

Implementación del modelo de remodelación ósea de Komarova para el estudio de la sensibilidad del proceso de remodelamiento óseo ante cambios en factores locales

Implementação do modelo de remodelação óssea Komarova para estudar a sensibilidade do processo de remodelação óssea a mudanças nos fatores locais

Model Bone of Komarova Implementation for the sensitivity study of the process of remodelling bony before changes in local factors

Aldemar Fonseca-Velásquez¹ y Diego Alexander Garzón-Alvarado²

Recepción: 03-jun-2009/Modificación: 10-nov-2009/Aceptación: 10-nov-2009

Se aceptan comentarios y/o discusiones al artículo

Resumen

En este artículo se lleva a cabo la implementación del modelo de remodelación ósea de nivel celular planteado por Komarova [1], usando como herramienta un diagrama de bloques funcionales. El objetivo de esta implementación es hacer un análisis de sensibilidad con respecto a la variación de los parámetros del modelo y determinar la influencia de los factores paracrinos y autocrinos en la formación de osteoclastos y osteoblastos. El modelo se implementó en el

¹ Especialista en telecomunicaciones, afonsecave@unal.edu.co, profesor asistente, Grupo de Investigación INTEGRA, Universidad Distrital Francisco José de Caldas, Bogotá-Colombia.

² PhD en Mecánica computacional, dagarzona@bt.unal.edu.co, profesor asociado, Grupo de Investigación en Biomecánica, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá-Colombia.

paquete comercial Simulink de Matlab R2007b. Se encontró que cada parámetro tiene un rango de funcionamiento bien determinado y que, fuera de él, la estabilidad se pierde y se establecen ganancias o pérdidas de masa ósea que se pueden atribuir a anormalidades sistémicas de los huesos. Este trabajo constituye un avance sobre el tema de remodelación ósea gracias a que, a diferencia de trabajos previos [1, 2], se incluyen las variaciones de los parámetros propios del proceso de remodelación que llevan a posibles alteraciones de los procesos del metabolismo óseo, lo cual constituye un punto de partida para el estudio de enfermedades y alteraciones de la densidad del hueso, y permite iniciar el modelado de nuevas enfermedades relacionadas con los huesos, como es, por ejemplo, la metástasis ósea. Este estudio, entonces, es un avance con respecto a los trabajos presentados por Komarova y Lemaire [1, 2] y puede explicar fenómenos de metástasis y alteraciones metabólicas como los descritos en Manolagas [3].

Palabras claves: remodelación, hueso compacto, metástasis ósea, osteoclastos, osteoblastos, osteoprotegerina, PTH, TGF.

Resumo

Neste artigo, procedeu à implementação do modelo de remodelação óssea em nível celular levantadas pela Komarova [1], usando a ferramenta de um diagrama de blocos funcionais. O objectivo desta aplicação é fazer uma análise de sensibilidade com relação a variação dos parâmetros do modelo e determinar a influência de fatores parácrina e autócrina na formação dos osteoclastos e dos osteoblastos. O modelo foi implementado no pacote comercial Matlab Simulink R2007b. Descobrimos que cada parâmetro tem uma gama bem definida de funcionamento, e que fora dela, a estabilidade é perdida eo jogo ganho ou perda óssea pode ser atribuída a alterações ósseas sistêmicas. Este trabalho representa um avanço na questão da remodelação óssea através de que, ao contrário de trabalhos anteriores [1, 2], incluem mudanças nos parâmetros do processo de remodelação levando a eventual comprometimento dos processos do metabolismo ósseo que é um ponto de partida para o estudo de doenças e distúrbios da densidade óssea, e permite que você comece a modelagem do osso novo, doenças relacionadas, como, por exemplo metástases ósseas. Este estudo, então, é uma melhoria em relação ao trabalho apresentado por [1, 2] e podem explicar fenômenos de metástases e doenças metabólicas como descrito em [3].

Palavras chaves: remodelação, o osso compacto, metástases ósseas, osteoclastos, osteoblastos, osteoprotegerina, PTH, TGF.

Abstract

In this article the cellular level model of bone remodeling implementation raised by Komarova [1] is carried out, using like tool a functional block diagram. The objective of this implementation is to make an analysis of sensitivity with respect to the variation of the model parameters and to determine the influence of the paracrine and autocrine factors in the osteoclasts and osteoblasts formation. The model was implemented in the commercial package Simulink with Matlab R2007b. We found that each parameter has a rank of determined operation and that outside him, the stability is lost and they establish gains or losses of bony mass that can be attributed to systemics abnormalitys of the bones. This work constitutes an improve about bony remodeling thanks to, unlike previous works [1, 2], it includes variations of the own parameters of the remodeling process that takes to possible alterations of the bony metabolism processes, which constitutes a departure point for the study of diseases and alterations of the density of the bone, and allows to start the modeled of new diseases related to the bones, like, the bone metastasis. Then, this study is an improve with respect to the works previously presented and can explain phenomena of metastasis, and metabolic alterations like the described ones in Manolagas work [3].

Key words: remodeling, compact bone, bone metastasis, osteoclast, osteoblast, osteoprotegerin, PTH, TGF.

1 Introducción

El proceso de remodelación consiste en el intercambio de tejido óseo antiguo por tejido nuevo a través de la acción de dos tipos de células: los osteoclastos que reabsorben hueso y los osteoblastos que forman hueso [1, 2, 3]. Este proceso se presenta durante toda la vida, pero tiene características especiales de acuerdo con la edad. Una mayor comprensión del proceso de remodelación de tejido óseo permite avanzar hacia el tratamiento efectivo de enfermedades de este tipo de tejido. Fisiológicamente, este proceso es realizado por un conjunto de células de linaje osteoblástico y de linaje osteoclastico. Por lo tanto, los modelos que trabajan a nivel celular deben considerar el comportamiento dinámico de las poblaciones de osteoclastos y de osteoblastos ante factores internos o locales y sistémicos [1, 2, 3, 4, 5, 6, 7]. Uno de los modelos que tiene una explicación muy cercana del proceso a nivel celular es el planteado por Komarova [1], en éste se plantean un conjunto de ecuaciones que involucran parámetros que representan factores locales autocrinos y sistémicos

paracrinos que intervienen en la diferenciación de osteoclastos y osteoblastos. Se requiere conocer la influencia concreta de cada factor en el proceso de remodelación y cómo afectan sus variaciones para, posteriormente, plantear un modelo que permita deducir cómo se puede intervenir en los factores para corregir disfunciones del proceso de remodelación. Desde el modelo se podría analizar las variaciones en los factores que suceden con algunas enfermedades y, por tanto, cómo afectan el ciclo normal de remodelación. En ese sentido, en este documento se analiza el comportamiento del sistema según el modelo ante pequeñas variaciones de los parámetros.

