

Modelado y simulación en 3D de constructos obtenidos por ingeniería de tejidos biológicos

José O. Angelini; José T. Molas Giménez; Aníbal Fernández Peterson; Javier O. Romagnoli; Paula Cardoso; Ángeles Pérez; Jesús B. Moreyra

Autoras/es: Facultad de Ingeniería, Universidad Nacional de Entre Ríos. Ruta provincial 11, km 10 Oro Verde, Entre Ríos, Argentina

Contacto: jose.angelini@uner.edu.ar

ARK: <https://id.caicyt.gov.ar/ark:/s22504559/2p28kr9kx>

Resumen

El proyecto abordó el campo de la Ingeniería de Tejidos, enfocándose en el desarrollo de una metodología computacional para modelar y simular los procesos morfogenéticos. El objetivo principal fue crear un lenguaje específico que represente conceptos claves en el dominio analizado, traducir estos conceptos a modelos y transformarlos a código ejecutable que permita realizar simulaciones en 3D.

Utilizando metodologías de Ingeniería Dirigida por Modelos (MDE), se crearon prototipos de sistemas basados en agentes que simulan tridimensionalmente los procesos morfogenéticos, incluyendo proliferación, diferenciación celular, vascularización y estructuras emergentes.

Se implementaron métricas como viabilidad, proliferación, diferenciación celular, entre otras, para evaluar los resultados de las simulaciones, comparándolos con datos experimentales obtenidos por otros autores. Herramientas como Eclipse MDF y Repast Simphony fueron empleadas para construir los modelos y generar código ejecutable de simulación.

Los casos de estudio incluyeron tejidos epiteliales y endoteliales, mostrando una alta correspondencia con los patrones reportados en la literatura, aunque con limitaciones en aspectos como la vascularización.

El proyecto destaca la utilidad de la metodología MDE para simplificar la creación de modelos ejecutables. También plantea desafíos futuros, como mejorar la interfaz de usuario y explorar el uso de inteligencia artificial para optimizar la simulación de tejidos y órganos complejos.

Palabras clave: Tissue Engineering Modeling and Simulation; Model-Driven Engineering Simulation Biological Tissues; Tissues Morphogenesis Simulation;

Estructura: Objetivos propuestos y cumplidos; Marco teórico y metodológico (síntesis); Síntesis de resultados y conclusiones; Indicadores de producción; Bibliografía.

Objetivos propuestos y cumplidos

El plan original del proyecto constaba inicialmente de cuatro objetivos, estos fueron modificados siguiendo las sugerencias de los evaluadores, quedando definidos los siguientes:

1. Definir un lenguaje que represente los principales conceptos involucrados en modelos de Morfogénesis de Tejidos Biológicos aplicados en Ingeniería de Tejidos;
2. Definir mecanismos asociados a los procesos morfogenéticos se puedan representar con el lenguaje.
3. Definir métodos de transformación de modelos creados con el lenguaje elaborado para lograr el objetivo particular 1, a un modelo ejecutable basado en agentes
4. Validar los modelos generados con los procesos de morfogénesis que ya han sido modelados por otros autores y al menos uno que no haya sido previamente estudiado mediante simulación.

Primer año de gestión:

Los dos primeros objetivos se alcanzaron durante el primer año de gestión mientras que los dos últimos objetivos se lograron durante el segundo año.

Acciones y resultados:

Para cumplir con el objetivo 1 las acciones planeadas fueron las siguientes:

1. Análisis crítico de las principales metodologías empleadas por la Ingeniería de Tejidos, que permitan conceptualizar los avances más recientes en este campo.
2. Definir el lenguaje de modelado para construir modelos conceptuales de procesos morfogenéticos aplicados a la Ingeniería de Tejidos.
3. Representar los conceptos definidos en el lenguaje (definido en la acción 2).

El principal resultado fue la determinación de las entidades que participan de los procesos morfogenéticos, los estados por los que transitan, las señales que reciben o censan y las posibles acciones que realizan sobre el medio en el que se desarrollan. Respecto al modelado del ambiente sobre el que se desarrollan las células para formar los tejidos, nos enfocamos en los procesos morfogenéticos que se realizaban “In Vitro” ya que se podía modelar el entorno de manera simple y relativamente más predecible respecto a las técnicas aplicadas “In Vivo”, además, permitía comparar fácilmente los resultados obtenidos respecto a otras simulaciones tomadas como referencia.

Para cumplir con el objetivo 2 “Definir mecanismos asociados a los procesos morfogenéticos se puedan representar con el lenguaje”, las acciones planeadas fueron:

1. Análisis de las principales técnicas que permitan la definición y determinación de mecanismos que permitan crear las emergencias asociadas a los procesos morfogenéticos, tomando en cuenta, al menos, dos tipos de tejidos diferentes.

