
Interacción entre la actividad osteoblástica y osteoclástica



El hueso es un tejido que tiene la función de soportar el peso del cuerpo pero también interviene en la protección de los músculos y órganos, es el principal lugar donde se lleva a cabo la hematopoyesis, interviene en el equilibrio del metabolismo mineral y es considerado como un importante componente del sistema inmune. Los osteoblastos y los osteoclastos son dos tipos de células especializadas en el mantenimiento de la integridad del hueso. Los osteoblastos son las células especializadas en la síntesis de hueso, y los osteoclastos son las únicas células capaces de reabsorber los componentes minerales del hueso. El hueso es un tejido dinámico porque puede reemplazar el hueso viejo existente por hueso nuevo formado (remodelación). El proceso de remodelación está regulado por la acción de factores locales como por ejemplo el efecto de la modulación de hormonas y consecuentemente por constantes de remodelación del hueso. En [21, 10] se propone un modelo para este proceso y está definido por las siguientes ecuaciones diferenciales:

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dR(t)}{dt} = D_R \pi_c - \frac{D_B}{\pi_c} R(t) \\ \frac{dB(t)}{dt} = \frac{D_B}{\pi_c} R(t) - K_B B(t) \\ \frac{dC(t)}{dt} = D_C \pi_L - D_A \pi_c C(t) \end{array} \right. \quad (1)$$

donde, $R(t)$ representa la respuesta osteobástica en el tiempo t , $B(t)$ la actividad osteoblástica en ese mismo instante, y $C(t)$ representa la actividad osteoplástica en el momento t .

El valor las constantes se encuentran definidas por las siguientes expresiones,

$$D_B = f_0 d_B, \quad \pi_c = \frac{C(t) + f_0 C^S}{C(t) + C^S},$$

además

$$\pi_l = \left(\frac{k_3}{k_4} \right) \frac{K_L^P \pi_p B(t)}{1 + \frac{k_3 K}{k_4} + \frac{k_1}{k_2 k_0} \left(\frac{K_0^P}{\pi_P} R(t) + I_0 \right)} \left(1 + \frac{I_L}{r_L} \right),$$

siendo

$$\pi_P = \frac{\bar{P} + P^0}{\bar{P} + P^S}, \quad \bar{P} = \frac{I_P}{k_P}, \quad P^0 = \frac{S_P}{k_p}, \quad P^S = \frac{k_6}{k_5}.$$

La tabla siguiente muestra el valor de las constantes, su unidad y su descripción,

SÍMBOLO	UNIDADES	VALOR	DESCRIPCIÓN
C^S	pM	$5 \cdot 10^{-3}$	Valor de los osteoclastos para alcanzar la mitad de su diferenciación
D_A	día^{-1}	0,7	Tasa de apoptosis osteoclástica causada por TGF- β
d_B	día^{-1}	0,7	Tasa de diferenciación de respuesta de los osteoblasto
D_C	$pM \text{día}^{-1}$	$2,1 \cdot 10^{-3}$	Tasa de diferenciación de los precursores osteoclástico
D_R	$pM \text{día}^{-1}$	$7 \cdot 10^{-4}$	Tasa de diferenciación los osteoclastos progenitores
f_0	Adimensional	0,05	Proporción fijada
I_L	$pM \text{día}^{-1}$	$0 - 10^6$	Tasa de administración de RANKL
I_0	$pM \text{día}^{-1}$	$0 - 10^6$	Tasa de administración de OPG
I_P	$pM \text{día}^{-1}$	$0 - 10^6$	Tasa de administración de PTH
K	pM	10	Concentración fija de RANK
k_1	$pM \text{día}^{-1}$	10^{-2}	Tasa de unión de OPG-RANK
k_2	día^{-1}	10	Tasa de separación de OPG-RANKL
k_3	$pM^{-1} \text{día}^{-1}$	$5,8 \cdot 10^{-4}$	Tasa de unión de RANK-RANKL
k_4	día^{-1}	$1,7 \cdot 10^{-2}$	Tasa de separación de RANK-RANKL
k_5	$pM^{-1} \text{día}^{-1}$	0,02	Tasa de unión a su receptor de PTH
k_6	día^{-1}	3	Tasa de separación de PTH
r_L	$pM \text{día}^{-1}$	10^3	Tasa de producción y eliminación de RANKL
S_P	$pM \text{día}^{-1}$	250	Tasa de síntesis de PTH