El documento está estructurado de la siguiente manera: en primera instancia, se hace una descripción del tejido óseo con especial atención a los agentes que intervienen en el proceso de remodelación ósea. En segundo lugar, se explica el proceso de remodelación propiamente dicho, sus características y cuáles son los factores que regulan el proceso normal. Más adelante, se describen brevemente los modelos más representativos que se han planteado en los últimos años para explicar el proceso de remodelación. Luego, con base en el modelo matemático de nivel celular planteado por Komarova [1], se lleva a cabo un análisis del comportamiento de las poblaciones de osteoblastos, de osteoclastos y la masa ósea ante variaciones de los parámetros del modelo; la implementación y simulación de este análisis se realiza mediante un diagrama de bloques en el entorno del paquete comercial Simulink de Matlab. Con este esquema de simulación se introducen cambios pequeños en los parámetros del sistema para observar la sensibilidad del modelo ante dichos cambios. Por último, se dejan planteadas algunas ideas para trabajos futuros en torno a la relevancia biológica de estos resultados y su relación con los factores autocrinos y paracrinos que están representados en los parámetros del sistema.

Este trabajo es un avance sobre el tema de remodelación ósea y el modelado del proceso de funcionamiento de las Unidades Multicelulares Básicas (BMUs). A diferencia de trabajos previos [1, 2], se incluyen las variaciones de los parámetros propios del proceso de remodelación que llevan a posibles alteraciones de los procesos del metabolismo óseo, lo cual constituye un punto de partida para el estudio de enfermedades y alteraciones de la densidad del hueso. Además, este trabajo permite iniciar el modelado matemático y computacional de nuevas enfermedades relacionadas con los huesos, como es, por ejemplo, la metástasis ósea. Este estudio entonces es un avance con res-

pecto a los trabajos presentados por [1, 2] y puede explicar fenómenos de metástasis y alteraciones metabólicas como los descritos en [3].

2 El tejido óseo

Desde el punto de vista histológico, el tejido óseo es un tejido conjuntivo mineralizado, vascularizado e innervado [8], conformado por células especializadas, matriz orgánica y matriz inorgánica (mineral). La mayor parte del tejido óseo lo constituye una matriz extracelular que, a su vez, está conformada por dos componentes: orgánico e inorgánico. El componente orgánico está compuesto principalmente por colágeno tipo I [9], mientras el componente inorgánico está compuesto por fosfato cálcico en forma de cristales de hidroxiapatita. En edad adulta, una capa pequeña de matriz, denominada osteoide, no está mineralizada lo cual constituye un 1 % del volumen total de la matriz [10]. Una perfecta combinación de las fibras de colágeno, con los cristales de fosfato cálcico, le confiere a la estructura ósea la debida flexibilidad, dureza, rigidez y resistencia.

El tejido óseo en edad adulta es renovado permanentemente por un proceso denominado remodelación ósea. Cerca de un 8 % de masa ósea es renovada por este proceso en el año. Fisiológicamente quienes se encargan del proceso de remodelación son las células óseas, las cuales son de dos tipos: las de linaje osteoblástico (incluido los osteocitos) [11] y las de linaje osteoclástico.

Las células de linaje osteoblástico [12], que se presentan en el tejido óseo, son los preosteoblastos, los osteoblastos y los osteocitos. Los preosteoblastos derivan de células madre del estroma celular, mientras los osteoblastos derivan de los preosteoblastos. Se considera que los osteoblastos son células de diferenciación terminal y por tanto no se dividen. Estas células se ubican principalmente en la superficie del hueso y sintetizan el componente orgánico de la matriz ósea [11, 13]. Luego de actuar en la remodelación quedan atrapados en la matriz ósea por lo que cambian su forma y funcionalidad y se denominan osteocitos; los cuales tienen características especiales que les permiten detectar el esfuerzo mecánico y lesiones de la matriz para comunicar esta información a los osteoblastos por medio de canalículos citoplasmáticos [14].

Por su parte, las células de linaje osteoclástico son los preosteoclastos y los osteoclastos [10]. Los preosteoclastos son células de un solo núcleo que se derivan de la línea hematopoyética monocito–macrófago. Los preosteoclastos, por medio de la proteína anexina II, se fusionan formando los osteoclastos [15], donde esta agregación de células vista al microscopio se observa como células de tres o más núcleos. Los osteoclastos, entonces, son células multinucleadas que pueden alcanzar tamaños hasta de $100\mu\text{m}$ [8], pero menos numerosas que los osteoblastos, que poseen la característica bioquímica de crear medios ácidos sobre la superficie a la que se adhieren, liberando enzimas hidrolíticas que degradan el tejido óseo [16].

La membrana de los osteoclastos se especializa de dos formas para cumplir su función de reabsorción: un borde de cepillo en el contacto con la zona de reabsorción y una gran cantidad de microfilamentos en la zona clara con integrinas que le sirven de anclaje a la matriz ósea [8].

3 Proceso de Remodelación de hueso compacto

Se denomina remodelación ósea al proceso por el cual se renueva la matriz ósea, es decir, cuando se produce un intercambio de tejido óseo mineralizado antiguo por un tejido óseo nuevo que inicia su proceso de mineralización; donde la tasa de intercambio es dependiente de la edad [17]. Muchos autores consideran que en este proceso se pueden distinguir tres fases: reabsorción, reposo y formación [4, 17, 18].

La fase de reabsorción se inicia con la diferenciación de un grupo de osteoclastos a partir de sus precursores. Estos osteoclastos erosionan o reabsorben matriz ósea en formas cónicas denominadas lagunas de Howship (figura 1). Esta fase termina con la eliminación de los osteoclastos por apoptosis [18].

La fase de reposo o inversión (*reversal phase*) tiene lugar cuando se ha completado la reabsorción osteoclástica, y aparecen células mononucleares en la superficie ósea (preosteoblastos). Estas células preparan la superficie para la formación de nuevo tejido óseo y proveen señales para la diferenciación y migración de osteoblastos [18].

La fase de formación se inicia con la diferenciación de un grupo de osteoblastos a partir de los preosteoblastos; en ella los osteoblastos van segregando matriz ósea nueva que rellena las zonas excavadas por los osteoclastos. La

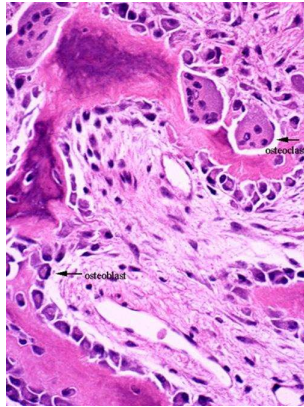


Figura 1: ciclos simultáneos de remodelación en diferentes sitios. Tomado de [32]

matriz ósea inicialmente no está mineralizada y forma una capa pequeña que se denomina ribete de osteoide [17]. En unos 10 a 20 días la nueva zona de matriz ósea se encuentra mineralizada (figura 2). Con esto se termina el ciclo de remodelación en el sitio específico y queda listo para iniciar un nuevo ciclo más adelante.

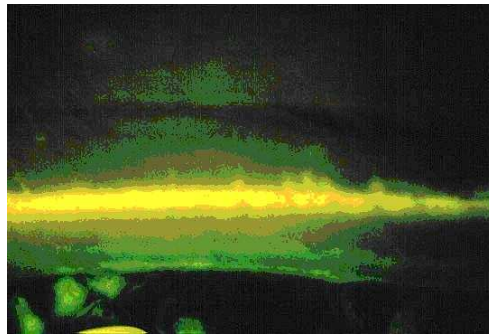


Figura 2: avance de mineralización en el ribete de osteoide. Tomado de [17]

Las tres fases descritas anteriormente, que constituyen el proceso de remodelación, son ejecutadas en un sitio específico por un bloque celular denominado BMU [19]. Una BMU es un conjunto de células que intervienen en un punto específico para realizar un ciclo de remodelación ósea, compuesto

principalmente por osteoclastos y osteoblastos. Es de señalar que en un instante dado existen muchas BMU actuando en diferentes lugares y su acción se presenta en diferentes fases [19]. Se denomina Unidad Estructural Ósea (BSU) al segmento de hueso nuevo que resulta de la acción de una BMU. Morfológicamente se puede apreciar el límite entre el hueso preexistente y la nueva BSU como una línea ondulada que recibe el nombre de superficie de inversión o de cemento [20].

La tasa de intercambio en el volumen total, de hueso antiguo por hueso nuevo por unidad de tiempo, se denomina recambio óseo [17], es decir, que el recambio óseo es proporcional a la cantidad de ciclos de remodelación en actividad. Se denomina balance óseo a la diferencia entre el volumen de hueso formado y el volumen de hueso reabsorbido, de tal manera que si el balance óseo es igual a cero, el sistema se encuentra en equilibrio y la masa ósea final es igual a la anterior del ciclo de remodelación, es decir, se reabsorbió tanto hueso como el que se formó [17].

El trabajo y la organización de las BMU difieren morfológicamente entre hueso cortical y trabecular. En hueso cortical las BMUs forman un canal cilíndrico de unos 2 mm de longitud por un diámetro entre 150 a 200 μm , avanzando a través del hueso a una velocidad de 20 a 40 $\mu\text{m}/\text{día}$ [18, 21].

Hasta los 30 años de edad el balance óseo es positivo, ganándose gradualmente masa ósea y alcanzándose la máxima a los 30 años. De los 30 a 40 años de edad el balance óseo es cero y en condiciones normales se mantiene la masa ósea igual. Después de los 40 años se tiene un balance negativo, donde se pierde masa ósea paulatinamente: un 0,5 % anual en los hombres, mientras que en las mujeres en la etapa de la menopausia es mayor. De tal manera que a los 80 años se ha perdido un 20 % de masa ósea en los hombres, y un 30 % en las mujeres [17, 22].

El proceso de remodelación ósea es controlado por un conjunto de factores externos o sistémicos e internos o locales. Los factores sistémicos son representados por la acción de la Hormona Paratiroidea (PTH) y la vitamina D en mayor relevancia, y hormonas tiroideas, esteroides sexuales, glucocorticoides, insulina y la hormona del crecimiento. La acción puede ser directa sobre las células óseas o modulando algunos factores locales [18, 22].

La acción de los factores locales [23] (figura 3), son representados por factores de crecimiento tales como la insulina, factores transformantes de la familia

β , fibroblásticos y derivados de las plaquetas, y citocinas de acción autocrina y paracrina, tales como (Interleucina) IL-1, IL-6, IL-11, factor transformante de crecimiento TGF y factores estimuladores de colonias CSF [22, 24, 25]. Estos factores locales son producidos por las células óseas y otras células presentes en la médula ósea. Aunque hay diferencias entre los autores [1, 5, 17] para determinar la secuencia de acciones en el proceso de remodelación, una aproximación reciente considera que las células de linaje osteoblásticas generan los dos factores principales en la formación de osteoclastos: CSF-1 y RANKL, ver tabla 1. Con estos osteoclastos se inicia la fase de reabsorción. Luego, la matriz ósea junto con los mismos osteoclastos en acoplamiento con los precursores osteoblásticos, y a través de factores locales como TGF β e IGFs [1], incentivan la generación de osteoblastos para la fase de formación. La mayor parte de los conocimientos que se tienen en torno a los factores locales y su influencia en el proceso de remodelación proceden de estudios in-vitro, así que la relevancia de estos mismos in vivo se desconoce [25, 26].

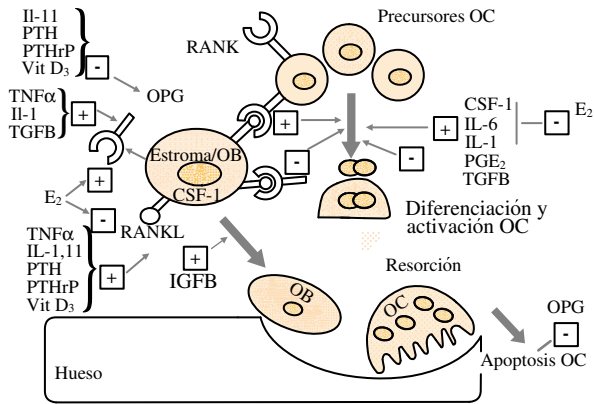


Figura 3: factores locales que se presentan en el microambiente óseo en el proceso de remodelación (tomado de [23]), donde OB: osteoblastos, OC: osteoclastos, PTH: Hormona Paratiroidea, IL: Interleucina, TNF: Factor de Necrosis Tumoral, TGF: Factor transformante de crecimiento, RANK: Receptor Activador de Factor Nuclear k B, CSF: Factor de estimulación de colonias, PGE $_2$: Prostaglandina E $_2$, y OPG: Osteoprotegerina

Tabla 1: factores más relevantes en el proceso de remodelación, su acción y su origen. OC:Osteoclastos, OB:Osteoblastos

Factor	Acción	Origen	Ref.
RANKL	Activación de OC	OB	[4]
PTH	Modula expresión del RANKL, activación OB	OB	[2, 4]
OPG	Inhibe activación de OC	OB	[23]
TGF β	Disminuye RANKL, aumenta OPG, activa OB	OC y plaquetas	[1, 23]
IL4,11	Aumenta RANKL, disminuye OPG	OB	[22, 23]
CSF-1	Activación de OC	OB	[4, 23]

4 Modelos de Remodelación de hueso compacto

Durante los últimos años se ha incrementado el estudio de la influencia de los diversos factores en el proceso de remodelación ósea [23], ya que de su conocimiento depende el desarrollo de terapias y tratamientos para enfermedades tales como la enfermedad de Paget, la osteoporosis y la metástasis de hueso, entre otras.

Como consecuencia de los estudios mencionados, muchos son los modelos que se han planteado para abstraer el funcionamiento general del proceso de remodelación y la interacción de los diversos factores. Algunos modelos enfatizan en el nivel sistémico, otros en el nivel celular y otros en el nivel molecular [1, 2, 4, 5, 6].

H. Frost, en 1987, planteó un sistema de realimentación negativa para explicar como los esfuerzos que actúan en los huesos determinan su forma, esta es la base de los modelos mecanostáticos [27] de formación ósea. Por la misma línea, H. Weinans propone un modelo adaptativo de remodelación que estudia el esfuerzo por unidades de masa ósea con adaptación a la densidad [28]. Kroll, en 2000, describe un modelo de poblaciones de osteoblastos y osteoclastos enfocado a la respuesta ante la administración de PTH [29]. Komarova, en 2003, desarrolla un modelo celular del ciclo de remodelación ósea basado en las relaciones autocrinas y paracrinas [1]. Lemaire, en 2004, profundiza en un modelo las influencias concretas de factores como RANKL y OPG en la dinámica de remodelación ósea [2]. Moroz, en 2006, plantea un modelo

celular basado en la cinética de las poblaciones descrita por Michaelis–Menten en 1913 [5].

Para el propósito de este documento se tomará como base el modelo planteado por Komarova [1], en el cual se tiene un conjunto de ecuaciones diferenciales que modelan el comportamiento dinámico de las poblaciones de osteoclastos y osteoblastos en una unidad multicelular ósea BMU, en dependencia de factores autocrinos y paracrinos locales. En este modelo, el ciclo de remodelación se inicia cuando los osteoclastos se diferencian a partir de los preosteoclastos para obtener un aumento en la población, lo cual constituye una condición inicial para el sistema. Estos osteoclastos inician la reabsorción de hueso con la consecuente pérdida de masa ósea. Sin embargo, este evento a su vez provoca la diferenciación de osteoblastos a partir de los preosteoblastos, provocándose un incremento en la población de osteoblastos con la consecuente formación y restitución de masa ósea por acción de estas células.

Se plantea el modelo de remodelación de hueso compacto, en el nivel celular y con influencia de factores locales principalmente, basado en las ecuaciones:

$$\frac{dx_1}{dt} = \alpha_1 x_1^{g_{11}} x_2^{g_{21}} - \beta_1 x_1, \quad (1)$$

$$\frac{dx_2}{dt} = \alpha_2 x_1^{g_{12}} x_2^{g_{22}} - \beta_2 x_2, \quad (2)$$

$$\frac{dz}{dt} = -k_1 y_1 + k_2 y_2, \quad (3)$$

tal que

$$y_i = \begin{cases} x_i - \bar{x}_i & \text{si } x > \bar{x}_i \\ 0 & \text{si } x \leq \bar{x}_i \end{cases},$$

donde x_1 es la población de osteoclastos activos, x_2 es la población de osteoblastos activos y z es la masa ósea (referida a un 100% al iniciar el proceso de remodelación).

La ecuación (1) representa el comportamiento dinámico en la población de osteoclastos que depende de los mismos osteoclastos y también de la población de osteoblastos modulados por un conjunto de factores locales. Los

parámetros g_{ij} representan la influencia de los factores autocrinos y paracrinos, simultáneamente. El parámetro g_{11} representa la combinación de factores producidos por los osteoclastos que regulan la formación de osteoclastos, el parámetro g_{21} describe la combinación de factores producidos por los osteoblastos que influyen en la formación de osteoclastos [1].

La ecuación (2) representa la dinámica en la población de osteoblastos que depende también de la población de osteoclastos modulados por un conjunto de factores locales. El parámetro g_{12} representa la combinación de factores producidos por los osteoclastos que regulan la formación de osteoblastos, el parámetro g_{22} describe la combinación de factores producidos por los osteoblastos que influyen en la formación de osteoblastos [1]. Por ejemplo, el Factor de Crecimiento Transformante ($TGF\beta$), es producido y activado por los osteoclastos e interviene en la formación, tanto de osteoclastos como de osteoblastos. Entonces el efecto del $TGF\beta$ estaría representado en los parámetros g_{11} y g_{12} [1, 23]. Los Factores de Crecimiento Insulina (IGFs) son segregados por los osteoblastos y estimulan la formación de osteoblastos [7]. Lo que significa que los factores IGFs estarían en el parámetro g_{22} . La Osteoprotegerina (OPG) y el Receptor Activador para factor Nuclear K B ligando (RANKL) son derivados de la regulación paracrina de los osteoblastos e influyen en la formación de los osteoclastos, por tanto estarían expresados en el parámetro g_{21} [1, 4], ver tabla 2.

Tabla 2: parámetros g_{ij} del modelo en función de los factores autocrinos y paracrinos que intervienen en la remodelación.

De:	A:	Factores	g_{ij}	Ref.
OB	OB	IGF	g_{22}	[30]
OB	OC	CNF-1, RANKL, PTH, Vitamina D3, IL1, IL6, IL11, IL18, OPG	g_{21}	[4, 23, 30]
OC	OB	$TGF\beta$, IGF	g_{12}	[30]
OC	OC	RANK, $TGF\beta$	g_{11}	[23, 30]

La ecuación (3) describe el comportamiento dinámico de la masa ósea de acuerdo con una tasa de recambio óseo (*bone turnover*), que es dependiente de la población activa de osteoclastos y osteoblastos. El parámetro k_1 representa la tasa de reabsorción ósea por cada osteoclasto por día. Mientras que k_2 representa la tasa de formación ósea por cada osteoblasto por día [1].

5 Simulación del modelo

Este modelo se implementó en el entorno Simulink de MATLAB R2007b, en una máquina Intel Core 2 Duo, 1.8 Mhz y 2GB de RAM, obteniéndose el diagrama de bloques mostrado en la figura 4.

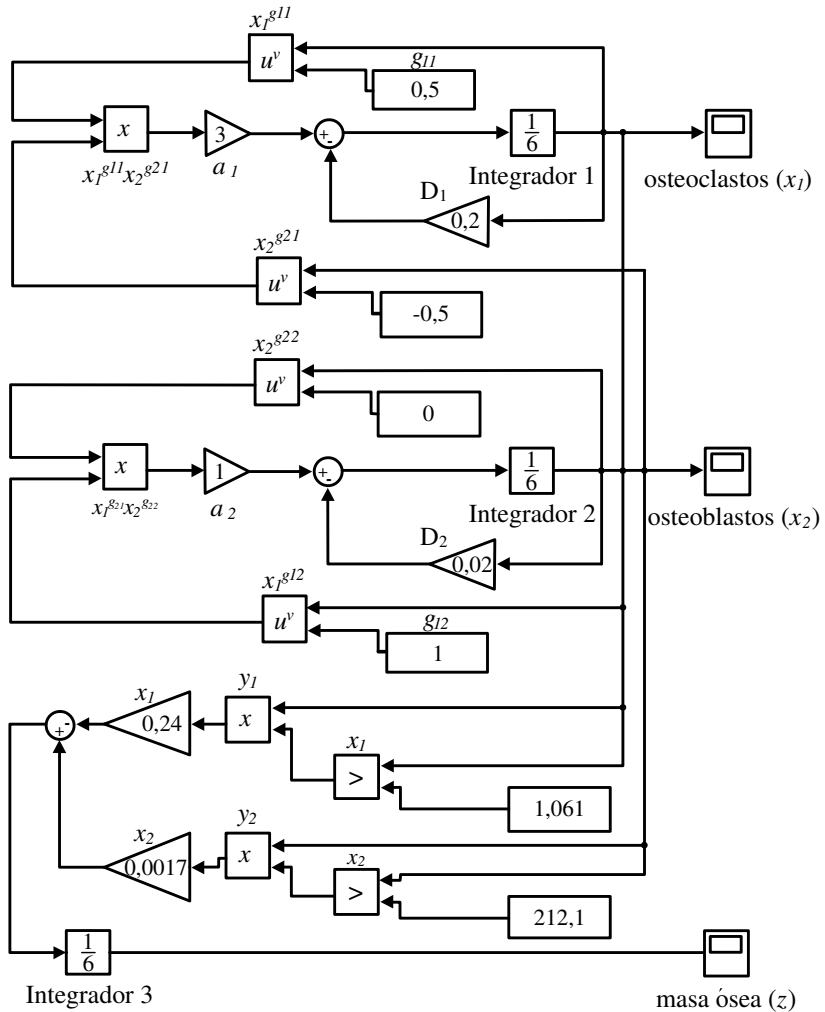


Figura 4: modelo implementado en Simulink de Matlab R2007b

En el diagrama de bloques mostrado en la figura 4 se tiene un bloque integrador marcado con el nombre Integrador1, la salida de éste es la variable x_1 , que corresponde a la población de osteoclastos; la entrada de este bloque es la implementación del lado derecho de (1) del modelo. De la misma manera se tiene un segundo bloque integrador con el nombre Integrador2, la salida de éste es la variable x_2 , que corresponde a la población de osteoblastos; la entrada de este bloque es la implementación del lado derecho de (2). Por último, se tiene un tercer bloque integrador, llamado Integrador3, cuya salida es la variable z , que corresponde a la masa ósea; la entrada de éste es la implementación del lado derecho de (3).

La estimación inicial de los parámetros se obtuvo del estudio de Parfitt [15], donde en hueso trabecular, con una diferenciación inicial de 10 a 20 osteoclastos, se obtiene una reabsorción de hueso de $10 \mu\text{m}/\text{día}$ [7]. En un sitio específico la máxima erosión se tiene a los 9 a 14 días. Más adelante una población de unos 2000 osteoblastos llegan a la cavidad y forman hueso a una tasa de $1\mu\text{m}/\text{día}$. Es decir, que después de cinco meses aproximadamente de iniciarse el ciclo, el hueso vuelve a su estado estable. Para ello se usaron el conjunto de parámetros:

$$\begin{array}{ll} \alpha_1 = 3 & \alpha_2 = 4 \\ \beta_1 = 0,2 & \beta_2 = 0,02 \\ g_{11} = 0,5 & g_{21} = -0,5 \\ g_{12} = 1 & g_{22} = 0 \\ k_1 = 0,24 & k_2 = 0,0017. \end{array}$$

Con estos parámetros y para unas condiciones iniciales $x_1(0) = 10$ y $x_2(0) = 0$, se corrió la simulación en un solo ciclo para calcular los valores de estado estable de las ecuaciones, encontrándose, según lo muestran las figuras 5 y 6, población de osteoclastos en estado estable y población de osteoblastos en estado estable.

En segundo lugar, con los valores de estado estable de x_1 y x_2 , se ajustaron: a) las condiciones iniciales a $x_1(0) = 11,0607$ y $x_2(0) = 212,1320$, y b) los parámetros del modelo, con el fin de obtener como respuesta del sistema ciclos repetitivos de remodelación ósea.

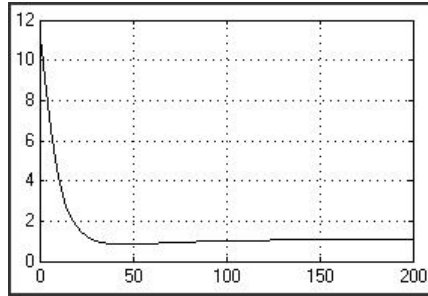


Figura 5: dinámica de osteoclastos con un solo impulso

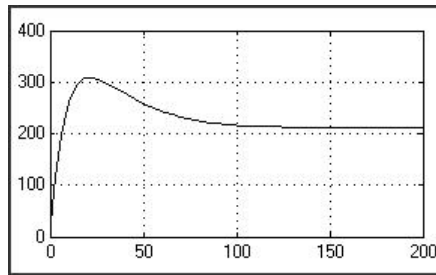


Figura 6: dinámica de osteoblastos con un solo impulso

6 Resultados

El conjunto de parámetros ajustados para proveer una respuesta del sistema con ciclos repetitivos de remodelación son:

$$\begin{array}{ll}
 \alpha_1 = 3 & \alpha_2 = 4 \\
 \beta_1 = 0,2 & \beta_2 = 0,02 \\
 g_{11} = 1,1 & g_{21} = -0,5 \\
 g_{12} = 1 & g_{22} = 0 \\
 k_1 = 0,13808 & k_2 = 0,008.
 \end{array}$$

Las figuras 7, 8 y 9 muestran el resultado de la simulación del sistema con este conjunto de parámetros. Se observa como la fase de absorción por parte de los osteoclastos tiene una duración promedio de 100 días, mientras la fase de

formación por parte de los osteoblastos tiene una duración promedio de 250 días, lo cual se podría considerar como tiempo total del ciclo de remodelación. También se debe resaltar que, según éstos resultados, se tendrían: un valor pico de 11 osteoclastos y un valor pico de 730 osteoblastos, y una disminución de masa ósea de un 22 %.

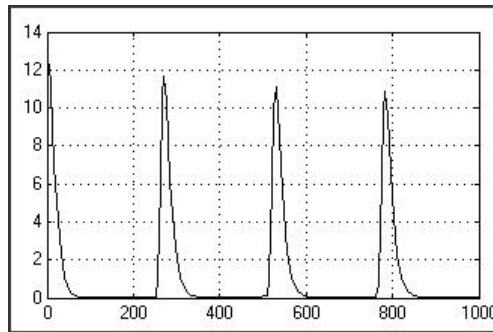


Figura 7: dinámica de población de osteoclastos en ciclo repetitivo de remodelación ósea

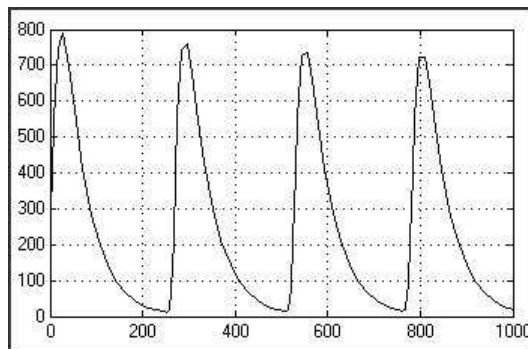


Figura 8: dinámica de población de osteoblastos en ciclo repetitivo de remodelación ósea

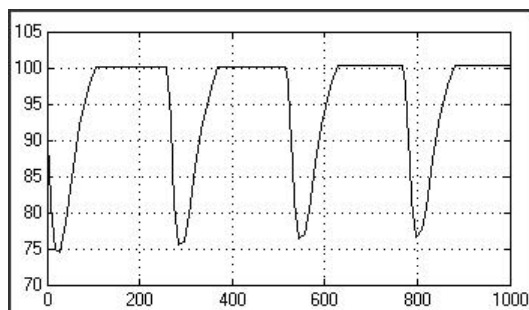


Figura 9: dinámica de masa ósea en ciclo repetitivo de remodelación

7 Análisis de sensibilidad del modelo

Con base en el modelo de Komarova [1] y la implementación que se realizó en diagrama de bloques, se plantea obtener la respuesta del sistema ante cambios pequeños en los factores del modelo: α_1 , α_2 , β_1 , β_2 , g_{11} , g_{12} , g_{21} y g_{22} . Para ello se insertó una señal de estímulo en cada bloque que implementa el parámetro específico, donde se buscó un estímulo que fuera temporal y gradual con un periodo total del estímulo de 1000 días. La finalidad de este análisis es observar las variaciones en el ciclo repetitivo de remodelación ante estos cambios y poder estimar la sensibilidad de los parámetros en cada caso.