2. Considerando el modelado basado en agentes, determinar y definir mecanismos, que puedan ser representados con el modelo conceptual definido en el objetivo 1.
 3. Representar el mecanismo definido a través del modelo conceptual.
 4. Representar mediante diagramas UML el sistema a modelar.
- Como principal resultado, obtuvimos un metamodelo que fue representado en UML
2. El entorno de desarrollo Eclipse MDF fue la principal herramienta utilizada para implementarlo. Respecto al lenguaje de modelado, se evaluó el uso de MOF (Meta-Object Facility, lenguaje de metamodelado nativo de Eclipse MDF), SysML y UML2, optando por este último ya que permitía aplicar las metodologías de MDE de manera más directa. Cuando analizamos la documentación de los plugins que se ejecutaban en Eclipse MDF y que permitían la transformación a código ejecutable de los metamodelos, nos encontramos con detalles más precisos cuando se utilizaba UML 2, respecto a los otros lenguajes de modelado mencionados, lo que consideramos importante ya que condicionaba la posibilidad de lograr los siguientes objetivos .

Segundo año de gestión:

En el segundo año de gestión de proyecto, nos enfocamos en transformar los conceptos del metamodelo, a un modelo ejecutable que permita la simulación en un entorno de desarrollo de sistemas multiagentes.

Para obtener el objetivo 3 “Definir métodos de transformación de modelos creados con el lenguaje elaborado para lograr el objetivo particular 1, a un modelo ejecutable basado en agentes”

Implementamos las siguientes acciones:

1. Determinar la plataforma computacional más adecuada para realizar simulaciones en un entorno 3D de sistemas multiagentes.
2. Determinar un método que permita la generación de código ejecutable desde el metamodelo definido a la plataforma seleccionada.
3. Determinar 2 casos de estudio para aplicar el método.

Resultados:

Primero, determinamos una plataforma que permita la simulación de sistemas multiagentes a utilizar. Después de evaluar 3 entornos comúnmente utilizados: NetLogo, Repast Simphony y BioDynaMo, este último es específicamente aplicado a sistemas biológicos, sin embargo, se seleccionó Repast Simphony ya que permite crear modelos en 3D que se pueden ejecutar en diferentes sistemas operativos e incluso en GPUs, lo que lo hace muy versátil, además, ya estaba instalado en el clúster de la FI-UNER lo que permitió compartir experiencias con otros grupos de Investigación respecto a su uso, consideramos un aspecto importante el hecho de utilizar código Java, lo que facilitó el desarrollo de reglas de transformación. Por otro lado, resultaba más fácil integrarlo en el entorno Eclipse MDF, ya que Repast Simphony se distribuye en conjunto con Eclipse MDF o como plugin de este. Otro aspecto considerado es que se programa en lenguajes como JAVA y Python, aunque también admite especificar gráficamente los modelos utilizando Máquinas de Estados.

Una vez que determinamos la principal herramienta de simulación, nos enfocamos en la forma en que se podían implementar reglas de transformación, se evaluaron los

principales métodos que facilitaban la generación de código interpretable por Repast a partir de conceptos definidos en el metalenguaje representado en UML2. De los métodos disponibles se seleccionó la metodología basada en plantillas, utilizando un plugin de Eclipse MDF llamado Acceleo. Este plugin permitió aplicar reglas de transformación desde UML 2 a código Java.

Después de validar la metodología a usar, se seleccionó de la bibliografía como casos de estudio 2 tejidos: la morfogénesis del tejido endotelial (Grant et al., 2006) y la morfogénesis del tejido epitelial (Adra et al., 2010), el primero se modelaba el procesos de morfogénesis utilizando el modelo Celular de Potts (Una variante en la forma de aplicar Máquinas de Estados Finitos) (Graner & Glazier, 1992), el segundo trabajo seleccionado, modeló y simuló el proceso de morfogénesis del tejido epitelial, aplicando agentes, y se lo utilizó para verificar si las emergencias obtenidas se correspondían con simulaciones ya realizadas. Respecto al primero se lo seleccionó para simular un sistema simple con un método diferente al original y que sirviera para comparar la forma de implementarlo y los resultados obtenidos.

Para cumplir con el objetivo 4 “*Validar los modelos generados con el lenguaje tomando como ejemplo los procesos de morfogénesis que ya han sido modelados por otros autores y al menos uno que no haya sido previamente estudiado mediante simulación*”, se definieron las siguientes acciones:

1. Definir métricas o salidas deseadas del proceso de simulación.
2. Modelar un caso de estudio con el lenguaje ya definido.
3. Aplicar reglas de transformación a código ejecutable para generar un prototipo.
4. Simular el sistema con el prototipo creado
5. Verificar las métricas y analizar los resultados.

Se obtuvieron los siguientes resultados:

Se determinaron las métricas que se utilizan experimentalmente en laboratorios de cultivos celulares, cuando se hacen cultivos “In Vitro” en biorreactores y analizamos cómo se los puede modelar en la simulación.

Las métricas que mejor se adaptaban a lo requerido por el proyecto son:

- a. Viabilidad celular, se determina el porcentaje de células vivas en un cultivo en comparación con el total de células inicialmente sembradas. Se utiliza para indicar la salud general del tejido y la efectividad del microambiente proporcionado. Se puede modelar la viabilidad celular mediante un parámetro que simule el estado de cada agente (célula). Cada agente podría tener un estado de “vivo” o “muerto”, y se aplican reglas de conducta que simulen condiciones adversas (como falta de nutrientes o exceso de desechos) que lleven a la muerte celular y se cuenta el número de células muertas respecto a las inicialmente sembradas. Esto se modela como estados internos de las células y se lo relaciona con su ciclo celular.
- b. Proliferación Celular, es decir tasa de crecimiento celular, que puede medirse a través del recuento celular. Refleja la capacidad de las células para multiplicarse y contribuir al crecimiento del tejido. Se pueden implementar reglas de conducta que permitan a los agentes (células) reproducirse bajo ciertas

condiciones (señales censadas como factores de señalización o crecimiento que son recibidos desde el ambiente), también se considera la disponibilidad de nutrientes y espacio, y el estado en el ciclo celular. La métrica se puede calcular contando el número total de agentes (células) al final de un período simulado y compararlo con el número inicial.

- c. Diferenciación Celular, consiste en la evaluación del porcentaje de células que han alcanzado un estado especializado (con funciones específicas diferente a su tipo inicial), es fundamental para asegurar que las células se desarrollen en el tipo de tejido deseado si es piel, por ejemplo, debe pertenecer a las células de ese tejido y no de otros. El metamodelo considera diferentes tipos celulares que representen células madre y células diferenciadas de acuerdo con el tejido que se piensa simular. Los agentes que representan las células se inician con un tipo inicial, el de célula madre, y cambian de tipo de acuerdo con las variables censadas del medioambiente. Además, las interacciones entre estos agentes pueden desencadenar procesos de diferenciación basados en señales específicas llamados de difusión y crecimiento, o bien por señales mecánicas. Para calcular la métrica, se determina el porcentaje de agentes que han cambiado su tipo a lo largo del tiempo y también se pueden contar la cantidad de agentes que pertenecen a los distintos tipos que conforman el tejido.
- d. Morfología del tejido: In vitro, se realiza un análisis visual y cuantitativo de la estructura del tejido mediante microscopía, permite evaluar la organización y la arquitectura del tejido formado. La arquitectura se debe corresponder con los patrones organizativos de los tejidos normalmente formados. El proceso emergente de la simulación permite observar la organización espacial de los agentes y se la puede comparar con los patrones esperados.
- e. Vascularización: es la medición de la formación de vasos sanguíneos dentro del tejido, que puede incluir la densidad vascular y la longitud total de los vasos. Es importante determinar el suministro adecuado de nutrientes y oxígeno a las células en el interior del tejido. Esta métrica se puede modelar con agentes que representen células endoteliales y permitirles interactuar con otros tipos celulares para formar redes vasculares. Para ello es necesario definir reglas de conducta a partir de las cuales se produzca la formación y crecimiento de vasos sanguíneos. En simulación se puede medir la densidad vascular contando el número de agentes células endoteliales interconectados y la cantidad de agrupaciones creadas. Además, en el entorno se podría graficar la concentración y difusión de nutrientes, oxígeno y desechos.
- f. Producción de Matriz Extracelular (ECM): es la cuantificación de componentes de la matriz extracelular producidos por las células, como colágeno, elastina y glicosaminoglicanos, son moléculas orgánicas que le permiten al tejido adquirir determinadas propiedades mecánicas y mantenerse hidratado (los glicosaminoglicanos) para tener un medio ambiente que le permita un funcionamiento adecuado. La ECM es esencial para la integridad estructural y funcional del tejido. Asignar a ciertos agentes la capacidad de producir componentes de la matriz extracelular, lo que puede ser activado por interacciones con otros tipos celulares. La métrica puede determinarse cuantificando el número de moléculas de cada tipo antes mencionada producida durante la simulación.

Estas métricas pueden ser implementadas dentro del marco del modelado basado en agentes (ABM), permitiendo no solo una evaluación cuantitativa sino también cualitativa del proceso morfogénico simulado, facilitando así el estudio y optimización del desarrollo de tejidos in vitro.

Hay otras métricas que se usan para evaluar el funcionamiento de un tejido, las cuales no fueron tenidas en cuenta

- a. Interacción Celular: se puede evaluar durante la simulación cómo los agentes interactúan entre sí, y como señales químicas o físicas influyen en su comportamiento y desarrollo. Para ello se debería graficar una red de interacciones de manera tal que se pueda analizar el número y tipo de interacciones entre los agentes durante la simulación. Por razones de practicidad esta métrica no se implementó.
- b. Resistencia Mecánica: sirve para determinar la resistencia del tejido ante la aplicación de fuerzas, para evaluarla mediante simulación la metodología más utilizada es el modelado mediante elementos finitos. Esta metodología se utiliza como complemento del modelado basado en agentes y por razones prácticas y de delimitación del alcance del proyecto no la consideramos dentro de los objetivos propuestos. Si bien en futuros proyectos evaluamos su aplicación.
- c. Funcionalidad: modelar funciones específicas según el tipo de tejido, como contracción en tejido muscular o actividad metabólica en tejido hepático, utilizando reglas específicas para cada tipo celular. El proyecto se centró en el proceso de morfogénesis, se considera su simulación en el futuro.
- d. Durabilidad y Estabilidad: para evaluar la estabilidad del tejido se pueden realizar simulaciones prolongadas para observar cómo los tejidos emergentes mantienen su estructura y funcionalidad a lo largo del tiempo ante la aplicación de estímulos mecánicos, físicos o variaciones en el microambiente celular. Se puede evaluar el porcentaje de agentes que permanecen funcionales después de un período prolongado, sin embargo, lo dejamos para trabajos posteriores más que nada porque implica primero evaluar la funcionalidad del tejido generado, calcular la resistencia del tejido y definir mecanismos que permiten su autorreparación ante efectos de, por ejemplo, fatiga mecánica y simulación de daños eventuales.

Una vez definidas las métricas, seleccionamos como primer caso de estudio la morfogénesis del tejido epitelial, determinamos las variables censadas por cada tipo celular, las acciones realizadas sobre el medio y las posibles reglas de conducta. Determinamos las ecuaciones que regulan la difusión de moléculas en el medio ambiente y la forma de determinar los valores censados y la forma en que se realizaba el cálculo y los gráficos que representan la evolución de las métricas antes mencionadas.

Modelamos el sistema utilizando el metamodelo y definimos reglas de transformación para generar código ejecutable. Posteriormente simulamos el sistema el cual, después de una serie de modificaciones en las reglas de conductas y las que definían los cambios de tipos celulares, obtuvimos patrones similares a los de los autores seleccionados. El trabajo tomado como referencia de Adra y cols. (Adra et al., 2010) no hacía

uso se señales químicas como factores de crecimiento y de difusión que son esenciales para conocer cómo se puede ingenierizar un tejido, sin embargo, lo consideramos muy útil sobre todo para recrear la dinámica de formación del tejido epitelial.

Finalmente modelamos la morfogénesis de capilares o pequeños vasos sanguíneos utilizando la morfogénesis del tejido endotelial, para ello utilizamos como referencia el trabajo de Grant y cols (Grant et al., 2006). Definimos las reglas de conducta para este tipo celular, lo modelamos utilizando el metamodelo y aplicamos las reglas de transformación. Durante las simulaciones obtuvimos resultados similares en algunos patrones respecto a los modelados por los autores referenciados, en otros patrones emergentes tomados como referencia los resultados no se ajustaron a los indicados. Debo hacer notar que implementamos reglas de conducta similares o equivalentes al que aplicaron estos autores, ya que la metodología de simulación es diferente a la que ellos aplicaron, tuvimos que adaptar la forma en que se define la implementación de las acciones y adaptarlas al método de modelado que utilizamos. Las métricas obtenidas indicaban la viabilidad del tejido emergente, pero en algunos casos muy particulares, se evidenciaba que la organización del tejido generado no cumple con las funciones básicas de los vasos sanguíneos.

Síntesis del marco teórico y metodológico

Síntesis del estado actual de conocimiento sobre Ingeniería de Tejidos

En proyecto se enfocó en crear una herramienta de simulación computacional en el campo de la ingeniería de tejidos. La Ingeniería de Tejidos, una disciplina multidisciplinaria que aplica principios de ingeniería y ciencias biológicas para diseñar sustitutos que permitan reparar, regenerar o reemplazar tejidos y órganos dañados. Este campo ha evolucionado como respuesta a las limitaciones de los tratamientos tradicionales, como trasplantes de órganos y el uso de biomateriales, que el cuerpo puede rechazar (B. N. Brown & Badylak, 2013; Ikada, 2006). La ingeniería de tejidos emplea dispositivos artificiales que se degradan a medida el tejido se construye. Los dispositivos llamados scaffolds sirven como soporte para cultivar células madre, las que posteriormente se diferencian (cambian de tipo) y se recrea la estructura del tejido deseado. Las células se combinan con señales moleculares o mecánicas para estimular la formación de tejidos funcionales (Atala, 2007; Cheng et al., 2019).

Si bien se han logrado avances en la regeneración de tejidos como piel, cartílago y hueso, mientras que tejidos más complejos (córnea, miocardio, tráquea) están en pruebas clínicas, el desarrollo de órganos grandes como corazón, riñón y pulmón enfrenta desafíos significativos, principalmente debido a la necesidad de vascularización eficiente (Rademakers et al., 2019; Sharma et al., 2019) que permita sostener una alta densidad celular, esencial para que el órgano cumpla su función adecuadamente. La formación de redes de vasos sanguíneos es crítica para garantizar el suministro de nutrientes en tejidos de alta densidad celular. Desafortunadamente, la generación de una vascularización natural es lenta, limitando el tamaño de los tejidos cultivados (Hegen et al., 2011; Kelm et al., 2005) lo que obliga a encontrar metodologías que permitan su generación mientras se está construyendo el tejido de reemplazo.

Estas dificultades han llevado a la Ingeniería de Tejidos a la necesidad de encontrar herramientas que le permitan superar la complejidad biológica. Por ello, la disci-

plina debe incorporar principios de estandarización, desacoplamiento y abstracción, que permiten diseñar soluciones modulares y reproducibles (Endy, 2005; Mironov et al., 2009). Este aspecto puede ser abarcado mediante el modelado y simulación que permitan predecir cuál sería la estructura emergente del tejido u órgano y posibilite la planificación de todo el proceso. A la hora de analizar los procesos morfogenéticos en tejidos de gran tamaño, la visualización tridimensional de las estructuras tisulares interconectadas que resultan de las simulaciones es imprescindible. Esto se debe a que la conducta de células y tejidos en órganos complejos como el cerebro; corazón; y riñones; entre otros órganos, es compleja, jerárquica y de alta densidad celular.