El análisis matemático de este modelo presenta cierta dificultad, por este motivo está justificado utilizar como método de análisis la Dinámica de Sistemas.

$$KL = ((\text{union RANK} * \text{RANKL} / \text{separacion RANK} * \text{RANKL}) * \text{maximo RANKL en superficie celular} * \text{piP} * \text{Actividad osteoblastos} * (1 + (\text{Entrada RANK} / \text{concentracion RANKL})))$$

$$\text{piL} = KL / K$$

$$\text{sintesis PTH} = 250, \quad \text{degradacion PTH} = 86$$

$$\text{Entrada PTH} = 0, \quad \text{union PTH} = 0,02, \quad \text{separacion PTH} = 3$$

$$\text{piP} = (P + P_o) / (P + P_s)$$

$$P_o = \text{sintesis PTH} / \text{degradacion PTH}, \quad P = \text{Entrada PTH} / \text{degradacion PTH}$$

$$P_s = \text{separacion PTH} / \text{union PTH}, \quad \text{concentracion RANK} = 10$$

$$\text{Entrada OPG} = 0, \quad \text{sintesis OPG} = 200000, \quad \text{degradacion OPG} = 0,35$$

$$\text{separacion OPG} = 10, \quad \text{union OPG} = 0,02$$

$$K = 1 + (\text{union RANK.RANKL} * \text{concentracion RANK} / \text{separacion RANK.RANKL}) + ((\text{union OPG} / (\text{separacion OPG} * \text{degradacion OPG})) * ((\text{sintesis OPG} * \text{Respuesta osteoblastos} / \text{piP}) + (\text{Entrada OPG})))$$

$$\text{Entrada Osteoclastos} = 0$$

$$\text{Parada OC} = 0$$

Una vez simulado el modelo (Figura 2.37) se comprueba que los tres niveles se estabilizan en las cantidades,

$$R(t) \longrightarrow 0,001943, \quad B(t) \longrightarrow 0,001154, \quad C(t) \longrightarrow 0,001901$$

cuando $t \rightarrow \infty$.

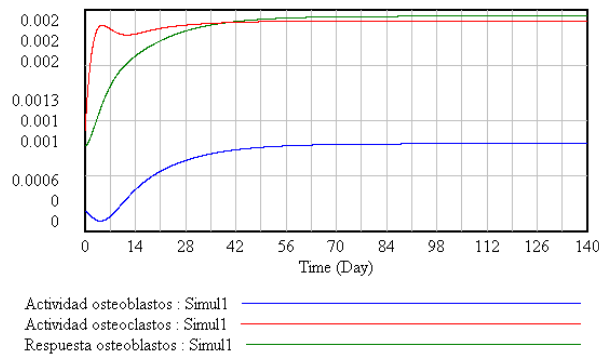


Figura 2.38. Resultado simulación

Haciendo uso de la flexibilidad de este método de análisis, podemos introducir en él nuevas hipótesis. Por ejemplo, ¿cómo se modificaría las concentraciones de las células de los huesos si añadimos desde el día 40 hasta el día 100 una tasa constante de 0.001 pm/día de osteoclastos?. Para ello, modificaremos las ecuaciones,

$$\text{Entrada Osteoclastos} = \text{STEP}(0,001, 40)$$

$$\text{Parada OC} = \text{STEP}(0,001, 100)$$

En la Figura 2.39 se muestran las tres concentraciones celulares después de introducir las ecuaciones y realizada la simulación.