La figura 10 muestra el patrón de estímulo que se implementó en cada parámetro, donde se observa una pequeña y gradual variación en sentido negativo, el nivel regresa al valor original y luego una pequeña variación similar a la anterior, pero en sentido positivo, para regresar finalmente al valor original.

En el caso que se muestra en la figura 10, hay una variación en el parámetro g_{21} alrededor del valor original $(-0,5)$, es decir, que en el sentido negativo se mueve hasta $-0,6$ y en el sentido positivo hasta $-0,4$, osea un 20%. Para lo cual, se obtuvieron los resultados mostrados en la figura 11.

Se observa en la figura 11 que cuando g_{21} disminuye, el valor pico de osteoblastos disminuye hasta un valor cercano a los 200, mientras que cuando g_{21} aumenta, el valor pico de osteoblastos aumenta hasta un valor de 2200. Sin embargo, una vez se regresa al valor original de g_{21} , el sistema regresa al comportamiento normal. Por tanto, el sistema es muy sensible a cambios

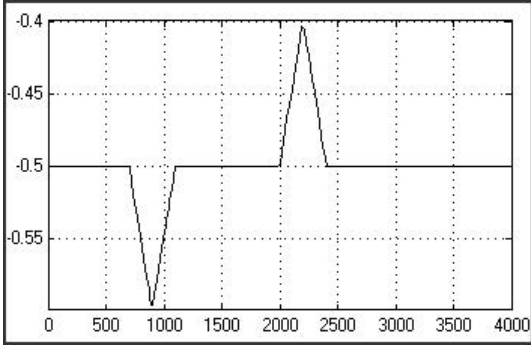


Figura 10: patrón de cambio en el parámetro g_{21}

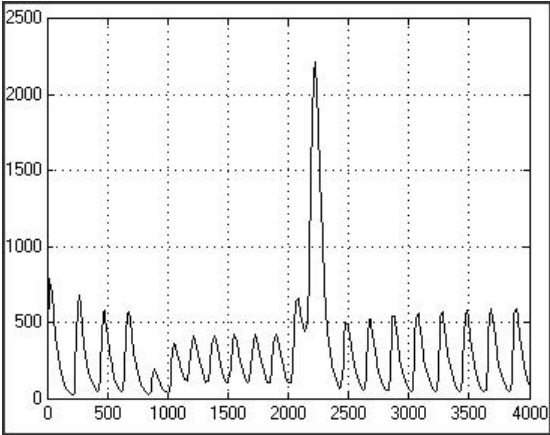


Figura 11: comportamiento del ciclo de remodelación en la población de osteoblastos ante el patrón de estímulo en el parámetro g_{21}

positivos en el parámetro g_{21} . Ahora bien, este gran aumento en la población de osteoblastos trae como consecuencia un aumento en la masa ósea, de tal manera que ya no se recupera el estado anterior.

La figura 12 muestra el patrón de cambio en el parámetro g_{11} , con cambios de un 1,8 % alrededor del valor original de 1,1. Es preciso notar que la amplitud del cambio se selecciona en todos los casos de tal manera que el sistema permaneciera en ciclos repetitivos de remodelación.

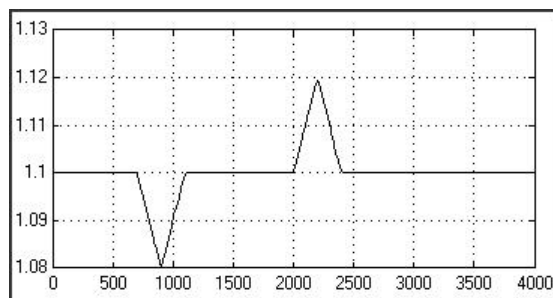


Figura 12: patrón de cambio en el parámetro g_{11}

Con el cambio en g_{11} se observa, en la figura 13, el comportamiento de los osteoblastos, un cambio negativo da como resultado una disminución en la amplitud hasta unos 430, permaneciendo en este estado hasta que se da el cambio positivo recuperando el ciclo normal con una amplitud de 620 osteoblastos. Con los osteoclastos ocurre un comportamiento muy similar con amplitudes en el estado normal de 9 y con el cambio negativo de 5 osteoclastos. En la masa ósea el resultado final es un aumento de un 2%.

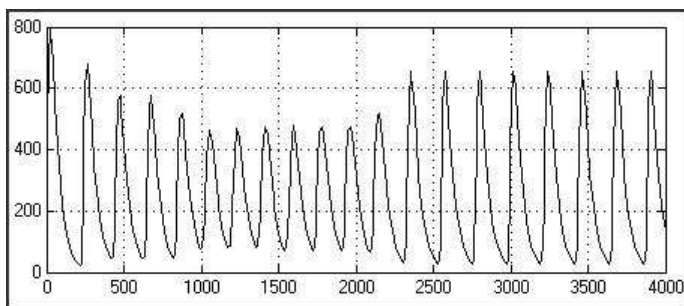


Figura 13: comportamiento del ciclo de remodelación en la población de osteoblastos ante el patrón de estímulo en el parámetro g_{11}

Con el cambio en g_{12} (figura 14) se observa, en la figura 15, el comportamiento de los osteoclastos, un cambio negativo da como resultado un aumento súbito en los osteoclastos en el momento del estímulo negativo que llega a una amplitud de 17, siguiéndole una amplitud menor de 5 osteoclastos y vuelve a recuperar el estado normal con el estímulo positivo. En los osteoblastos ocurre

un comportamiento muy similar al descrito con el patrón de cambio de g_{11} . Por lo tanto, en la masa ósea el resultado final es una disminución de un 30 %.

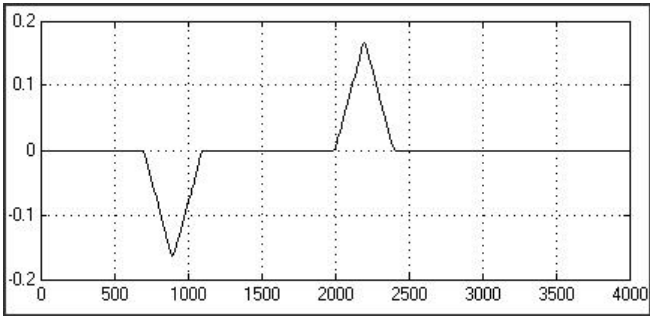


Figura 14: patrón de cambio en el parámetro g_{12}

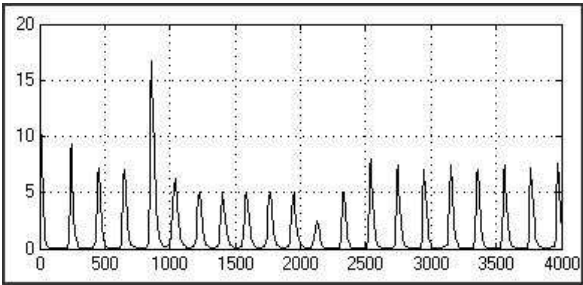


Figura 15: comportamiento del ciclo de remodelación en la población de osteoclastos ante el patrón de estímulo en el parámetro g_{12}

La figura 16 indica el patrón de cambio introducido para el parámetro g_{22} con cambios de $\pm 50\%$, alrededor del valor original.

