaja de ser un modelo simple que puede ser estudiado fácilmente de manera tanto analítica y numérica.

4.2 Perspectivas

Se puede extender el modelo para tratar de explicar diferentes patologías de la piel, como por ejemplo, cáncer de piel, psoriasis, entre otras y ver como es la dinámica de las células y factores de crecimiento que están implícitas en esos procesos.

Apéndice A

En las siguientes tablas se muestran los valores para los parámetros y los valores iniciales encontrados experimentalmente [2], para los valores de p , D_Ψ y D_V fueron propuestos para este trabajo.

Parámetros	Valores	Unidades
s_V	1.9	<i>células / día</i>
r_1	11	<i>día⁻¹</i>
r_2	10^7	<i>célulaspg⁻²(mm³)⁻³día⁻¹</i>
r_3	8.1×10^9	<i>(pgmm⁻³)⁴</i>
p	(0.5, 15)	
γ	1.4×10^{-2}	<i>mm³células⁻¹día⁻¹</i>
Ψ_c	0.3	<i>célulass / mm²</i>
D_Ψ	0.4	<i>s/u</i>
D_V	0.06	<i>s/u</i>

Tabla1. Valores de los parámetros.

Valor inicial	Valores	Unidades
$\Psi(0)$	0	<i>células / mm²</i>
$V(0)$	0.5	<i>pg / mm²</i>

Tabla2. Valores de Ψ y V al tiempo $t=0$.

Bibliografía

- [1] Luke Olsen, Jonathan A. Sherratt, and Philip K. Maini. A mechanochemical model for adult dermal wound contraction and the permanence of the contracted tissue displacement profile. *Journal of Theoretical Biology*, 177(4):113–128, June 1995.
- [2] Arianna Bianchi, Kevin J. Painter, and Jonathan A. Sherratt. A mathematical model for lymphangiogenesis in normal and diabetic wounds. *Journal of Theoretical Biology*, 383:61–86, 2015.
- [3] Maura Cárdenas García, Gloria P. Perea Gonzalez, Patricia Pardo Ruiz, Jair E. Rodríguez G., Luis E. Toxqui M., Armando A. Niño F., and Blanca Estrada E. Wound healing effect of aqueous extracts of quercus ilex. *INDIAN JOURNAL OF APPLIED RESEARCH*, 4(4):474–475, April 2014.
- [4] Ebrahimi Akram, Khayami Masoud, and Nejati Vahid. Evaluation of the antibacterial and wound healing activity of quercus persica. *Journal of Basic & Applied Sciences*, 8:118–123, 2012.
- [5] Ralf Paus, C. M. Chuong, D. Dhouailly, S. Gilmore, L. Forest, W. B. Shelley, K. S. Stenn, P. Maini, F. Michon, S. Parimoo, S. Cadau, J. Demongeot, Y. Zheng, R. Paus, and R. Happle. Whats is the biological basis of pattern formation of skin lesions? *Experimental Dermatology*, 15:547–564, July 2006.
- [6] Thomas Callaghan, Evgeniy Khain, Leonard M. Sander, and Robert M. Ziff. A stochastic model for wound healing. *Journal of Statistical Physics*, 122(5):909–924, March 2006.
- [7] Linsey E. Lindley, Olivera Stojadinovic, Irena Pastar, and MARjana Tomic-Canic. Biology and biomarkers for wound healing. *Plast. Reconstr. Surg.*, 138(3S):18S–28S, September 2016.
- [8] Julia Reiriz Palacios. Tejidos. membranas. piel. derivados de la piel. *Infermera virtual. Collegi Oficial Infermeres i Infermers Barcelona*.
- [9] Maurita de Biología Gbza. La piel.
<https://biochemiapuntesdermedelparatodos.wikispaces.com/file/view/LA+PIEL.pdf>.
- [10] María Luisa Saenz de Santa María. Manifestaciones cutáneas de las enfermedades sistémicas. *Revista Médica Clínica LasCondes*, 22(6):749–756, November 2011.
- [11] <http://blog.utp.edu.co/cirugia/files/2011/07/biologiadelasheridasyelprocesodecicatrizaciondocumento.pdf>. Biología de las heridas y el proceso de cicatrización, 2011.
- [12] Jeffrey E. Janis, Robert K. Kwon, and Donald H. Lalonde. A practical guide to wound healing. *Plastic & Reconstructive Surgery*, 125(6):230–244, January 2010.
- [13] Reza Nabavian and Warren L. Garner. Normal wound healing. Achauer et. al. "Burn Reconstruction", May 2002. LAC/USC Burn Center.
- [14] <http://solea.quim.ucm.es/fmoran/publications/librobiofisica/chap8.pdf>. 8. sistemas con difusión.
- [15] M.A. Morales, J. F. Rojas, J. Olveros, and A. A. Hernández S. A new mechanochemical model: Coupled ginzburg-landau and swift-hohenberg equations in biological patterns of marine animals. *Journal of Theoretical Biology*, 368:37–54, March 2015.
- [16] J. D. Murray. *Mathematical Biology II: Spatial Models and Biomedical Applications, Third Edition*, volume 18 of *QH323.5 .M88 2001b*. Springer, 3rd edition, 2003.
- [17] Philip K. Maini. Using mathematical models to help understand biological pattern formation. *Comptes Rendus Biologies*, 327(3):225–234, March 2004.
- [18] Luke Olsen, Philip Maini, Jonathan A. Sherratt, and Ben Marchant. Simple modelling of extracellular matrix alignment in dermal wound healing i. cell flux induced alignment. *Journal of Theoretical Medicine*, 1(3):175–192, 1998.
- [19] Luke Olsen, Philip Maini, and Jonathan Sherratt. A mechanochemical model for normal and abnormal dermal wound repair. *Nonlinear Analysis Theoruy, Methods of Applications*, 30(6):3333–3338, December 1997.
- [20] Stephan Barrientos, Olivera Stojadinovic, Michel S. Golinko, Harold Brem, and Marjana Tomic-Canic. Growth factors and cytokines in wound healing. *Wound Repair Regen*, 16(5):585–601, September 2008.

- [21] Yoram Vodovotz and Gary An, editors. *Complex Systems and Computational Biology Approaches to Acute Inflammation*. Springer New York, 2013.
- [22] Juan Vanegas, Nancy Landinez, and Diego Garzón. Análisis de la inestabilidad de turing en modelos biológicos. *Dyna*, 76(158):123–134, 2009.
- [23] Stephen L. Campbell and Richard Haberman. *Introduction to Differential Equations with Dynamical Systems*. Princeton University Press, April 2008.
- [24] Julia Arciero and David Swigon. Chapter 11 equation-based models of wound healing and collective cell migration. swigon@pitt.edu.
- [25] W. Mazin, K. E. Rasmussen and E. Mosekilde, P. Borckmans, and G. Dewel. Pattern formation in the bistable gray-scott model. *Mathematics and Computers in Simulation*, 40(3-4):371–396, April 1996.
- [26] José Fernando Rojas Rodríguez. *Procesos dinámicos en ecosistemas: interacciones y autoorganización espacial*. PhD thesis, Facultad de Ciencias Físico Matemáticas, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla.