

PROYECTO EN CURSO

|                                                              |                                                                                               |   |
|--------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| Universidad                                                  | Universidad Tecnológica de Pereira                                                            |   |
| Programa Académico                                           | Ingeniería Física                                                                             |   |
| Nombre del Semillero                                         | Semillero de Fisiología Aplicada y Neurociencias                                              |   |
| Nombre del Grupo de Investigación (si aplica)                | Grupo de Investigación de Fisiología Celular aplicada y Neurociencias                         |   |
| Línea de Investigación (si aplica)                           | Bioingeniería de tejidos                                                                      |   |
| Nombre del Tutor del Semillero                               | Oscar Alberto Henao Gallo                                                                     |   |
| Email Tutor                                                  | <a href="mailto:oscarhe@utp.edu.co">oscarhe@utp.edu.co</a>                                    |   |
| Título del Proyecto                                          | Diseño teórico de un Biorreactor para descelularización de órganos usando COMSOL Multiphysics |   |
| Autores del Proyecto                                         |                                                                                               |   |
| Ponente (1)                                                  | Luis Fernando Martínez Pantoja                                                                |   |
| Documento de Identidad                                       | 1088315578                                                                                    |   |
| Email                                                        | <a href="mailto:fernando.martinez@utp.edu.co">fernando.martinez@utp.edu.co</a>                |   |
| Ponente (2)                                                  | Valeria Zuleta                                                                                |   |
| Documento de Identidad                                       | 1088323748                                                                                    |   |
| Email                                                        | <a href="mailto:valeriazuleta@utp.edu.co">valeriazuleta@utp.edu.co</a>                        |   |
| Teléfonos de Contacto                                        | 3135626002-3205406596                                                                         |   |
| Nivel de formación de los estudiantes ponentes (Semestre)    | 10 semestre                                                                                   |   |
| MODALIDAD (seleccionar una- Marque con una x)                | PONENCIA                                                                                      |   |
|                                                              | Investigación en Curso                                                                        | X |
|                                                              | Investigación Terminada                                                                       |   |
|                                                              | PÓSTER                                                                                        |   |
|                                                              | Propuesta de Investigación                                                                    |   |
| ÁREA DE LA INVESTIGACIÓN (seleccionar una- Marque con una x) | Ciencias Naturales                                                                            |   |
|                                                              | Ingenierías y Tecnologías                                                                     | X |
|                                                              | Ciencias Médicas y de la Salud                                                                |   |
|                                                              | Ciencias Agrícolas                                                                            |   |
|                                                              | Ciencias Sociales                                                                             |   |
|                                                              | Humanidades                                                                                   |   |
|                                                              | Artes, arquitectura y diseño                                                                  |   |

# DISEÑO TEÓRICO DE UN BIORREACTOR PARA DESCELULARIZACIÓN DE ÓRGANOS USANDO COMSOL MULTIPHYSICS

## AUTORES

Luis Fernando Martínez Pantoja<sup>1</sup>

Valeria Zuleta<sup>2</sup>

## RESUMEN

La descelularización es uno de los procesos utilizados por la ingeniería de tejidos para la obtención de un andamio natural conocido como matriz extracelular (por sus siglas en inglés ECM). Tener una ECM intacta es de vital importancia para resolver uno de los desafíos más grandes de la Bioingeniería que es la construcción de nuevos órganos y tejidos.

Para llevar a cabo una descelularización apropiada y que los constituyentes de la matriz extracelular (ECM) sufran el menor daño, es necesario conocer los diferentes métodos que existen para realizar este proceso, el cual puede ser llevado a cabo por tres mecanismos: químico, físico o biológico. Para este proyecto se estudió el método químico, este requiere que el medio donde se desarrolla el proceso esté controlado bajo condiciones de temperatura, flujo y volumen, el equipo que se encarga del control de las variables anteriormente mencionadas es denominado Biorreactor. En la actualidad existen protocolos establecidos para descelularizar diferentes órganos que permiten el diseño apropiado del Biorreactor.

