



## 1. DATOS BÁSICOS DEL TFG:

**Título:** Modelo 1D de Reacción-Advección-Difusión para Intercambio Gaseoso en Biochips Pulmonares: Análisis y Extensiones Fisiológicas

**Descripción general (resumen y metodología):**

La modelización matemática se ha erigido como una herramienta indispensable para desentrañar la complejidad inherente a los sistemas biológicos, permitiendo no solo una comprensión más profunda de los mecanismos fisiológicos fundamentales, sino también el diseño y la optimización de nuevas tecnologías biomédicas [1]. En el ámbito de la fisiología respiratoria, la cuantificación del intercambio de gases a nivel alvéolo-capilar ha sido objeto de estudio durante décadas, con modelos clásicos que describen la difusión y el transporte de oxígeno y dióxido de carbono en el pulmón [2]. Más recientemente, el advenimiento de los dispositivos microfluídicos, conocidos como "organs-on-a-chip", ha revolucionado la investigación biomédica al permitir la recreación de funciones orgánicas in vitro con un control ambiental sin precedentes [3]. Estos sistemas, y en particular los "lung-on-a-chip" [3, 4], ofrecen plataformas prometedoras para estudiar la fisiopatología pulmonar y para el cribado de fármacos, aunque su diseño óptimo y la interpretación de sus resultados se benefician enormemente de modelos matemáticos predictivos que capturen tanto la física del transporte como la biología relevante.

El presente proyecto se consagra al desarrollo y análisis de un modelo matemático unidimensional (1D) espacial destinado a elucidar el intercambio de gases respiratorios ( $O_2$  y  $CO_2$ ) en dispositivos microfluídicos que emulan la interfaz alvéolo-capilar. El trabajo se iniciará con la adaptación y el análisis de los modelos fundamentales de intercambio gaseoso capilar descritos en la literatura de referencia, como los presentados por Keener & Sneyd, estableciendo así una base sólida y alcanzable. A partir de este fundamento, el modelo se enriquecerá progresivamente con principios fisiológicos avanzados, tales como la cinética de la hemoglobina, la dinámica del sistema bicarbonato y una permeabilidad de barrera modulable por factores celulares y estímulos mecánicos, inspirándose en los sistemas "lung-on-a-chip". La estrategia metodológica abarcará la formulación precisa del modelo con sus dimensiones físicas, su adimensionalización, y un análisis de los estados estacionarios junto con su estabilidad lineal. Como corolario, se llevarán a cabo simulaciones numéricas, empleando herramientas como Python, MATLAB o FreeFem++, para explorar la dinámica del sistema, asegurando que incluso la implementación del modelo base constituya un resultado valioso, mientras que las extensiones ofrecen vías para una contribución más novedosa y profunda.

**Tipología:** Estudio de casos, teóricos o prácticos, relacionados con la temática del Grado.

**Objetivos planteados:**

Este proyecto se centra en el desarrollo, análisis y simulación de un modelo matemático unidimensional (1D) espacial avanzado para el intercambio de gases respiratorios ( $O_2$  y  $CO_2$ ) en dispositivos microfluídicos "lung-on-a-chip". La metodología se basará en una progresión desde modelos fundamentales, bien establecidos en la literatura, hacia extensiones más complejas y fisiológicamente realistas.

Los objetivos principales del trabajo son:

1. Formular, Analizar e Implementar un Modelo 1D Fundamental del Intercambio Gaseoso en Biochips, Basado en Principios Establecidos: Se adaptará y analizará un modelo 1D canónico

de intercambio de gases (inspirado en Keener & Sneyd) para un gas inerte en un sistema de dos canales, incluyendo su adimensionalización y la obtención de soluciones de estado estacionario. Este modelo base, cuya completa caracterización es un objetivo primordial en sí mismo, servirá como cimiento robusto y punto de partida validado para cualquier desarrollo posterior.

2. Desarrollar Extensiones Fisiológicamente Avanzadas al Modelo 1D Fundamental: Partiendo del modelo base validado, se procederá a incorporar progresivamente mecanismos más complejos, como la cinética del transporte de oxígeno con hemoglobina y una permeabilidad de barrera dinámica que refleje influencias celulares y mecánicas. La profundidad y el número de estas extensiones se ajustarán según el progreso, asegurando que el trabajo sobre el modelo base ya constituya una contribución completa.
3. Realizar Simulaciones Numéricas y Análisis Paramétrico de los Modelos Desarrollados: Se implementarán soluciones numéricas en Python (o alternativas) para los modelos (tanto el base como sus extensiones factibles), ejecutando simulaciones para investigar el impacto de los parámetros clave sobre la eficiencia del intercambio gaseoso. Los resultados se interpretarán críticamente, comparando el comportamiento del modelo base con el de los modelos extendidos.

La culminación del proyecto será la redacción de una memoria de TFG que detalle exhaustivamente la derivación de los modelos, los análisis efectuados, los resultados numéricos y una discusión crítica de las implicaciones, limitaciones y futuras líneas de investigación. Se enfatizará la solidez del análisis del modelo fundamental, complementado por los avances logrados en las extensiones.

#### **Bibliografía básica:**

[1] Keener, J. P., & Sneyd, J. (2009). *Mathematical Physiology I: Cellular Physiology* (Second Edition). Springer. doi:10.1007/978-0-387-75847-3 (Nota: Aunque el foco principal sea el Vol. II, el Vol. I establece la filosofía del modelado matemático en biología).

[2] Guyton, A. C., & Hall, J. E. (2006 o edición más reciente). *Textbook of Medical Physiology*. Elsevier Saunders. (Específicamente los Capítulos 39 y 40 sobre intercambio y transporte de gases).

[3] Huh, D., Matthews, B. D., Pan, A., Bahinski, A., Hamilton, G. A., & Ingber, D. E. (2010). Reconstituting Organ-Level Lung Functions on a Chip. *Science*, 328(5986), 1662-1668. doi:10.1126/science.1188302

[4] Benam, K. H., Villenave, R., Lucchesi, C., Varone, A., Hubeau, C., Lee, H. H., ... & Ingber, D. E. (2016). Small airway-on-a-chip enables analysis of human lung inflammation and drug responses in vitro. *Nature Methods*, 13(2), 151-157. doi:10.1038/nmeth.3697

#### **Recomendaciones y orientaciones para el estudiante:**

Se recomienda al estudiante abordar este proyecto de manera secuencial, comenzando por una asimilación profunda de los principios fisiológicos del intercambio y transporte de gases, tal como se exponen en la bibliografía de referencia (e.g., Keener & Sneyd, Guyton & Hall). La implementación y el análisis exhaustivo del modelo 1D fundamental constituirán la piedra angular del trabajo. Solo una vez dominada esta base, se aconseja proceder con las extensiones propuestas (química sanguínea, permeabilidad dinámica), ajustando su alcance y profundidad al tiempo disponible y al progreso individual, siempre con la guía del supervisor.

**Plazas:** 1

**2. DATOS DEL TUTOR/A:**

**Nombre y apellidos:** LÁZARO RENÉ IZQUIERDO FÁBREGAS

**Ámbito de conocimiento/Departamento:** MATEMÁTICA APLICADA

**Correo electrónico:** rfabregas@ugr.es

**3. COTUTOR/A DE LA UGR (en su caso):**

**Nombre y apellidos:** JUAN CALVO YAGÜE

**Ámbito de conocimiento/Departamento:** MATEMÁTICA APLICADA

**Correo electrónico:** juancalvo@ugr.es

**4. COTUTOR/A EXTERNO/A (en su caso):**

**Nombre y apellidos:**

**Correo electrónico:**

**Nombre de la empresa o institución:**

**Dirección postal:**

**Puesto del tutor en la empresa o institución:**

**Centro de convenio Externo:**

**5. DATOS DEL ESTUDIANTE:**

**Nombre y apellidos:** ALBA DIEZ SANTOS

**Correo electrónico:** albadiezsantos@correo.ugr.es