Recientemente, se ha avanzado en la simulación computacional que utilizan entornos que pueden ejecutarse en GPUs y visualizan los resultados en 3D. Entre esos entornos podemos citar, principalmente, a FLAME GPU (Richmond & Chimeh, 2017), MASS-CUDA (Kosiachenko et al., 2019), BioDynaMo (Hesam et al., 2021). Estos entornos facilitan la ejecución de modelos basados en agentes de estructuras tridimensionales.

A pesar de contar con esas herramientas, la construcción de modelos computacionales no es una tarea sencilla, sobre todo porque deben ser utilizados por expertos del dominio específico cuya formación es muy variada, y particularmente que en el caso de la Ingeniería de Tejidos, requiere de colaboración multidisciplinar entre Biólogos, Médicos, Bioingenieros, Ingenieros en Sistemas, etc. Muchas veces, la construcción de esos modelos debe ser realizada por especialistas que no tienen formación específica en el modelado basado en agentes.

Una de las posibles formas de encarar la construcción de modelos es el desarrollo de software dirigido por modelos. Este paradigma, es el enfocado por la Ingeniería Dirigida por Modelos o Model-Driven Engineering (MDE)(Kent, 2002). La MDE también se la conoce como Desarrollo Dirigido por Modelos (MDD), Model Driven Architecture (MDA) (A. W. Brown et al., 2005; Kleppe et al., 2003) entre otros acrónimos.

Las metodologías que se han sido desarrolladas por la MDE, utilizan lenguajes DSL (Domain Specific Language), los que, en algunos casos pueden tener representación gráfica en diagramas UML (Unified Model Language) conformando un Metamodelo que contiene todos los elementos que se utilizan en la elaboración de modelos en el dominio especializado. Con ellos se pueden construir modelos conceptuales (Platform Independent Model, PIM) donde se especifican conceptos, conductas e interacciones. Los PIM pueden ser convertidos en modelos de plataforma específica (PEM) que también son representados gráficamente en UML y puede ser, por ejemplo, un modelo basado en agentes. Este modelo PEM, a su vez, puede ser transformado en código ejecutable interpretable por un entorno de simulación (Da Silva, 2015).

La MDE ha sido utilizada en campos muy variados como Ingeniería Industrial (Heinzl & Kastner, 2018), Control del tránsito vehicular (Santos et al., 2018), Realidad Aumentada en Neurocirugía (Ghandorh et al., 2017), entre muchos otros.

El proyecto contribuye en el campo de la Ingeniería de Tejidos, tratando de definir una metodología que permita crear modelos tridimensionales de estos sistemas a especialistas que no tienen dominio en el modelado computacional, de manera tal que se puedan recrear de las estructuras emergentes de los procesos morfogenéticos, facilitar la prueba de hipótesis y la experimentación virtual este campo. Para ello usamos la Ingeniería Dirigida por Modelos para crear modelos basados en agentes ejecutables en un entorno de simulación en 3D que permita la visualización y análisis de las

estructuras creadas. Además, el proyecto busca avanzar en la simulación de tejidos tridimensionales complejos, abordando desafíos como la vascularización y la interacción celular mediante modelos computacionales que faciliten la experimentación y validación de hipótesis.

Metodología de Investigación Utilizada

- La metodología utilizada en el proyecto incluye las siguientes etapas:

1. Estudio y análisis bibliográfico:

- Selección de casos de estudio de morfogénesis en tejidos biológicos.
- Evaluación de técnicas de modelado basadas en agentes para simulaciones tridimensionales.

2. Desarrollo de propuestas computacionales:

- Creación de lenguajes específicos (DSL) para modelar procesos biológicos.
- Uso de plataformas para construir simulaciones tridimensionales que integran agentes representando células o componentes biológicos

3. Validación:

- Diseño de prototipos de software para modelar y simular la morfogénesis.
- Validación con estudios de tejidos específicos para probar la metodología en contextos reales.

Esta metodología incorpora la Ingeniería Dirigida por Modelos (MDE), que permite transformar modelos conceptuales en simulaciones ejecutables, facilitando la colaboración multidisciplinaria entre expertos en biología, medicina e ingeniería (Da Silva, 2015).

Síntesis de los resultados

N	Objetivo específico	Acción	Resultado
1	Definir un lenguaje que represente los principales conceptos involucrados en modelos de Morfogénesis de Tejidos Biológicos aplicados en Ingeniería de Tejidos.	1	Análisis crítico de las principales metodologías empleadas por la Ingeniería de Tejidos, que permitan conceptualizar los avances más recientes en este campo.
		2	Definir mecanismos asociados a los procesos morfogenéticos se puedan representar con el lenguaje.
		3	Representar los conceptos definidos en el lenguaje (definido en la acción 2) en UML2, que permite la aplicación de la metodología MDA. Perfil UML, que permite el intercambio y reuso del lenguaje.