Para el diseño del Biorreactor se usó el software COMSOL Multiphysics, ésta herramienta nos permitió solucionar los problemas acoplados de física necesarios para realizar la simulación y el control. En el proceso de simulación se tiene en cuenta, primero definir la geometría del Biorreactor, segundo agregar las físicas con sus respectivas condiciones de frontera y dominios, tercero, definir los parámetros de la simulación y por último definir y simular la estrategia de control del dispositivo.

La simulación realizada permitió estudiar el comportamiento del fluido, como son los perfiles de presión y concentración de especie química en la cámara, con estos valores se pudo definir un rango cualitativo de esfuerzos presentes en la cámara para diferentes valores de flujo. Con el control PID de flujo y transporte de masa implementados se pudo establecer un rango en el cual la simulación converge. Para la validación de la simulación del Biorreactor se propuso diseñar un objeto con características específicas y parecidas a la de un intestino humano, la simulación parcial del intestino se hizo aislada del biorreactor, sin embargo se usaron sus condiciones de frontera, a partir de allí se pudo definir como se distribuye el calor y el fluido en la geometría del intestino.

**Palabras Clave:** Descelularización, Matriz Extracelular, Biorreactor, Comsol MultiPhysics®.

---

<sup>1</sup> [fernando.martinez@utp.edu.co](mailto:fernando.martinez@utp.edu.co) Universidad Tecnológica de Pereira

<sup>2</sup> [valeriazuleta@utp.edu.co](mailto:valeriazuleta@utp.edu.co) Universidad Tecnológica de Pereira

## 1. INTRODUCCIÓN

En las últimas décadas, la ingeniería de tejidos ha dirigido sus investigaciones hacia la creación de órganos tridimensionales completos como necesidad de evitar la terapia inmunosupresora por los trasplantes de órganos; lo anterior ha implicado el estudio de materiales que permitan la construcción de órganos artificiales, sin embargo, la complejidad de las funciones de algunos órganos no ha permitido su desarrollo, esto ha conllevado a plantear una técnica llamada descelularización.

El proceso de descelularización permite obtener un andamio natural preservando su estructura, a partir de la eliminación de las células que constituyen los órganos biológicos [1], uno de los primeros reportes de descelularización de un órgano se hizo en el año 2008 cuando científicos de la Universidad de Minnesota (EEUU) consiguieron generar un corazón artificial de rata. Dicho hallazgo se publicó en la Revista Nature Medicine bajo el nombre de “Perfusion-decellularized matrix: using nature’s platform to engineer a bioartificial heart” [2], muchos han sido los reportes que se han dado desde aquella fecha.

Un indicador de una descelularización adecuada es que el contenido de ácido desoxirribonucleico (DNA) sea mínimo, para ello es necesaria que la descelularización sea llevada a cabo bajo condiciones totalmente controladas, es por esto que se requiere el uso de biorreactores. Hasta ahora se ha demostrado que los biorreactores de perfusión alcanzan un mayor grado de penetración sobre el órgano ó tejido a descelularizar [3].

En éste proyecto de investigación se propone un diseño teórico computacional de un biorreactor usando el software COMSOL Multiphysics. Las simulaciones son muy importantes en el ámbito científico debido a que permiten optimización y mejor rendimiento que los prototipos físicos [4]; uno de nuestros objetivos es analizar el desempeño de un sistema diseñado en COMSOL para tener la certeza de que satisface el protocolo de descelularización de un intestino: Es de vital importancia diseñar y simular un modelo “juguete” de órgano con características (químico-flujo-eléctricas) similares con un intestino, debido a la complejidad del órgano y que un modelo completo requiere alto cálculo computacional se plantea un modelo con una geometría sencilla, se considera isotrópico, lo anterior hace que el problema físico sea más sencillo de resolver. En física a este tipo de modelos se les llama modelos de “juguete” o cualitativos (Toy Model en inglés).