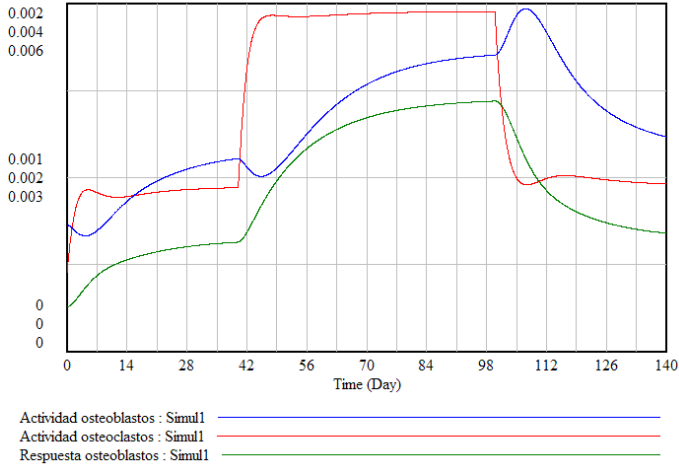


Figura 2.39. Resultado simulación.

Bibliografía

- [1] ALLMAN E.S.; RHODES J.A. *Mathematical Models in Biology. An Introduction*. Cambridge University Press, (2004)
- [2] ARANA J. Seminario impartido en Palencia el 5 de abril de 2001.
- [3] BATSCHELET E.; BRAND L.; STEINER A. *On the Kinetics of lead in the human body*. Journal of Mathematical Biology 15-23, (1979).
- [4] BORRELLI R.; COLEMAN C.S. *Ecuaciones diferenciales. Una perspectiva de modelización*. Oxford University Express, Mexico, (2002).
- [5] BRITTON N.F. *Essential Mathematical Biology*. Springer-Verlag, London, (2003).
- [6] CAUGHLEY G. *Mortality patterns in mammals*. Ecology, **47**, 906-918, (1966).
- [7] CAUGHLEY G.; GUNN A. *Conservation Biology in Theory and Practice*. Blackwell Science, Massachusetts, 147-149, (1996).
- [8] CONEJERO C.M.; MARTÍNEZ FUNES J.; NAVAS J.; ESTEBAN F.J. *Aplicación de la Geometría fractal a la Ecología de Paisajes*. Departamentos de Matemática y Biología Experimental, Universidad de Jaén, (2005).
- [9] DE L HAZA I.; COBO-MOLINOS J.; GARRIDO-GARCÍA M. NAVAS J.; RUEDA P.; TORRES C.; CARÚZ A.; ESTEBAN F.J. *Fractal dimension of U373 astrocytoma cells in DMEM or RPMI cultures*. HarFA -Harmonic and Fractal Image Analysis 94-96, (2005). [http : //www.fch.vutbr.cz/lectures/imagesci/download_ejournal/221.Haza.pdf](http://www.fch.vutbr.cz/lectures/imagesci/download_ejournal/221.Haza.pdf)
- [10] ESTEBAN F.J.; NAVAS J.; JIMÉNEZ J.P.; QUESADA J.M.; GOÑI J.; VÉLEZ DE MENDIZÁBAL N.; VILLOSLADA P. *System Dynamics as a tool in Stem Cells/Tissue Engineering*. Histology and Histopathology, Suppl. 1, 150-151, (2005).
- [11] ESTEBAN F.J.; NAVAS J.; QUESADA J.M. *Aplicaciones bioinformáticas en la docencia de Modelos Matemáticos en Biología*. II Reunión de la Red de Bioninformática de Andalucía. Baeza, ESPAÑA.