Los cambios en el parámetro g_{22} , no suponen cambios fuertes en el comportamiento dinámico del sistema como se observa en la figura 17 para los osteoblastos.

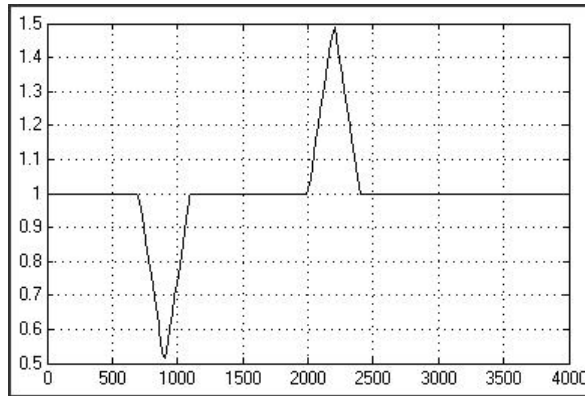


Figura 16: patrón de cambio en el parámetro g_{22}

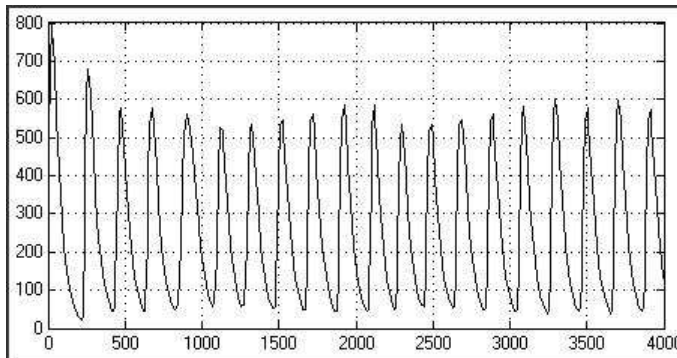


Figura 17: osteoblastos ante el estímulo en el parámetro g_{22}

8 Discusión

Ya que el modelo base planteado por Komarova [1], es un modelo validado con experiencia, y los parámetros del modelo representan las interacciones de los factores autocrinos y paracrinos que influyen la diferenciación de osteoclastos y osteoblastos en el proceso de remodelación ósea, se plantea aquí, después del análisis de sensibilidad, que posibles alteraciones biológicas en los factores que están involucrados en los parámetros, conllevan a una ganancia anormal de masa ósea o una pérdida anormal de masa ósea, como se muestra en la

figura 18, donde, ante el cambio introducido en el parámetro g_{11} , se observa un aumento en el total de la masa ósea.

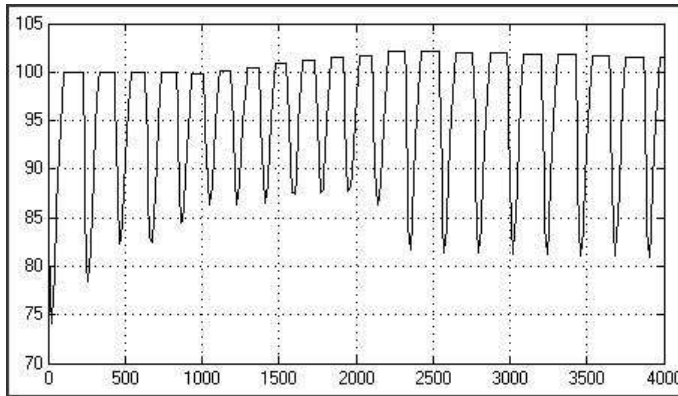


Figura 18: aumento de masa ósea debido al cambio en el parámetro g_{11}

Lo anterior conlleva a que si se determina el componente principal que interviene en cada factor del modelo y se verifica una dependencia, se podría establecer hacia dónde deben encaminarse posibles tratamientos de enfermedades que provoquen dichas disfunciones.

9 Conclusiones

El modelo planteado y simulado muestra una sensibilidad alta ante cambios en los parámetros, que acarrear modificaciones sustanciales en la respuesta dinámica de la población de osteoclastos y osteoblastos. Aunque el sistema en estas condiciones puede regresar a su estado normal en cuanto a los ciclos de generación de osteoclastos y osteoblastos una vez termine el cambio, la masa ósea puede verse afectada en su volumen total.

Este trabajo es un avance sobre el tema de remodelación ósea y el modelado del proceso de funcionamiento de las BMUs. A diferencia de trabajos previos [1, 2, 5], se estudian algunas variaciones de los parámetros propios del proceso de remodelación para el modelo de Komarova, que llevan a posibles alteraciones de los procesos del metabolismo óseo. Este estudio se constituye en un punto de partida para el estudio de enfermedades y alteraciones

de la densidad del hueso. Además, permite iniciar el modelado matemático y computacional de nuevas enfermedades relacionadas con los huesos, como es, por ejemplo, la metástasis ósea. Este estudio entonces es un avance con respecto a los trabajos presentados por [1, 2, 5], y puede explicar fenómenos de metástasis y alteraciones metabólicas como los descritos en [3]. Por otra parte, este trabajo se puede extender para mejorar la descripción del proceso de remodelación y generalizar el funcionamiento de recambio de masa ósea en diferentes circunstancias del metabolismo sistémico.

Reconocimientos

D. A. Garzón–Alvarado fue financiado por la DIB (División de Investigación de Bogotá–Univesidad Nacional de Colombia), mediante el apoyo al proyecto "Modelado Matemático y Simulación de Procesos en Ingeniería Mecánica y Biomédica: Segunda Fase" código DIB 8008170.

F. A. Fonseca–Velásquez fue avalado y patrocinado por la Universidad Distrital Francisco José de Caldas para la realización de este trabajo.

Referencias

- [1] Svetlana V. Komarova, Robert J. Smith, Jeffrey Dixon S., Stephen M. Sims and Lindi M. Wahl. *Mathematical model predicts a critical role for osteoclast autocrine regulation in the control of bone remodeling*. Bone, ISSN 8756–3282, **33**(2), 206–215 (2003). Referenciado en 107, 108, 109, 110, 111, 115, 116, 117, 118, 123, 127, 128, 129
- [2] Vincent Lemairea, Frank L. Tobina, Larry D. Grellera, Carolyn R. Choa and Larry J. Suva. *Modeling the interactions between osteoblast and osteoclast activities in bone remodeling*. Journal of Theoretical Biology, ISSN 0022–5193, **229**(3), 293–309 (2004). Referenciado en 108, 109, 110, 111, 116, 128, 129
- [3] Stavros C. Manolagas. *Birth and death of bone cells: basic regulatory mechanisms and implications for the pathogenesis and treatment of osteoporosis*. Endocrine Reviews, ISSN 0163–769X, eISSN 1945–7189, **21**(2), 115–137 (2000). Referenciado en 108, 109, 111, 129