El objetivo final es evaluar el comportamiento del modelo “juguete” al estar sometido al Biorreactor bajo un protocolo de descelularización de un intestino.

## 2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

El éxito de la ingeniería de tejidos implica la combinación de andamios (soporte estructural) con las células para producir órganos funcionales en un ambiente controlado. El equipo usado para dicho control es el Biorreactor, éste se encarga de mantener bajo supervisión variables como: presión, flujo, volumen, temperatura, pH, entre otras; la cantidad de variables a controlar depende de la especialidad del Biorreactor. Los Biorreactores para el proceso de descelularización controlan básicamente tres variables: temperatura, flujo entrante y saliente, y volumen.

En la actualidad existen diversos protocolos para descelularización de diferentes órganos, tales como el

corazón, hígado y riñón, estos constan de la manipulación de las variables antes mencionadas en intervalos de tiempos [5].

Con base en lo anterior se plantean el siguiente problema de investigación:

¿Cómo diseñar en COMSOL Multiphysics un sistema que permita controlar simultáneamente flujo de fluidos, regulación de pH y temperatura de acuerdo con los requerimientos de un protocolo de descelularización?

### **3. JUSTIFICACIÓN EN TÉRMINOS DE NECESIDADES Y PERTINENCIA**

Este trabajo es de gran importancia para el Semillero de investigación de Fisiología Aplicada y Neurociencias de la Universidad Tecnológica de Pereira, debido a que existe un proyecto en curso aprobado por convocatoria interna UTP 2016, llamado “Descelularización de órganos para trasplantes autólogos” y por esto es necesario realizar el diseño de un Biorreactor que optimice y garantice el proceso de descelularización [5]. En el contexto colombiano existen pocas investigaciones en el diseño de Biorreactores para ingeniería de tejidos [6, 7], sin embargo no existen investigaciones acerca del diseño de Biorreactores para descelularización.

En el ámbito mundial este tema es de gran interés, debido a que representa la búsqueda incesante del conocimiento de las ciencias de la vida e ingeniería con el fin de desarrollar, restaurar, mantener o mejorar tejidos biológicos con el propósito de enriquecer la calidad de vida.

### **4. OBJETIVOS**

**4.1) OBJETIVO GENERAL:** Diseñar en COMSOL Multiphysics un Biorreactor de perfusión, que permita controlar simultáneamente flujo, transporte de masa, regulación de pH y temperatura de acuerdo a un protocolo estandarizado de descelularización, y validarlo con un modelo «juguete» de órgano humano.

#### **4.2) OBJETIVOS ESPECÍFICOS:**

- Investigar cómo funcionan los módulos: Computational Fluidic Dynamic, Chemical Reaction Engineering y Heat Transfer, los cuales ofrece COMSOL Multiphysics y que son necesarios para llevar a cabo nuestro objetivo general.
- Estudiar y definir los sensores adecuados para el diseño de los sistemas de temperatura y flujo.
- Diseñar los sistemas de control de temperatura y flujo necesarios para el proceso de descelularización en un Biorreactor, mediante la herramienta Simulink de MATLAB y verificar su funcionamiento.
- Investigar cómo integrar MATLAB con COMSOL Multiphysics a partir del módulo liveLink for MATLAB.
- Acoplar en COMSOL Multiphysics los sistemas de control diseñados, y hacer un análisis del desempeño de dicho sistema comprobando un rango de funcionamiento correspondiente con un protocolo de descelularización de Intestino.
- Construir y simular en COMSOL Multiphysics un objeto con propiedades específicas y parecidas con las de un intestino, con el propósito de evaluar la respuesta del objeto cuando se somete al control del Biorreactor adaptado a un protocolo de descelularización de Intestino.

## 4. REFERENTE TEÓRICO

- 1. Descelularización:** es el proceso mediante el cual se remueven células de un órgano o tejido[1].
- 2. Matriz Extracelular:** La Matriz extracelular (ECM) es el soporte estructural que provee todas las características funcionales que dirigen y favorecen el crecimiento celular del órgano [9]. Las moléculas que componen la matriz extracelular, principalmente son proteínas estructurales tales como: elastina y colágeno, proteínas de adhesión como: fibronectina, laminina y proteoglicanos, también por glicoproteínas y metaloproteínas, éstas sin duda, juegan un papel importante en la determinación de ciertas características fundamentales de una célula como [10]:
  - La regulación del crecimiento;
  - La diferenciación de una célula;
  - La proliferación;
  - La migración celular.
- 3. Perfusión:** Es el flujo lento y continuo de una sustancia en un órgano [11].
- 4. Biorreactor de Perfusión:** Los Biorreactores de perfusión son equipos diseñados para transporte de fluidos lentos en cultivos biológicos, estos equipos biomédicos alcanzan grandes penetraciones del fluido sobre el andamio, porque su mecanismo de acción es generar un gradiente de presión que coacciona al fluido a pasar por la armadura (scaffold), además de esto estas maquinas generan condiciones controladas en la matriz extracelular. El Biorreactor de perfusión deben realizar al menos una de las siguientes funciones[12]:
  - Proporcionar una distribución celular uniforme;
  - Mantener la cantidad necesaria de gases y nutrientes en un medio;
  - Transporte de masa en el tejido;
  - Proveer estímulos físicos al tejido;
  - Dar información al tejido sobre su formación tridimensional.
- 5. Método de Elementos Finitos:** Es un método numérico que considera un dominio continuo y lo discretiza en pequeñas porciones regulares, dichos elementos discretos son llamados elementos finitos. Cada ecuación que modela el problema se soluciona para cada elemento finito, tanto espacialmente con temporalmente teniendo en cuenta sus respectivas condiciones de frontera impuestas por el modelo [4].
- 6. Ecuación de transferencia de calor:** La ecuación de calor se obtiene a partir de la Ley de Fourier y del principio de conservación de la energía; la ley de Fourier dice que la razón de cambio del flujo de energía calorífica por unidad de área a través de una superficie es proporcional al gradiente de temperatura negativo en la superficie, se escribe de la siguiente forma (asumiendo que no hay transferencia de masa, o fuentes de radiación, pero si una fuente de energía calórica Q). Esta forma es más general y particularmente útil para analizar cómo las diversas propiedades influyen sobre cada término[4]:

$$\rho C_p u \cdot \nabla T = \nabla \cdot (k \nabla T) + Q$$

- 7. Ecuaciones de Navier-Stokes para el flujo:** Son ecuaciones diferenciales en derivadas parciales que describen el movimiento de un fluido. Las ecuaciones se presentan en la imagen siguiente, la primera ecuación describe el movimiento de un fluido bajo la segunda ley de Newton, la segunda describe la incompresibilidad del mismo y la tercera describe la

conservación de la masa [13].

$$\rho\left(\frac{\partial u_i}{\partial t} + u \cdot \nabla u_i\right) = -\frac{\partial p}{\partial x_i} + \nu \Delta u_i + f_{\varepsilon}^i,$$

$$\nabla \cdot u = 0,$$

$$\rho_t + u \cdot \nabla \rho = 0.$$

## 6. METODOLOGÍA

El presente trabajo de investigación tiene por objetivo el diseño teórico de un Biorreactor para descelularización de órganos utilizando el software COMSOL Multiphysics, dicho trabajo corresponde con una investigación aplicada de tipo experimental, pues se busca generar conocimiento con aplicación directa en la ingeniería de tejidos; también, la construcción de un Biorreactor especializado para descelularización implica acoplar variables físicas como: flujo, volumen, pH y temperatura para la obtención de un andamio natural y así poder determinar las mejores condiciones en las que ocurre el proceso de descelularización.

Por otra parte el diseño del Biorreactor se plantea con base en la perfusión, debido a que este permite alto grado de penetración de los fluidos que estarán en contacto con el órgano.

La metodología que se propuso para la realización de los objetivos es la siguiente:

- 1) El grupo de investigación cuenta con la licencia del software de COMSOL Multiphysics versión 4.3 y los módulos que se requieren. COMSOL Multiphysics es una plataforma de propósito general basado en métodos numéricos avanzados, que sirve para el modelado y simulación de problemas físicos. Con el propósito de adquirir habilidad en el manejo del software Comsol Multiphysics, se plantearon las siguientes actividades:
  - Participación activa y continua en los diferentes seminarios en línea que ofrece COMSOL; como también la revisión de los diferentes videos, artículos y presentaciones disponibles en la página web de COMSOL([www.comsol.com](http://www.comsol.com))
  - Se hizo una revisión de los manuales de usuario dispuestos en la página de COMSOL;
  - Recibir asistencia técnica por parte del representante de COMSOL en Colombia.
- 2) Se hizo una revisión exhaustiva de la bibliografía existente referente a sensores de temperatura y flujo con el objetivo de elegir los idóneos en términos de las necesidades del proyecto para diseñar los sistemas de control.
- 3) Para la ejecución del proyecto se propuso diseñar cada uno de los sistemas de control (temperatura, transporte de masa y flujo) necesarios en la construcción del Biorreactor, para la realización de dichos sistemas se plantean las siguientes tareas: definir el tipo de sistema de control para cada caso, ya sea que se requiera un sistema en lazo cerrado o en lazo abierto, determinar los componentes necesarios para diseñar cada uno de los sistemas de control y realizar el montaje de cada uno de los sistemas mediante la herramienta Simulink de Matlab, por último se evaluará la funcionalidad de cada sistema control para determinar que satisfacen los criterios de diseño.

- 4) En lo que corresponde a la simulación del Biorreactor en COMSOL nos planteamos lo siguiente: Se diseñaron geometrías para el Biorreactor a usar, basados en un estudio bibliográfico [14], se escogió las físicas (CFD y Heat Transfer), después se definió las condiciones iniciales y condiciones de frontera, luego se definió la malla del Biorreactor basado en la capacidad del computador disponible y finalmente se realizó la simulación del Biorreactor sometido únicamente a un flujo determinado.
- 5) Para la construcción y simulación del modelo ideal de órgano con propiedades parecidas y específicas a las de un intestino, se hizo -en principio- una revisión bibliográfica de los modelos computacionales existentes para un intestino humano, a partir de esto se escogieron las características físicas del órgano el cual se trató como un material isotrópico, para facilidad en los cálculos de su simulación; después se generó una geometría de forma cilíndrica sobre la cual se trabajó [15].

## 7. RESULTADOS ESPERADOS

**Sensores:** Con el objetivo de diseñar los controles de temperatura y flujo se encontraron los siguientes sensores:

|                              | Justificación de su uso                                                                                                                                                                                                                                                                             | Características                                                                                                         |
|------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Sensor de Temperatura (LM35) | Con respecto a los CI calibrados en grados kelvin, no necesitan sustraer una tensión constante elevada de su salida para ajustar a una escala centígrada. No requiere de circuitos adicionales para calibrar externamente. La baja impedancia de salida, su salida lineal y su precisa calibración. | Precisión: 0.5°C a 25°C<br>Voltaje de Alimentación: (4-30)V<br>Impedancia: 0.1Ω/1mA<br>Corriente Alimentación: 60μA     |
| Sensor de Flujo no escogido  | Se requiere un sensor micro-maquinado que se adapte con las condiciones del proceso de descelularización                                                                                                                                                                                            | Por definir y escoger. En las simulaciones se tiene en cuenta en las condiciones de frontera de las respectivas físicas |

Tabla 1. Sensores

**Simulación del Biorreactor:** El Biorreactor fue diseñado basado en la bibliografía encontrada, la cámara de los biorreactores para ingeniería de tejidos puede ser de forma cilíndrica o cuadrada, esto debido a la facilidad de los procesos de manufactura para su realización [14]. Por lo anterior se propuso las siguientes geometrías en 2 dimensiones realizadas en COMSOL:

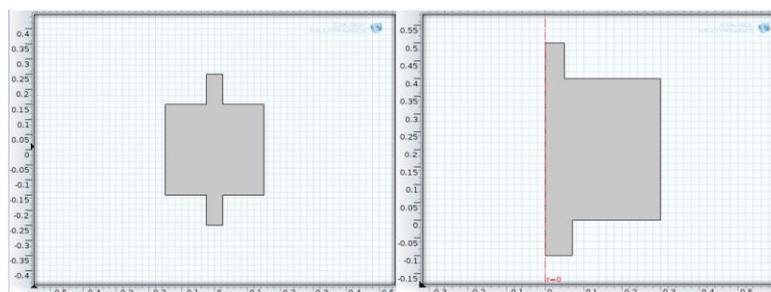


Figura 1. (Izquierda) Geometría en dos dimensiones, (Derecha) geometría en dos dimensiones con simetría axial.

| Name       | Expression                               | Description                           |
|------------|------------------------------------------|---------------------------------------|
| c_in_inlet | 2[mol/m <sup>3</sup> ]                   | Concentración de Moles a la Entrada   |
| c00        | 0.5[mol/m <sup>3</sup> ]                 | Concentración Inicial en la Cámara    |
| D          | 1e4[m <sup>2</sup> /s]                   | Difusividad de Agua Desionizada       |
| c_set      | 2.2[mol/m <sup>3</sup> ]                 | Concentración Deseada                 |
| K_P_ctrl   | 0.5[m <sup>4</sup> /(mol*s)]             | Parámetro de Proporcional del Control |
| K_I_ctrl   | 1[m <sup>4</sup> /(mol*s <sup>2</sup> )] | Parámetro de Integral del Control     |
| K_D_ctrl   | 1e3[m <sup>4</sup> /mol]                 | Parámetro del Derivativo del Control  |

Tabla 2. Parámetros del Biorreactor.

Las geometrías de la figura 1 se sometieron a flujo de agua y flujo de una especie química junto con un control PID de flujo. Para el modelo con simetría axial se encontró que la velocidad era máxima en la entrada y en salida, esto se puede observar en la figura 2 izquierda. También se puede notar en el modelo en dos dimensiones que presenta puntos máximos de presión en el cambio de sección (figura 2 derecha) de la entrada lo cual genera un esfuerzo en el material en ese punto.

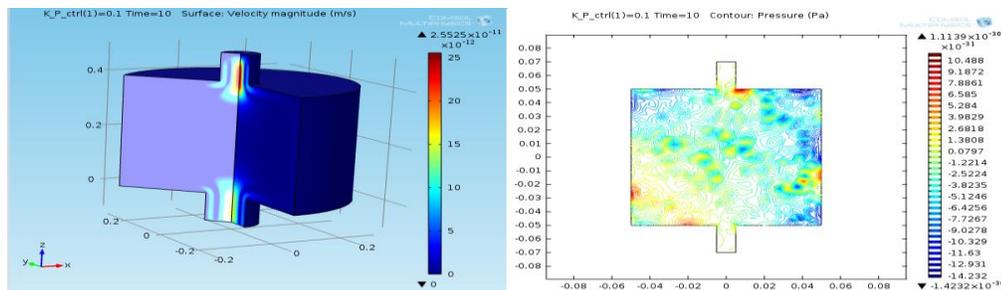


Figura 2. Simulaciones de flujo (figura izquierda) y de presión (figura derecha).

**Simulación de la transferencia de calor del Modelo de órgano:** El análisis de la simulación de la transferencia de calor es fundamental, pues determina la manera en cómo se transfiere el calor en el órgano debido a la baja temperatura que requiere el proceso de descélularización (es por esto que la temperatura ambiente se tomó como 277.15°K~4°C), al mismo tiempo que por él circula agua desionizada a otra temperatura (Temperatura del fluido 293.5°K~19°C), el diámetro interior y exterior corresponden a la dimensión del intestino en la realidad.

| Name | Expression       | Description            |
|------|------------------|------------------------|
| R1   | 35[mm]           | Diametro Exterior      |
| R2   | 33.5[mm]         | Diametro Interior      |
| Vf   | 0.00000007548491 | Velocidad del fluido   |
| Ta   | 277.15[K]        | Temperatura Ambiente   |
| Tf   | 293.15[K]        | Temperatura del fluido |

Tabla 3. Parámetros del Modelo.

En la parte izquierda de la figura 3 se muestra la geometría de un tubo de silicona elástico parecido a una sección de duodeno, su viscosidad dinámica es de 0,1 Pa·s, el tubo de silicona elástico tiene una razón de Poisson de 0,48 y el módulo de Young 1,0·10<sup>7</sup> Pa que es próxima al duodeno humano (que corresponde a la primera parte del protocolo de descélularización), se toma su densidad como 998.4082Kg/m<sup>3</sup> a 19°C [15].

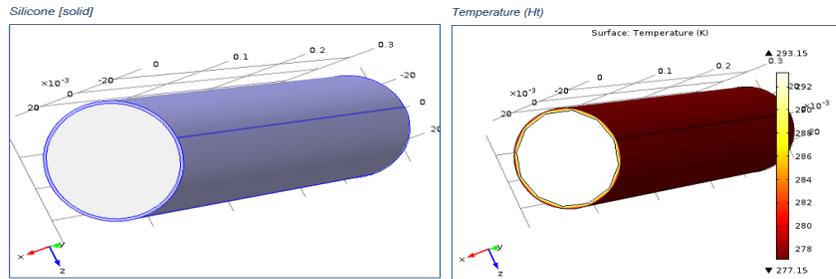


Figura 3. (Izquierda) Geometría del tubo de silicona, (Derecha) Distribución de la temperatura tridimensional en la pared del tubo

El primer cálculo es la distribución de temperatura a través del espesor de la pared del tubo, en la parte derecha de la figura 3 puede observarse que la superficie permanece con una temperatura de  $4^{\circ}\text{C}$ , sin embargo la temperatura varía a través del espesor esto debido a que dentro del tubo fluye agua a una temperatura mayor.

Ahora en los resultados de la magnitud de calor conducido, se obtiene la variación de la magnitud del calor transferido a través de toda la geometría; también puede verse la dirección hacia la cual fluye el calor, y la mayor y menor transferencia ocurrida, la menor transferencia de calor ocurre en la superficie, la mayor transferencia de calor ocurre exactamente en el espesor del tubo de silicona (ver Figura 4.)

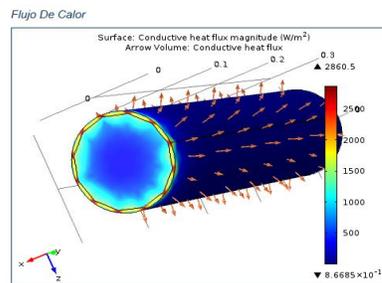


Figura 4. Magnitud del calor conducido, en la geometría 3D

## 8. CONCLUSIONES

1. La importancia de la simulación es su enfoque multidisciplinario, capaz de construir un puente entre la biología y la ingeniería. Nuestras simulaciones juegan un papel importante en el avance del campo de la ingeniería de tejidos, permitiendo la comprensión de las relaciones causales entre las señales ambientales y diseño y simulación final del dispositivo. Simular el Biorreactor es necesario porque proporciona control y una posibilidad de automatización, y por lo tanto la capacidad de mejorar el proceso de descelularización.

2. Las simulaciones mostradas son resultados parciales del estudio completo, en modelos 2D para el caso de la cámara del Biorreactor, lo cual permitió analizar el cambio del flujo y la presión dependiendo de parámetros como el tamaño de la cámara. Acorde con la bibliografía consultada generar un campo de flujo homogéneo y simétrico implica que el diámetro de la entrada y salida del Biorreactor sea grande, en efecto esto pudo comprobarse para diferentes valores de diámetro y altura.