		1	Análisis de las principales técnicas que permitan la definición y determinación de mecanismos que permitan crear las emergencias asociadas a los procesos morfogenéticos, tomando en cuenta, al menos, dos tipos de tejidos diferentes.	<p><i>Se ha determinado que el modelado de entidades individuales, utilizando el modelado basado en Agentes, es factible de ser aplicado para la determinación de estímulos y acciones que las células realizan según las condiciones del entorno.</i></p> <p><i>Se analizaron 3 tipos de procesos morfogenéticos que se aplican en Ingeniería de Tejidos:</i></p> <p><i>Morfogénesis del Tejido Epitelial</i> <i>Morfogénesis del Páncreas.</i> <i>Morfogénesis de Tejido Óseo</i></p>
2	<i>Definir mecanismos asociados a los procesos morfogenéticos se puedan representar con el lenguaje.</i>	2	Considerando el modelado basado en agentes, determinar y definir mecanismos, que puedan ser representados con el modelo conceptual definido en el objetivo 1.	<p><i>Se definieron los conceptos, conductas y acciones del proceso de morfogénesis del tejido epitelial, óseo y pancreático. Se ha seleccionado como primer caso de estudio al tejido epitelial.</i></p>
		3	Representar el mecanismo definido a través del modelo conceptual.	<p><i>Se pudo representar mediante los conceptos definidos en el lenguaje las entidades que conforman el tejido epitelial definiendo las acciones que ejecutan las células que lo conforman según las señales moleculares que reciben.</i></p>
		4	Representar mediante diagramas UML el sistema a modelar.	<p><i>Se utilizó Eclipse MDF para representar el Metamodelo definido en el objetivo 1 y el Caso de estudio seleccionado.</i></p>
		1	Determinar la plataforma computacional más adecuada para realizar simulaciones en un entorno 3D de sistemas multiagentes.	<p>Repart Simphony sobre el entorno de desarrollo Eclipse MDF Simphony</p>
3	<i>Definir métodos de transformación de modelos creados con el lenguaje elaborado para lograr el objetivo particular 1, a un modelo ejecutable basado en agentes.</i>	2	Determinar un método que permita la generación de código ejecutable desde el metamodelo definido a la plataforma seleccionada.	<p>Método basado en plantillas usando Acceleo sobre Eclipse MDF. Acceleo permitió aplicar reglas de transformación desde UML 2 a código Java.</p>
		3	Determinar 2 casos de estudio para aplicar el método	<p>Morfogénesis del tejido endotelial (Grant et al., 2006) y la morfogénesis del tejido epitelial (Adra et al., 2010)</p>

		1	Definir métricas o salidas deseadas del proceso de simulación.	Viabilidad celular, Proliferación celular, Diferenciación celular, Morfología tisular, Vascularización y Producción de Matriz Extracelular.
	<i>Validar los modelos generados con el lenguaje tomando como ejemplo los procesos de morfogénesis que ya han sido modelados por otros autores y al menos uno que no haya sido previamente estudiado mediante simulación</i>	2	Modelar un caso de estudio con el lenguaje ya definido.	Modelo del tejido endotelial (que conforman los capilares, venas y arterias) Modelo del tejido epitelial (Dermis) En cada caso se definieron variables censadas por los tipos celulares intervenientes, acciones sobre el entorno y reglas de conducta.
4		3	Aplicar reglas de transformación a código ejecutable para generar un prototipo.	Listado de reglas de transformación desde el metamodelo a código ejecutable en Repast (Java)
		4	Simular el sistema con el prototipo creado.	Estructuras emergentes para una combinación de población de células madre sembradas y factores de crecimientos suministrados en el medio ambiente
		5	Verificar las métricas y analizar los resultados.	Patrones Morfológicos emergentes se correspondía en un 90% para el tejido epitelial y en un 75% para el tejido endotelial. Las métricas de Viabilidad, Proliferación, Diferenciación, Producción de ECM eran acorde a los resultados obtenidos de publicaciones donde se hacían experimentos <i>in vitro</i> . Respecto a la vascularización los patrones emergentes no fueron adecuados en todos los casos, siendo un aspecto que se debe mejorar.

Discusión de los resultados obtenidos

En el proyecto revela avances significativos en el uso de la metodología de Ingeniería Dirigida por Modelos (MDE) aplicada a la simulación de procesos morfogenéticos en tejidos biológicos. Los prototipos generados permitieron evaluar métricas críticas como viabilidad celular, proliferación, diferenciación y producción de matriz extracelular, logrando una correspondencia del 90 % en las simulaciones de tejidos epiteliales y del 75 % en tejidos endoteliales comparados con referencias experimentales previas.

Sin embargo, en las simulaciones de tejidos endoteliales, que se relaciona con la vascularización de los tejidos, se presentaron limitaciones, reflejando inconsistencias en la organización emergente respecto a las funciones esperadas. Este aspecto requiere un mayor refinamiento en las reglas de conducta del agente que representa la célula endotelial. Estos resultados resaltan tanto las capacidades como las limitaciones de

la metodología empleada. Es necesario, avanzar en el desarrollo de las herramientas creadas para abordar aspectos como la funcionalidad y la estabilidad de los tejidos generados.

Un punto crítico identificado es la dependencia de herramientas específicas como Eclipse MDF y Repast Simphony, lo cual, si bien facilita la integración, limita la accesibilidad para usuarios no especializados. En el futuro se plantea la implementación de interfaces más intuitivas y analizar la aplicación de métodos de inteligencia artificial, que podrían aumentar la usabilidad de estas herramientas a especialistas en el área de las ciencias biológicas, ampliando su aplicabilidad en ingeniería de tejidos y posibilitando también su escalabilidad hacia la simulación de órganos completos.