- [12] FOLLARI, R. *Interdisciplinaridad, espacio ideológico*. Simposio sobre Alternativas Universitarias, UAM-Azcapotzalco, México, (1980).
- [13] FONTDEVILA, A. M. *Introducción a la genética de poblaciones*. Síntesis, Madrid 112-117,(1999).
- [14] FORESTER, J.W. *Principles of Systems*. SMIT Press, Cambridge, M.A.(1968).
- [15] GALACH, M. *Dynamics of the tumor-immune system competition. The effect of time delay*, Int. J. Appl. Math. Comput. Sci.,Vol. 13, n^o 3, 395-406, (2003).
- [16] GARCÍA CASTRO A.; GARRIDO PALOMERA E., ENDRINO M.I.; NAVAS J.; ESTEBAN F.J. *Dimensión Fractal de Imágenes MRI-T2 en la enfermedad de Alzheimer*. Departamentos de Matemáticas y Biología Experimental, Universidad de Jaén, (2005).
- [17] HANNON B.; RUTH M. *Modeling Dynamic Biological Systems*. Systems Springer, New York 82-86, (1997).
- [18] HANNON B.; RUTH M. *Modeling Dynamic Biological Systems*. Systems Springer, New York 65-68, (1997).
- [19] HARTLOVE J.; SHAFFER D.; RAGAN S. *Glucose-Insuline Model*. The Maryland Virtual High School of Science and Mathematics, (2001).
- [20] HORN H.S. *The ecology of secondary succession*. Annual Review of Ecology and Systematics 5:25-37, (1974).
- [21] LEMAIRE V.; TOBIN F.L.; GRELLER L.D.; CHO C.R.; SUVA L.J. *Modeling the interactions between osteoblast and osteoclast activities in bone remodeling*, Journal of Theoretical Biology, 229, 293-309, (2004).
- [22] LI B.L. *Ecological Modelling*, 132, 33-50, (2000).
- [23] MANDELBROT B. *The Fractal Geometry of Nature*, Eds. W.H.Freeman and Company, New York, (1983).
- [24] MARTÍN-GARCÍA J. *Teoría y Ejercicios Prácticos de Dinámica de Sistemas*, Barcelona, (2003).
- [25] NOWAK M.A.; MAY R.M. *Virus Dynamics*, Oxford University Press, New York 16-26, (2000).
- [26] MARUSIC M., BAJZER Z., FREYER J.P.; VUC-PAVLOVIC, S. *Analysis of growth of multicellular tumour spheroids by mathematical models*. Cell, Prolif., **27**, 73-94, (1994).

- [27] NAVAS J.; QUESADA J.M.; GOÑI J.; VÉLEZ DE MENDIZÁBAL N.; VILLOSLADA P.; ESTEBAN F.J. *Glioma-Immune evasion: a system dynamics approach*. proceedings of the II International Conference on Computational Bioengineering, 699-710, Rodrigues et al. (Eds.), IST Press, ISBN: 972-8469-37-3, (2005).
- [28] ORTEGA H. *Un modelo logístico para el crecimiento tumoral en presencia de células asesinas*. Revista Mexicana de Ingeniería Biomédica, volumen **XX**, nº 3, 61-67, (1999).
- [29] RIOS, S. *Modelización*, Alianza Universidad, Madrid, (1995).
- [30] SERRANO C.; RODRÍGUEZ I.; MARTOS D.; NAVAS J.; ESTEBAN F.J. *Geometría Fractal de la Sustancia Blanca Cerebral durante el desarrollo de Esclerosis Múltiple*. Departamentos de Matemáticas y Biología Experimental, Universidad de Jaén, (2005).
- [31] WARTON D.A.; GRAHAM W. *An approach to the teaching of host-parasite population modelling*. International Journal for Parasitology vol. 19; 451-45, (1989).
- [32] WERNER P.A.; CASWELL H. *Population growth rates and age vs. stage distribution models for teasel (*Dipsacus sylvestris*) Huds.* Ecology 58: 1103-1111, (1977).