- [4] Marco G. Cecchinia, Antoinette Wetterwalda, Gabri van der Pluijmb and George N. Thalmanna. *Molecular and Biological Mechanisms of Bone Metastasis*. EAU–EBU, ISSN 1871–2592, **3**(4), 214–226 (2005). Referenciado en 109, 112, 116, 118
- [5] Adam Moroz, Martin C. Crane, Geoff Smith and David I. Wimpenny. *Phenomenological model of bone remodeling cycle containing osteocyte regulation loop*. BioSystems, ISSN 0303–2647, **84**(3), 183–190 (2006). Referenciado en 109, 115, 116, 117, 128, 129
- [6] David Ian Wimpenny and Adam Moroz. *On allosteric control model of bone turnover cycle containing osteocyte regulation loop*. BioSystems, ISSN 0303–2647, **90**(2), 295–308 (2007). Referenciado en 109, 116
- [7] Ernesto Canalis and Donato Agnusdei. *Insulin-like growth factors and their role in osteoporosis*. *Calcified Tissue International*, pISSN 0171–967X, eISSN 1432–0827, **58**(3), 58–133–4 (1996). Referenciado en 109, 118, 120
- [8] I. Fernández–Tresguerres, M. A. Alobera, M. C. Pingarrón and Luis Blanco. *Physiological bases of bone regeneration I. Histology and physiology of bone tissue*. Medicina oral patología oral y cirugía bucal, ISSN 1698–4447, **11**(1), 32–36 (2006). Referenciado en 111, 112
- [9] J. D. Termine. Bone Matrix Proteins and Mineralization Process. En *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*, second edition, ISBN 0–7817–0083–3. Raven Press, Favus M. J., New York, 21–24 (1993). Referenciado en 111
- [10] J. González Macías y S. Serrano Figueras. Enfermedades óseas. En Farreras P, ed. *Medicina Interna*, decimotercera edición, Madrid: Mosby–Doyma, 1064–1089 (1995). Referenciado en 111, 112
- [11] Jane B. Lian and Gary S. Stein. *Concepts of osteoblast growth and differentiation: Basis for modulation of bone cell development and tissue formation*. Critical Reviews in Oral Biology & Medicine, pISSN 1045–4411, eISSN 1544–1113, **3**(3), 269–305 (1992). Referenciado en 111
- [12] J. E. Puzas. The Osteoblast. En *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*, second edition, ISBN 0–7817–0083–3. Raven Press, Favus M. J., New York, 15–20 (1993). Referenciado en 111
- [13] T. A. Owen et al. *Progressive development of the rat osteoblast phenotype in vitro: Reciprocal relationships in expression of genes associated with osteoblast proliferation and differentiation during formation of the bone extracellular matrix*. Journal of Cellular Physiology, ISSN 0021–9541, **143**(3), 420–430 (1990). Referenciado en 111

- [14] J. E. Aubin, K. Turksen and J. N. M. Hersche. Osteoblastic cell Lineage. En Noda M, *Cellular and Molecular Biology of Bone*, ISBN 978-0-12-520225-1. Academic Press Inc, San Diego, 1-45 (1993). Referenciado en 111
- [15] A. M. Parfitt. *Osteonal and hemi-osteonal remodeling: the spatial and temporal framework for signal traffic in adult human bone*. Journal of cellular biochemistry, ISSN 0730-2312, **55**(3), 273-286 (1994). Referenciado en 112, 120
- [16] J. F. Mikán y W. D. Oliveros. *Osteoclastogénesis y Enfermedades óseas*. Revista Med, ISSN 0121-5256, **15**(2), 261-270 (2007). Referenciado en 112
- [17] S. Serrano, J. Aubia y M. L. Mariñoso. Bases histológicas de la histomorfometría ósea. En *Patología Osea Metabólica*, ISBN 84-8536-002-8. Barcelona: Doyma, 55-70 (1990). Referenciado en 112, 113, 114, 115
- [18] D. J. Hadjidakis and I. I. Androulakis. *Bone Remodeling*. Annals New York Academy of Sciences, ISSN 0077-8923, 1092, 385-396 (2006). Referenciado en 112, 114
- [19] E. F. Eriksen, D. W. Axelrod and F. Melsen. *Bone histology and bone histomorphometry*. En Bone Histomorphometry, ISBN 10 0781701228. Raven Press, Nueva York, 33-48 (1994). Referenciado en 113, 114
- [20] A. M. Gurley and S. I. Roth. Bone. En *Histology for Pathologists*, ISBN 0-88167-621-7, Raven Press, New York, 61-80 (1992). Referenciado en 114
- [21] M. Petrtyl, J. Hert and P. Fiala. *Spatial organization of the haversian bone in man*. Journal of Biomechanics, pISSN 0021-9290, eISSN 1873-2380, **29**(2), 161-169 (1996). Referenciado en 114
- [22] S. C. Manolagas and R. L. Jilka. *Bone marrow, cytokines, and bone remodeling. Emerging insights into the pathophysiology of osteoporosis*. The New England journal of medicine, pISSN 0028-4793, eISSN 1533-4406, **332**(5), 305-311 (1995). Referenciado en 114, 115, 116
- [23] G. Gutiérrez. Regulación paracrina del hueso. En *Manual práctico de osteoporosis y enfermedades del metabolismo mineral*, 13-18 (2004). Referenciado en 114, 115, 116, 118
- [24] Ja Elías, W. Tang and M. C. Howitz. *Cytokine and Hormonal stimulation of human osteosarcoma cytokine-11 production*. Endocrinology, pISSN 0013-7227, eISSN 1945-7170, **136**, 489-498 (1995). Referenciado en 115
- [25] P. Watson, D. Lazowski, V. Han, L. Fraher, B. Steer and A. Hodsman. *Parathyroid hormone restores bone mass and enhances osteoblast insulin-like growth factor I gene expression in ovariectomized rats*. Bone, ISSN 8756-3282, **16**(3), 357-365 (1995). Referenciado en 115

- [26] J. Pfeilschifter et al. *Parathyroid hormone increases the concentration of insulin-like growth factor I and transforming growth factor beta 1 in rat bone*. The Journal of Clinical Investigation, eISSN 0021-9738,, eISSN 1558-8238, **96**, 767-774 (1995). Referenciado en 115
- [27] H. M. Frost. *The mechanostat: a proposed pathogenic mechanism of osteoporoses and the bone mass effects of mechanical and nonmechanical agents*. Bone and Mineral, ISSN 0169-6009, **2**, 73-85 (1987). Referenciado en 116
- [28] H. Weinans, R. Huiskes and H. J. Grootenboer. *The behavior of adaptive bone-remodeling simulation models*. Biomechanics, ISSN 0021-9290, **25**(12), 1425-1441 (1992). Referenciado en 116
- [29] M. H. Kroll. *Parathyroid hormone temporal effects on bone formation and resorption*. Bulletin of Mathematical Biology, pISSN 0092-8240, eISSN 1522-9602, **62**(1), 163-188 (2000). Referenciado en 116
- [30] S. V. Komarova. *Mathematical Model of Paracrine Interactions between Osteoclasts and Osteoblasts Predicts Anabolic Action of Parathyroid Hormone on Bone*. Endocrinology, pISSN 0013-7227, eISSN 1945-7170, **146**(8), 3589-3595 (2005). Referenciado en 118
- [31] G. R. Mundy. Bone Resorbing Cells. En *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*, second edition, ISBN 0-7817-0083-3. Raven Press, Favus M. J., New York, 25-32 (1993). Referenciado en
- [32] Yi Jun Yang. *Histology of Bone: Multimedia*, Media file 13. <http://emedicine.medscape.com/article/1254517-media>. Referenciado en 113