Conclusiones

Como principal conclusión del proyecto, consideramos que la metodología MDE es muy útil a la hora de generar modelos ejecutables de manera automática, hemos construido prototipos que permiten simular tejidos en 3D, con las métricas necesarias para determinar la viabilidad del tejido generado. Se ha comprobado, que es posible representar en 3D la estructura emergente de los tejidos, consideramos como uno de los aspectos críticos para obtener mejores resultados es la definir una API que contenga las acciones de cada tipo celular o molécula auto ensamblable, de manera tal, que se facilite la generación de código ejecutable de manera automática sin modificar las reglas de transformación una vez definidas.

Las metodologías utilizadas, como el modelado conceptual, el modelado basado en agentes y el uso de herramientas como Repast Simphony demuestran que es posible abordar sistemas complejos en la ingeniería de tejidos. Este enfoque tiene el potencial de escalar a sistemas más grandes y complejos, como la formación de órganos completos, siempre que se incorporen mejoras en la capacidad computacional y la optimización de las reglas de transformación que permiten la generación de código ejecutable. Otra ventaja de la metodología MDE es la posibilidad de generar código ejecutable en diversas plataformas, lo que permitiría utilizar diferentes entornos de simulación adaptando las reglas de transformación desde el metamodelo a código ejecutable.

Aunque se lograron avances significativos, un aspecto importante es la dependencia de herramientas específicas. Si bien se ha reducido la necesidad de conocimientos especializados en modelado y programación que limitan el acceso para no expertos, es necesario desarrollar interfaces más accesibles. En el futuro, se debería abordar la definición de una interfaz que permita a cualquier usuario modelar directamente el sistema utilizando íconos que representen los componentes de este. Analizamos el uso de Eclipse Sirius para avanzar en este aspecto, pero por razones de duración del proyecto no alcanzamos a implementarla. Otra posibilidad, que complementaría la funcionalidad de las herramientas creadas, es la de incorporar métodos de inteligencia artificial para generar el código ejecutable del modelo, de manera que en futuros trabajos podamos abarcar la determinación de métricas como las de funcionalidad, resistencia mecánica, durabilidad y estabilidad que ayudarían a predecir si la metodología utilizada experimentalmente en Ingeniería de tejidos puede recrear sustitutos adecuados para ser implantados en un paciente.

El proyecto resalta el valor de la colaboración interdisciplinaria en áreas como la biología, medicina, bioingeniería e informática. Esta integración no solo beneficia la ingeniería de tejidos como disciplina, sino que también establece un precedente para abordar otros problemas complejos en biomedicina, sobre todo los relacionados con la funcionalidad a largo plazo de tejidos u órganos.

Indicadores de producción

Publicación en congreso con referato:

Trabajo presentado en el Congreso Argentino de Biología Computacional A2B2C Using Model-Driven Approach to model and simulate Tissue Engineering construct with Multiagent Systems. Angelini José, Molas Giménez Tomás, Pérez Ángeles, Moreyra Jesús, Muñoz Justo, Romagnoli Javier, Fernández Peterson Aníbal, Di Paolo José and Gutiérrez María de los Milagros.

XII Argentine Congress of Bioinformatics and Computational Biology (XII CAB2C)- November 24 and 25, 2022. Corrientes (Capital), Facultad de Ciencias Exactas y Naturales y Agrimensura (UNNE).

Publicación en un libro (2022)

Angelini José, Molas Giménez Tomás, Pérez Ángeles, Moreyra Jesús, Muñoz Justo, Romagnoli Javier, Fernández Peterson Aníbal, Di Paolo José and Gutiérrez María de los Milagros. *Using Model-Driven Approach to model and simulate Tissue Engineering construct with Multiagent Systems*. En Asociación Argentina de Bioinformática y Biología Computacional (Ed.), *Book of Abstracts. XII Congreso Argentino de Bioinformática y Biología Computacional* (p. 61). Asociación Argentina de Bioinformática y Biología Computacional. ISBN: 978-987-48989-0-6. [online] Disponible en http://2022.a2b2c.org.ar/XIICAB2C_BookOfAbstracts.pdf

Bibliografía

- Adra, S., Sun, T., MacNeil, S., Holcombe, M., & Smallwood, R. (2010). Development of a Three Dimensional Multiscale Computational Model of the Human Epidermis. *PLoS ONE*, 5(1). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0008511>
- Atala, A. (2007). Engineering tissues, organs and cells. *Journal of tissue engineering and regenerative medicine*, 1(2), 83-96.
- Brown, A. W., Conallen, J., & Tropeano, D. (2005). Introduction: Models, modeling, and model-driven architecture (mda). En *Model-Driven Software Development* (pp. 1-16). Springer.
- Brown, B. N., & Badylak, S. F. (2013). Expanded applications, shifting paradigms and an improved understanding of host-biomaterial interactions. *Acta Biomaterialia*, 9(2), 4948-4955. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2012.10.025>
- Cheng, A., Schwartz, Z., Kahn, A., Li, X., Shao, Z., Sun, M., Ao, Y., Boyan, B. D., & Chen, H. (2019). Advances in porous scaffold design for bone and cartilage tissue engineering and regeneration. *Tissue Engineering Part B: Reviews*, 25(1), 14-29.
- Da Silva, A. R. (2015). Model-driven engineering: A survey supported by the unified conceptual model. *Computer Languages, Systems & Structures*, 43, 139-155.