## 9. IMPACTOS

Con referencia al impacto ambiental, el proyecto no genera ningún tipo de contaminación, ya que utiliza herramientas de cómputo para realizar una simulación del proceso y de la máquina utilizada en el proceso de descelularización.

En cuanto al impacto económico, el diseño teórico de un biorreactor es una buena alternativa para ahorrar costos debido a que la simulación requiere únicamente el uso de un ordenador y la adquisición del software (licencia proporcionada por la universidad), con esto se optimizaría el proceso de descelularización, además, el diseño teórico facilitará a futuro un diseño real de bajo costo.

Actualmente este proyecto contribuye a solucionar una necesidad del Semillero (SEFAN) y del grupo de investigación, con lo cual se espera que sea validado como un prototipo real para ingeniería de tejidos, el impacto social a futuro del diseño del biorreactor para descelularización de órganos propende por mejorar la calidad de vida de las personas que requieran trasplante de órgano, para que estos no sean sometidos a terapia inmunosupresora.

## 10. BIBLIOGRAFÍA

- [1] B. Mendoza-Novelo, E. E. Avila, J. V. Cauich-Rodríguez, E. Jorge-Herrero, F. J. Rojo, G. V. Guinea, *et al.*, "Decellularization of pericardial tissue and its impact on tensile viscoelasticity and glycosaminoglycan content," *Acta biomaterialia*, vol. 7, pp. 1241-1248, 2011.
- [2] H. C. Ott, T. S. Matthiesen, S.-K. Goh, L. D. Black, S. M. Kren, T. I. Netoff, *et al.*, "Perfusion-decellularized matrix: using nature's platform to engineer a bioartificial heart," *Nature medicine*, vol. 14, pp. 213-221, 2008.
- [3] M. Chabanon, "Multiscale study of a perfusion bioreactor for bone tissue engineering," Ecole Centrale Paris, 2015.
- [4] C. Multiphysics, "COMSOL multiphysics user guide (Version 4.3 a)," *COMSOL, AB*, pp. 39-40, 2012.
- [5] P. Maghsoudlou, G. Totonelli, S. P. Loukogeorgakis, S. Eaton, and P. De Coppi, "A decellularization methodology for the production of a natural acellular intestinal matrix," *JoVE (Journal of Visualized Experiments)*, pp. e50658-e50658, 2013.
- [6] N. Cárdenas Beltrán, "Cultivo en biorreactores de células eucariotas superiores (humanas)," 2013.
- [7] S. A. Casadiegos Rincón, "Evaluación de la transferencia de CO<sub>2</sub> al medio de cultivo en un biorreactor tipo Spinner para el cultivo de fibroblastos," Universidad Nacional de Colombia.
- [9] R. Mecham, *The extracellular matrix: an overview*: Springer Science & Business Media, 2011.
- [10] S. Hawkes, *Extracellular matrix*: Elsevier, 2012.
- [11] G. N. Bancroft, V. I. Sikavitsas, and A. G. Mikos, "Technical note: Design of a flow perfusion bioreactor system for bone tissue-engineering applications," *Tissue engineering*, vol. 9, pp. 549-554, 2003.
- [12] N. Plunkett and F. J. O'Brien, "Bioreactors in tissue engineering," *Technology and Health Care*, vol. 19, pp. 55-69, 2011.
- [13] J. L. Vázquez, "La ecuación de Navier-Stokes. Un reto físico-matemático para el siglo XXI," *Departamento de Matemáticas. Univ. Autónoma de Madrid, Real Academia de Ciencias de Zaragoza*, vol. 26, pp. 31-56, 2004.
- [14] J. R. Vetsch, "Perfusion bioreactors for bone tissue engineering-A combined experimental and computational approach," 2015.
- [15] B. Hari, S. Bakalis, and P. Fryer, "Computational Modelling and Simulation of the Human Duodenum," in *Proceedings of the Excerpt from the Proceedings of the COMSOL Conference in Milan*, 2012.