- Endy, D. (2005). Foundations for engineering biology. *Nature*, 438(7067), 449-453.
- Ghandorh, H., Mackenzie, J., Eagleson, R., & de Ribaupierre, S. (2017). Development of augmented reality training simulator systems for neurosurgery using model-driven software engineering. *2017 IEEE 30th Canadian Conference on Electrical and Computer Engineering (CCECE)*, 1-6.
- Graner, F., & Glazier, J. A. (1992). Simulation of biological cell sorting using a two-dimensional extended Potts model. *Physical review letters*, 69(13), 2013.
- Grant, M. R., Mostov, K. E., Tlsty, T. D., & Hunt, C. A. (2006). Simulating Properties of In Vitro Epithelial Cell Morphogenesis. *PLOS Computational Biology*, 2(10), e129. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.0020129>
- Hegen, A., Blois, A., Tiron, C. E., Hellesøy, M., Micklem, D. R., Nör, J. E., Akslen, L. A., & Lorens, J. B. (2011). Efficient in vivo vascularization of tissue-engineering scaffolds. *Journal of tissue engineering and regenerative medicine*, 5(4), e52-e62.
- Heinzl, B., & Kastner, W. (2018). Towards Model-Driven Development of Hybrid Simulation Models in Industrial Engineering. *IECON 2018-44th Annual Conference of the IEEE Industrial Electronics Society*, 3588-3593.
- Hesam, A., Breitwieser, L., Rademakers, F., & Al-Ars, Z. (2021). GPU Acceleration of 3D Agent-Based Biological Simulations. *arXiv e-prints*, arXiv: 2105.00039.
- Ikada, Y. (2006). Challenges in tissue engineering. *Journal of the Royal Society Interface*, 3(10), 589-601.
- Kelm, J. M., Sanchez-Bustamante, C. D., Ehler, E., Hoerstrup, S. P., Djonov, V., Ittner, L., & Fussenegger, M. (2005). VEGF profiling and angiogenesis in human microtissues. *Journal of biotechnology*, 118(2), 213-229.
- Kent, S. (2002). Model driven engineering. *International conference on integrated formal methods*, 286-298.
- Kleppe, A. G., Warmer, J., Warmer, J. B., & Bast, W. (2003). *MDA explained: The model driven architecture: Practice and promise*. Addison-Wesley Professional.
- Kosiachenko, L., Hart, N., & Fukuda, M. (2019). MASS CUDA: a general GPU parallelization framework for agent-based models. *International Conference on Practical Applications of Agents and Multi-Agent Systems*, 139-152.
- Mironov, V., Trusk, T., Kasyanov, V., Little, S., Swaja, R., & Markwald, R. (2009). Biofabrication: A 21st century manufacturing paradigm. *Biofabrication*, 1(2), 022001.
- Rademakers, T., Horvath, J. M., van Blitterswijk, C. A., & LaPointe, V. L. (2019). Oxygen and nutrient delivery in tissue engineering: Approaches to graft vascularization. *Journal of tissue engineering and regenerative medicine*, 13(10), 1815-1829.
- Richmond, P., & Chimeh, M. K. (2017). Flame gpu: Complex system simulation framework. *2017 International Conference on High Performance Computing & Simulation (HPCS)*, 11-17.
- Santos, F., Nunes, I., & Bazzan, A. L. (2018). Model-driven agent-based simulation development: A modeling language and empirical evaluation in the adaptive traffic signal control domain. *Simulation Modelling Practice and Theory*, 83, 162-187.
- Sharma, D., Ross, D., Wang, G., Jia, W., Kirkpatrick, S. J., & Zhao, F. (2019). Upgrading prevascularization in tissue engineering: A review of strategies for promoting highly organized microvascular network formation. *Acta biomaterialia*, 95, 112-130.

PID6229

Denominación del Proyecto

Modelado y simulación en 3D de constructos obtenidos por ingeniería de tejidos biológicos

Director

Angelini, José Oscar

Codirector

Molas Giménez, José Tomás

Unidad de Ejecución

Universidad Nacional de Entre Ríos

Dependencia

Facultad de Ingeniería

Contacto

jose.angelini@uner.edu.ar

Cátedra/s, área o disciplina científica

Cátedras de Comportamiento Físico de Biomateriales y Biomateriales y Biocompatibilidad.

Instituciones intervenientes públicas o privadas

Laboratorio de Prototipado Electrónico y 3D (Facultad de Ingeniería UNER)

Integrantes del proyecto

Docentes: Aníbal Fernández Peterson; Javier Omar Romagnoli. Colaboradora graduada: Paula Cardoso. Becario: Jesús Benjamín Moreyra

Fechas de iniciación y de finalización efectivas

01/03/2022 y 29/02/2024

Aprobación del Informe Final por Resolución C.S. N° 140/25 (30-05-2025)